



Facultad de Medicina  
**Universidad Zaragoza**

## Trabajo Fin de Grado

LA INFECCIÓN COVID EN EL PACIENTE VIH, DESDE EL PUNTO DE VISTA  
EPIDEMIOLÓGICO Y CLÍNICO

COVID INFECTION IN HIV PATIENTS FROM THE EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL POINT  
OF VIEW

AUTOR:

ANDREA COTAINA GRACIA

DIRECTOR/ES:

MARÍA JOSE CRUSELLS CANALES

MARÍA ISABEL SANJOAQUIN CONDE

JOSÉ MANUEL VINUESA HERNANDO

## ÍNDICE

1. RESUMEN, 3

2. ABSTRACT, 4

3. INTRODUCCIÓN, 5

3.1. Pandemia por SARS-CoV-2, 5

3.2. SARS-CoV-2: Características y fisiopatología, 5

3.3 Transmisión, 6

3.4. Incubación y periodo de contagiosidad, 6

3.5. Aspectos clínicos, diagnóstico y tratamiento, 8

3.6. Pandemia COVID-19 e infección VIH, 14

4. OBJETIVOS, 17

5. MATERIAL Y MÉTODOS, 17

6. RESULTADOS, 19

7. DISCUSIÓN, 23

8. CONCLUSIÓN, 25

9. SIGLAS Y ACRÓNIMOS, 26

10. BIBLIOGRAFÍA, 27

## **1. RESUMEN**

El **objetivo** es medir la incidencia y gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en la población VIH del Área Sanitaria III de Aragón. Detectar factores de protección o de mayor riesgo de COVID19 en la población que vive con infección VIH.

Se lleva a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el Hospital Clínico Lozano Blesa, de referencia en el Área Sanitaria III. Se incluyen todos los pacientes VIH que en el periodo de tiempo de 1 de marzo de 2020 a 31 de enero de 2021 son diagnosticados de infección SARS-CoV-2. Mediante revisión de historia clínica electrónica se recogen variables demográficas, clínicas, analíticas y terapéuticas. El análisis estadístico descriptivo se lleva a cabo con el programa SPSS Statistic 26.

**Resultados:** del total de 886 pacientes VIH en seguimiento, 81 fueron diagnosticados de COVID19 (9%) todos ellos con buen perfil inmunoviroológico. El 44% (36 pacientes) fueron asintomáticos. De los 45 pacientes sintomáticos 7 (8,6%) necesitaron ingreso hospitalario. Ninguno se trasladó a UCI y no hubo muertes. La comorbilidad más prevalente en la población ingresada fue la hipertensión, seguido de DM y EPOC.

**Conclusión:** El comportamiento de COVID 19 en individuos VIH bien controlados es similar a la población general. EL riesgo de complicaciones o peor evolución se relaciona con las comorbilidades asociadas y no con la condición de ser VIH.

**PALABRAS CLAVE:** SARS-CoV-2, VIH, terapia antirretroviral, COVID-19.

## **2. ABSTRACT**

The **objective** is to evaluate the incidence and severity of SARS-CoV-2 infection in the HIV population of the Health Area III of Aragon. To detect protective factors or higher risk factors for COVID19 in the people living with HIV infection.

An observational, descriptive and retrospective study was carried out at the Lozano Blesa Hospital, located in Health Area III of Aragon. All HIV patients who, from March 1, 2020 to January 31, 2021, are diagnosed with SARS-CoV-2 infection are included. By reviewing the electronic medical record, demographic, clinical, analytical and therapeutic variables are collected. The descriptive statistical analysis is carried out with the program SPSS Statistic 26.

**Results:** of the total of 886 HIV patients in follow-up, 81 were diagnosed with COVID19 (9%), all of them with a good immunovirological profile. 44% (36 patients) were asymptomatic. Of the 45 symptomatic patients, 7 (8.6%) required hospital admission. None were transferred to ICU and there were no deaths. The most prevalent comorbidity in the hospitalized population was hypertension, followed by DM and COPD.

**Conclusion:** the behavior of COVID 19 in well-controlled HIV individuals is similar to the general population. The risk of complications or worse evolution is related to the associated comorbidities and not to the condition of being HIV.

**KEY WORDS:** SARS-CoV-2, HIV, antiretroviral therapy, COVID-19.

### **3. INTRODUCCIÓN**

#### **3.1. Pandemia por SARS-CoV-2.**

El 31 de diciembre de 2019 se notificó en Wuhan (China) un brote de neumonía de etiología desconocida. Fue denominado SARS-CoV-2 responsable de la enfermedad COVID19. En un corto periodo de tiempo la infección se propagó por toda la geografía del planeta, por lo que el 11 de marzo la OMS declaró la pandemia mundial por COVID19.<sup>(1)</sup>

En 1965 se detectó por primera vez un coronavirus en un humano con rinitis. Desde ese momento han aparecido nuevos coronavirus que se han relacionado con infección respiratoria banal o resfriado común, pero alguno de ellos ha provocado en el hombre cuadros respiratorios graves.<sup>(1)</sup>

En 2002-2003 se detectó el SARS, que causó una epidemia de distrés respiratorio severo agudo, comunicándose entonces 8098 casos con una letalidad del 10%.

En 2012 en Oriente Medio se detectaron casos graves asociados a un nuevo coronavirus, el MERS, con 2465 casos y una letalidad del 34%.<sup>(1)</sup>

#### **3.2. SARS-CoV-2: Características y fisiopatología**

El SARS-CoV-2 es un nuevo virus de la familia *Orthocoronavirinae*, género *Coronavirus* (*Sarbecovirus betacoronavirus, beta 2b*).<sup>(2)</sup>

Genotípicamente está más próximos al coronavirus de los murciélagos que al SARS humano<sup>(1)</sup>; aunque en la cadena de transmisión pudo haber alguna relación con murciélagos, no se encontró ningún animal portador del virus.<sup>(2)</sup>

El genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales, de las que destaca la proteína S (Spike), espícula característica que envuelve a los coronavirus a modo de corona y que se adhiere a las células humanas a través del receptor ACE-2.<sup>(1)</sup>

El receptor ACE-2 se expresa en diferentes células del organismo, especialmente en células epiteliales alveolares pulmonares, corazón, vasos sanguíneos y tracto gastrointestinal.<sup>(1)</sup>

### **3.3 Transmisión**

El salto animal-humano sigue sin conocerse, los animales no contribuyen mayoritariamente en la transmisión de esta infección, pero se especula que el contacto con animales infectados o con sus secreciones pudo estar implicado en el inicio. <sup>(2)</sup>

La evidencia científica demuestra que la transmisión principal es humano-humano, por contacto con secreciones. Recientemente se ha comprobado la transmisión por aerosoles, si bien solo es demostrable cuando el resto de mecanismos están ausentes. Se ha llegado a demostrar la viabilidad de partículas virales en el aire hasta 16 horas. <sup>(2)</sup>

La transmisión por fómites puede ocurrir por contacto directo de la conjuntiva o mucosa de la boca y nariz con las manos u objetos contaminados, si bien en los estudios realizados sobre los objetos que se encontraban alrededor de la cama de los pacientes no se han detectado virus viables. <sup>(3)</sup>

La transmisión vertical puede ocurrir, la abundancia de ACE-2 en la superficie de las células placentarias podría contribuir a la transmisión transplacentaria tras la infección materna. No se ha detectado transmisión con la lactancia, ni con el contacto con heces u orina de enfermos. <sup>(3)</sup>

### **3.4. Incubación y periodo de contagiosidad**

El periodo de incubación, definido como el tiempo entre la exposición y el inicio de los síntomas, se encuentra en 5.1 días (IC 95% 4.5 a 5.8). La mayoría de los casos sintomáticos ya han desarrollado los síntomas en el día 11.7 (IC 95% 9.7 a 14.2). La transmisión de la infección entre dos personas comienza, según los estudios de transmisión, 1-2 días antes del inicio de síntomas del transmisor. <sup>(4)</sup>

El periodo de latencia es el tiempo desde la transmisión desde el caso índice hasta que el individuo se vuelve transmisible, es de 1-2 días antes de terminar el periodo de incubación y antes de presentar síntomas iniciales. El tiempo desde el inicio de la enfermedad del caso índice y el inicio de la enfermedad del caso secundario se denomina intervalo serial. <sup>(4)</sup>

El tiempo medio de duración de los síntomas es de dos semanas en los casos leves y de 3 a 6 semanas en casos graves. A mayor gravedad de la enfermedad, las cargas virales son más elevadas y sostenidas en el tiempo. Las formas graves conservan durante más tiempo la capacidad de transmitir la infección. <sup>(4)</sup>

La transmisión se produce predominantemente en tres ambientes: intrafamiliar, eventos desarrollados en entornos cerrados y en el entorno asistencial cuando no se adoptan correctamente las medidas de prevención. <sup>(4)</sup>

#### TASA DE ATAQUE SECUNDARIO

Se denomina así al número de casos de la enfermedad que aparecen dentro del periodo de incubación de los casos susceptibles. En el COVID19 se ha visto que puede variar entre el 0,7% y 75% en función del tipo y duración de la exposición, cantidad de virus viable en secreciones respiratorias y la usencia de medidas de prevención de transmisión entre otros. <sup>(4)</sup>

#### NÚMERO BASICO (R0) Y EFECTIVO (Re) DE REPRODUCCIÓN Y FACTOR DE DISPERSIÓN K

El coeficiente de infección R0 es el promedio de casos secundarios producidos a partir de un caso índice. Es proporcional al número de contactos sociales de ese caso índice, por lo que las medidas de salud publica y de distanciamiento social son las que descenden este R0. Es un calculo promediado, frente al Re que es número reproductivo efectivo, es decir, el número de casos reales que cada día se han contagiado a partir de los casos existentes. <sup>(4)</sup>

En la transmisión de SARS-CoV-2 se ha observado que no hay homogeneidad, es decir, está afectada por un factor de dispersión (K) que representa la variación con la que se distribuyen los casos secundarios a partir de un caso primario. Se ha observado que los valores de K se encuentran entre 0,08 y 0,43%, lo que significa que el 80% de los casos secundarios se han producido por el 10-20% de los casos primarios. <sup>(4)</sup>

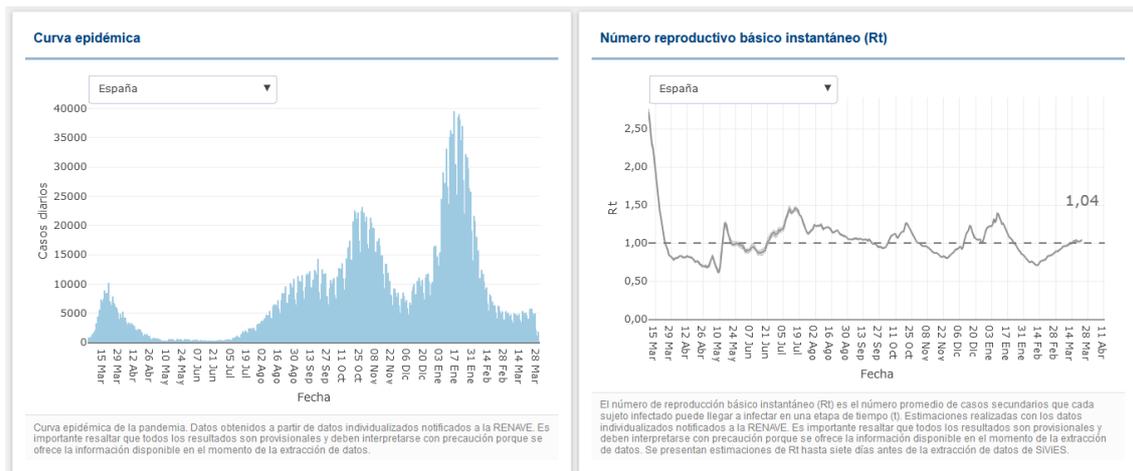


Figura 1: Curva epidémica y número reproductivo básico instantáneo más reciente a fecha de abril de 2021 en España. Fuente: RENAVE. <sup>(5)</sup>

### **3.5. Aspectos clínicos, diagnóstico y tratamiento**

#### **3.5.1. ASPECTOS CLÍNICOS**

La infección por SARS-CoV-2 habitualmente es asintomática o paucisintomática. La gravedad de las manifestaciones depende por un lado de factores propios del huésped y por otro lado de la virulencia del agente causal. Se asocian también otros factores extrínsecos que pueden modificar la evolución: factores sociodemográficos, accesibilidad al sistema sanitario y vacunas entre otros.

En las series publicadas de pacientes hospitalizados, se han descrito como principales síntomas los siguientes: <sup>(4)</sup>

- Fiebre (47%-87.9%)
- Tos (25%-67.7%)
- Odinofagia (13.9%-16%)
- Cefalea (13.6%)
- Disnea (18.6%-31%)
- Vómitos (6%)
- Diarrea (3.7%-14%)

Otros síntomas descritos, agrupados por órganos y aparatos son: <sup>(4)</sup>

- Neurológicos: mareo (17%), alteración del nivel de conciencia (7%).
- Cardiológicos: taquicardia o bradicardia.
- Oftalmológicos: ojo seco (20.9%), visión borrosa (11.8%), conjuntivitis.
- Otorrinolaringológicos: anosmia y disgeusia (5%-65%), rinitis, dolor facial.
- Dermatológicos: rash cutáneo, erupciones vesiculosas similares a púrpura o varicela.
- Hematológicos: fenómenos trombóticos. También se ha observado una mayor incidencia de sangrados.

Entre las complicaciones clínicas destacan: <sup>(4,6)</sup>

- Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): en los casos en los que aparece lo hace en torno al 7º día desde el inicio de los síntomas.
- Daño miocárdico agudo, cardiomiopatía, shock cardiogénico. Muerte súbita.
- Enfermedad tromboembólica: tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular agudo en pacientes menores de 50 años y sin factores de riesgo cardiovascular. Isquemia cardiaca.
- Síndrome hiperinflamatorio: fiebre persistente, elevación de parámetros inflamatorios. Habitualmente se asocia con desenlace fatal.
- Otras complicaciones inflamatorias: Guillain-Barré, síndrome de Kawasaki en niños y adultos jóvenes. Síndrome de shock tóxico.

En los pacientes inmunocomprometidos no se ha objetivado un aumento de la mortalidad o diferencia en la sintomatología, si bien si se ha detectado una persistencia de PCR positiva durante más tiempo, aunque no parece estar relacionada con la infectividad. <sup>(4,6)</sup>

Existen algunos casos en los que persisten síntomas más allá de los dos meses, reciben la denominación de “COVID persistente” y aún se están estudiando sus mecanismos fisiopatológicos. Su aparición no está relacionada con la gravedad de la infección inicial, por lo que puede afectar tanto a pacientes leves como a graves hospitalizados. Se están creando unidades para el estudio y atención de las personas con COVID persistente usando protocolos de manejo. <sup>(7)</sup>

Se intenta precisar las características demográficas y clínicas de los pacientes, estableciendo “fenotipos COVID”, de cara a predecir la evolución de determinados tipos de pacientes. En España el 43% de los primeros 18.609 casos comunicados, precisaron ingreso (3.9% en UVI). <sup>(8)</sup>

Determinados factores de riesgo se pueden asociar a una presentación grave de la enfermedad: diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica crónica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, neoplasias, hepatitis B, alteración de la función hepática e inmunodeficiencias entre las que se incluye la infección por VIH. <sup>(9)</sup>

En España, según la revisión realizada por el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, las comorbilidades asociadas a mal pronóstico de COVID-19, tanto en pacientes hospitalizados como leves, coinciden con algún matiz con otras series publicadas. <sup>(10)</sup>

Comorbilidades	Series hospitalarias				Series generales	
	China (n=1.099) %	Alemania- (10.021) %	España (n=6.422) %	España (n=4.035) %	China-CDC (n=44.672) %	España-CNE (n=250.273) %
Cualquiera	23,7		-		26	65
EPC	1,1	13,6	15,5	17,9	2,4	11
Diabetes	7,4	27,9	18,7	21,8	5,3	16,2
E. cardiovascular	2,5	26,9	20,7	23,3	4,2	29
HTA	15	55,6	50,2	51,2	12,8	21,3
E. cerebrovascular	1,4		-	9,3*	ND	ND
Cáncer	0,9		10,7	6,7**	0,5	ND
IRC	0,7	22,8	6,1	5	ND	ND
Inmunosupre-sión	0,2		-	ND	ND	ND
Enfermedad digestiva	ND		-	1,3***	ND	ND
Obesidad		5,9		13,8		

EPC: enfermedad pulmonar crónica; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; \* Incluye Enfermedad cerebrovascular, ND: sin datos; \* enfermedad neurológica crónica; \*\*cánceres sólidos (hematológicos: 2,3%); \*\*\*cirrosis

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios de Guan, Casas, Berenguer, Karagiannidis

Tabla 1: Comparación de la comorbilidad en pacientes ingresados frente a series de pacientes no ingresados. Fuente: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. <sup>(10)</sup>

Se han estudiado los marcadores de gravedad en diversas series, pudiendo destacar:

- Carga Viral: es un factor independiente de gravedad.
- Síndrome hiperinflamatorio (tormenta de citoquinas).
- Alteraciones de la coagulación: (sangrado o trombosis).

Se han emprendido diversos estudios genéticos dirigidos a identificar polimorfismos en receptores o diversidad genética asociada a manifestaciones clínicas hiperinflamatorias graves. Se especula que determinados polimorfismos genéticos en la ACE-2 pueden conferir un mayor o menor riesgo de severidad en la enfermedad, pero todavía no hay resultados consistentes. <sup>(11)</sup>

### 3.5.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Tras la infección se estimula la inmunidad humoral y celular. Se desarrollan anticuerpos dirigidos contra la proteína S (Spike) o N (nucleocápside). Los anticuerpos neutralizantes van dirigidos contra la proteína S. Estos anticuerpos comienzan a detectarse a partir del 10º día de enfermedad y se elevan a partir de la 3ª semana para persistir durante meses.

Ante una nueva exposición al virus, la inmunidad celular de memoria estimulará a las células B en la producción de anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2. <sup>(12)</sup>

Tenemos distintas formas para diagnosticar: <sup>(4)</sup>

1. Detección de particular virales:
  - Pruebas rápidas de detección de antígenos.
  - Pruebas basadas en la reacción de cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). La muestra de elección es nasofaríngea. Algunas pruebas se pueden realizar en saliva.
2. Detección de anticuerpos (serología). Se emplea sobre todo como marcador de infección pasada. Están presentes en el 90% de los casos a partir del día 20 de síntomas.

La disponibilidad de RT-PCR, serologías y test de antígeno rápido no ha sido constante durante todos los periodos de la pandemia. Inicialmente, dada la escasez de pruebas diagnósticas, muchos de los diagnósticos fueron clínicos apoyados con radiología y parámetros de laboratorio.

A lo largo de la evolución del paciente, la prueba positiva para PCR no indica necesariamente capacidad infectiva puesto que hay estudios (Hospital 12 de Octubre de Madrid) que han determinado la ausencia de viabilidad del virus en secreciones bronquiales de pacientes graves a partir de la semana 3. <sup>(13)</sup>

En heces la eliminación de RNA viral persiste durante más de 5 semanas. <sup>(10)</sup>

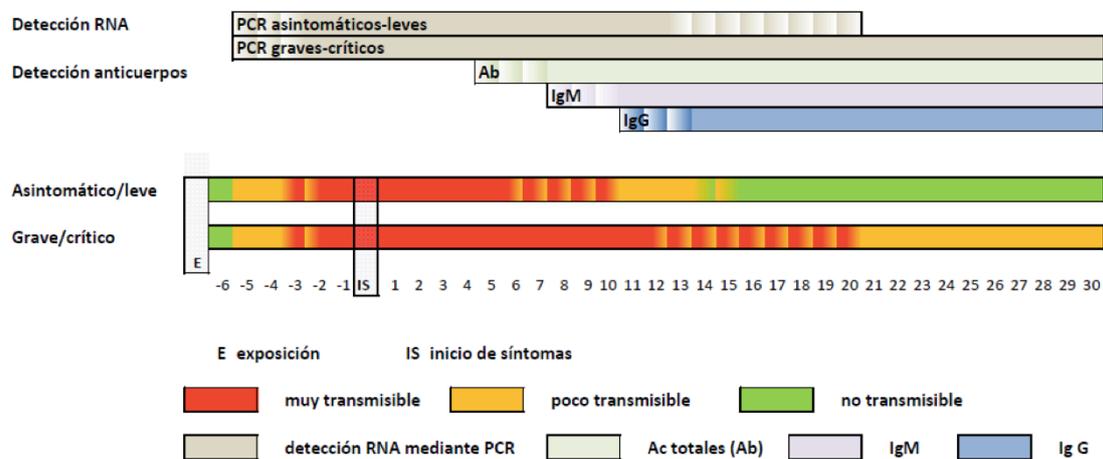


Figura 2: Periodos medios de transmisibilidad según la gravedad de los casos de COVID-19 y periodos de detección de RNA de SARS-CoV-2 mediante PCR y de anticuerpos mediante técnicas serológicas. <sup>(4)</sup>

Respecto a la serología, la IgM comienza a detectarse a partir de la primera semana desde el inicio de los síntomas y la IgG a partir del día 10. A finales de noviembre de 2020, la seroprevalencia de IgG detectada estaba entre un 5 y un 15% de la población española. <sup>(12)</sup>

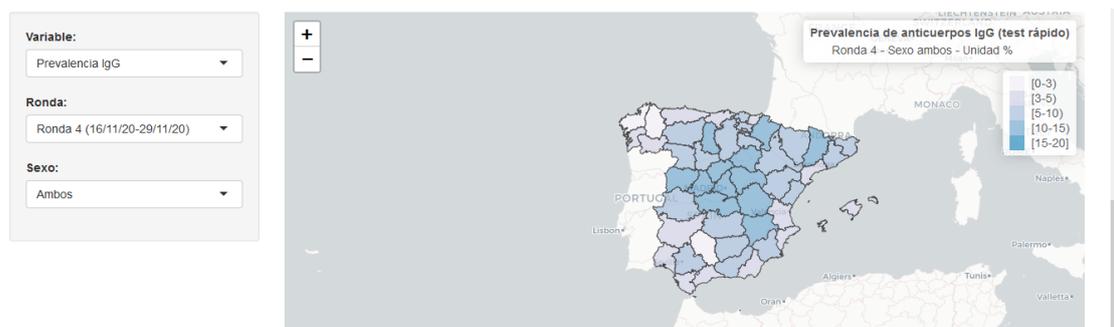


Figura 3: Estudio de seroprevalencia realizado en noviembre de 2020. <sup>(12)</sup>

### 3.5.3. TRATAMIENTOS Y DIANAS TERAPÉUTICAS

Continúan en estudio varios fármacos antivirales, inmunomoduladores y otras terapias como los anticuerpos monoclonales. Los resultados de los ensayos clínicos pueden modificar las recomendaciones terapéuticas en los próximos meses. <sup>(14)</sup>

La infección por SARS-CoV-2 es una enfermedad predominantemente respiratoria y por el momento no se ha encontrado una terapia específica adecuada. Muchos de los fármacos que se emplearon al principio, como la hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir y otros, han pasado a estar desaconsejados por falta de eficacia o efectos adversos que se han ido comunicando en los ensayos clínicos. <sup>(15)</sup>

El coronavirus SARS-CoV-2 tiene una sola cadena de ARN con 30.000 nucleótidos y presenta un 80% de similitud con el SARS-CoV.

Una diana terapéutica es la proteína S de superficie que determina la adhesión a los neumocitos, macrófagos y células dendríticas del epitelio respiratorio. Otra diana terapéutica planteada es el receptor ACE-2, sobre la que han surgido otros estudios. <sup>(1)</sup>

Durante el año de pandemia se han propuesto múltiples tratamientos para enfermedad, sin haber podido aún encontrar un tratamiento aplicable de forma general. Esto justifica que la elección del tratamiento deba hacerse ajustada a cada paciente y su situación clínica particular en función de la forma de presentación clínica, disponibilidad de aislamiento, necesidad de medidas de soporte y probabilidad de mala evolución. <sup>(14)</sup>

Los objetivos del tratamiento se pueden resumir en cuatro:

1. Controlar los síntomas y aportar medidas de soporte.
2. Disminuir la carga viral.
3. Acelerar el proceso de recuperación clínica.
4. Limitar la transmisión a la comunidad.

En el momento actual las terapias avaladas por ensayos clínicos son: <sup>(4,8,16)</sup>

- **Dexametasona:** efecto antiinflamatorio. Recomendada si se necesita O<sub>2</sub> de alto flujo para mantener SatO<sub>2</sub> por encima del 94%. Ha demostrado impacto positivo en la disminución de la mortalidad.

- **Remdesivir:** es un antiviral, con actividad frente a virus ARN. Recomendado si se necesita O2 de bajo flujo para mantener saturación de O2 por encima de 94%. En un ensayo clínico doble ciego disminuyó el tiempo hasta la recuperación, aunque no disminuye la mortalidad. Solo indicado en pacientes con duración de síntomas virales de menos de 10 días de evolución. Los efectos secundarios posibles son la elevación de las transaminasas. <sup>(16)</sup>
- **Dexametasona + Remdesivir:** combinación que busca efecto antiviral + antiinflamatorio.
- **Tocilizumab:** inmunomodulador que inhibe la acción de la citoquina IL6. Algunos protocolos recomiendan el uso de tocilizumab en combinación con dexametasona cuando los marcadores de inflamación están significativamente aumentados. <sup>(16,17)</sup>
- **Heparina de bajo peso molecular:** profilaxis antitrombótica en pacientes hospitalizados. <sup>(16)</sup>

### **3.6. Pandemia COVID-19 e infección VIH**

Hasta el momento actual, la pandemia COVID en nuestro país ha marcado fundamentalmente tres periodos (olas), mientras que en Aragón se pueden distinguir cuatro. El seguimiento de la incidencia acumulada es fundamental para el control de la transmisión. Los casos de infección COVID son enfermedad de declaración obligatoria, y se notifican en el registro RENAVE, del que tomamos la siguiente imagen de incidencia acumulada a 30 de marzo de 2021: <sup>(5)</sup>

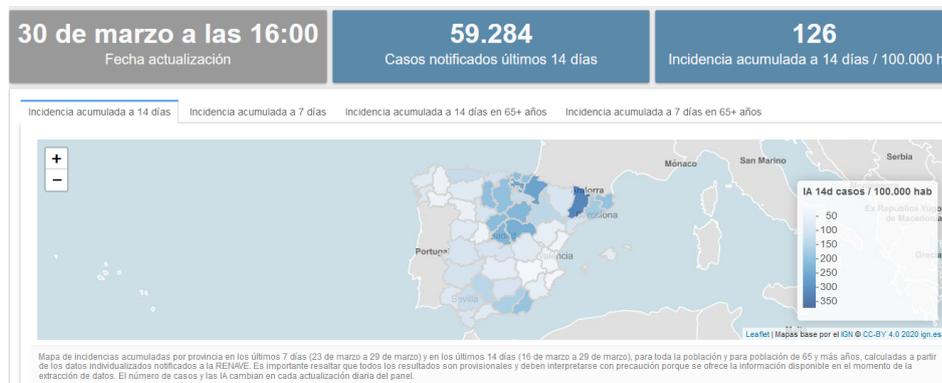


FIGURA 4: Incidencia acumulada actualizada a 30 de marzo de 2021 <sup>(5)</sup>

Podemos observar los datos específicos de España y Aragón en la siguiente gráfica:

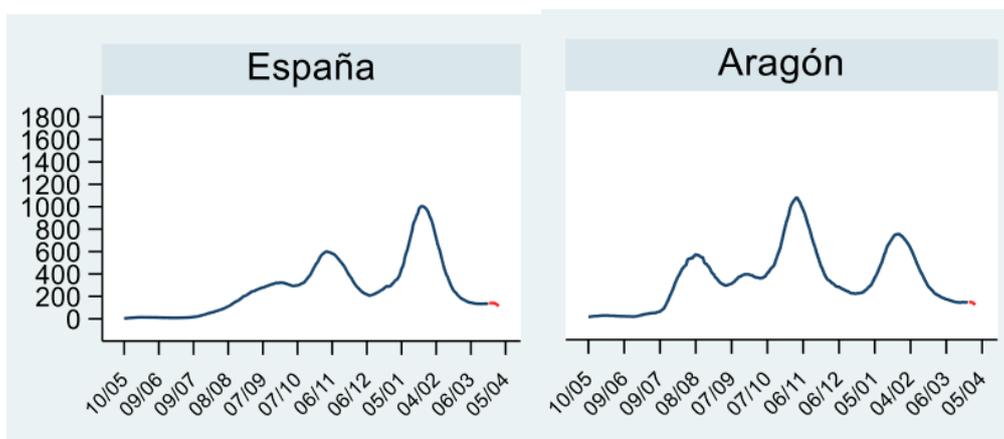


FIGURA 5: Incidencia acumulada en 14 días. <sup>(5)</sup>

La pandemia por COVID-19 se ha superpuesto a la ya existente pandemia por VIH. Más de 38 millones de personas en el mundo estaban diagnosticadas de VIH a finales de 2019. <sup>(9)</sup> El Virus de la Inmunodeficiencia Humana ataca al sistema inmune del huésped, particularmente destruyendo los linfocitos T CD4. Esto hace que la capacidad de respuesta inmunológica adaptativa de la persona infectada se vea deteriorada y cuando la cifra de CD4 desciende por debajo de 200 cels/mm<sup>3</sup>, aparecen infecciones como tuberculosis, enfermedades oportunistas y determinados tumores asociados a la inmunosupresión. El inicio precoz de la terapia antirretroviral implica un beneficio individual porque detiene el deterioro inmunológico y con ello disminuye la morbilidad, al tiempo que proporciona un beneficio colectivo al disminuir la transmisibilidad a otras personas.

España es el país con mayor prevalencia de VIH de la Unión Europea. Según los últimos datos publicados por el ministerio <sup>(18)</sup> (sin corregir por la pandemia COVID-19) se han notificado en 2020 2.698 nuevos diagnósticos, con una tasa estimada de 7,49 casos/100.000 habitantes.

Respecto a los casos de COVID-19, a finales de diciembre de 2020 <sup>(19)</sup> se habían comunicado 1.879.413 casos totales. No se han recogido hasta la fecha datos a nivel nacional sobre el número de pacientes VIH que han sufrido infección por SARS-CoV-2, ni hay datos sobre la clínica y severidad del cuadro en esta población. <sup>(20)</sup>

En España, más del 90% de los pacientes con infección VIH recibe terapia antirretroviral según las pautas recomendadas por las guías de tratamiento nacionales e internacionales.

El comportamiento que tiene el SARS-CoV-2 en pacientes VIH permanece sin esclarecer. Pese a la elevada mortalidad global por COVID-19, los casos comunicados de fallecimiento en pacientes con inmunosupresión asociada a VIH no han sido muy elevados. <sup>(20,21)</sup>

La población VIH en general presenta muchas variables que se identifican como factores de riesgo de mala evolución en COVID-19. La expectativa inicial presuponía que los pacientes VIH podrían ser una población más vulnerable al SARS-CoV-2 y con un peor pronóstico respecto a la población general. Hasta el momento no se han comunicado datos de la mortalidad por COVID-19 en población VIH y desconocemos si esta es mayor que en la población general con los mismos factores de riesgo. <sup>(22)</sup>

Una de las propuestas fisiopatológicas para explicar esta impresión, es la posibilidad de que en pacientes VIH, una respuesta inmune menos intensa minimice los síntomas graves de la tormenta de citoquinas. Otra hipótesis que se baraja es que alguna de las terapias antirretrovirales interfiera en la síntesis de ARN de SARS-CoV-2. Algunos trabajos comunicados en congresos y reuniones científicas atribuyen a la terapia antirretroviral algún tipo de acción sobre el ciclo replicativo del SARS-CoV-2. <sup>(9)</sup> Si bien esto aún no presente suficiente evidencia, si puede asentar las bases para futuras investigaciones.

#### **4. OBJETIVOS**

- Describir las características de presentación de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes VIH del Sector Sanitario Zaragoza III.
- Detectar cuales son los factores de riesgo que se relacionan con mala evolución clínica.
- Valorar si determinadas terapias antirretrovirales pueden ejercer algún papel protector respecto a la infección por SARS-CoV-2.

#### **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de todos los pacientes VIH en terapia antirretroviral y en seguimiento en el hospital de referencia del Sector Sanitario Zaragoza III diagnosticados de infección confirmada por COVID-19, en el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2020 y 31 de enero de 2021.

Como fuentes de información se utilizó la historia clínica electrónica y el registro de dispensaciones del Servicio de Farmacia.

Se recogen como variables principales:

- Demográficas: sexo, edad, nacionalidad
- Comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, neumopatía (asma, EPOC), ECV crónica, enfermedad renal crónica, neoplasias, lupus y coinfección VHB y/o VHC
- Características en relación con la infección VIH: fecha del diagnóstico, TAR en el momento de la infección por COVID, última cifra de CD4 y carga viral VIH disponible antes del diagnóstico de COVID.
- Características en relación con la infección COVID: fecha del diagnóstico, tipo de prueba diagnóstica, ola en la que se produce el diagnóstico, tipo de síntomas presentados (asintomático, cefalea, fiebre, tos, disnea, mialgias, hemoptisis, anosmia, disgeusia, odinofagia), tipo de manejo clínico (ambulatorio u hospitalario), si ingreso hospitalario, duración del mismo, tratamiento recibido y gravedad del cuadro (se consideró moderado si la infección cursó con

neumonía, y grave si hubo necesidad de oxigenoterapia de alto flujo o ingreso en UCI o si acabó en fallecimiento).

Las variables cuantitativas serán resumidas en variables de tendencia central y de dispersión, usando la media y desviación estándar en los casos en que la distribución fuera normal, y mediana y rango en caso de que no lo fuera. La normalidad de las distribuciones de cada variable cuantitativa analizada se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cualitativas serán resumidas con porcentajes.

Para la comparación de variables cuantitativas se usará la prueba de t-Student de dos colas para variables con distribución normal, y la prueba de Mann-Whitney para variables con distribución no paramétricas. La comparación de variables cualitativas se realizó con la prueba de chi cuadrado, usando el test exacto de Fisher si fuese necesario. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

## **6. RESULTADOS**

El área Sanitaria III de Aragón abarca una población de 306.000 habitantes, de ellos 48.000 son extranjeros (12%) y está constituida por 22 centros de Atención Primaria (15 rurales y 7 urbanos). <sup>(23)</sup>

El hospital Clínico Universitario es el Hospital de referencia del Area III y presta asistencia a 886 pacientes VIH adultos y 10 pediátricos.

A lo largo de la pandemia, el área Sanitaria III ha registrado las cifras más altas en diagnósticos COVID 19 y el Hospital Clínico en proporción a su número de camas ha sido el hospital con mayor número de hospitalizaciones tanto en planta (3046 ingresos) y en Unidades de cuidados intensivos (326 ingresos).

De los 866 pacientes VIH en terapia antirretroviral, 81 (9%) pacientes se diagnosticaron de COVID-19 en el intervalo de tiempo del estudio.

El 54,3% eran varones y la edad media fue de 46,4 años (desviación estándar 12,7). En cuanto a la nacionalidad quedan reflejados los datos en la siguiente tabla

Nacionalidad	Resultado en la cohorte total (n=81)
• Africana	42%
• Española	35,8%
• Latinoamérica	18,5%
• Europea	2,5%
• No consta en la historia clínica	1,2%

*Tabla 2: Distribución por nacionalidad*

Un 46,9% de los pacientes tenían una o varias comorbilidades, que se recogen en la tabla

3

Comorbilidades	Resultado en la cohorte total (n=81)
• HTA	18,5%
• DM	6,2%
• Obesidad	4,9%
• Neumopatía (asma, EPOC)	8,7%
• ECV crónica	18,5%
• I.R.C.	4,9%
• Neoplasia	3,7%
• Lupus	1,2%
• Coinfección VHB y/o VHC	9,9%

*Tabla 3: Comorbilidades*

En el momento del diagnóstico de COVID-19, todos los pacientes estaban en tratamiento con terapia antirretroviral, que se especifica en la tabla 4.

El 91,4% de los pacientes tenían carga viral indetectable. La cifra de CD4 media en el momento analizado fue de 717,9 (desviación estándar 321,7) células por milímetro cúbico.

Tratamiento antirretroviral	Resultado en la cohorte total (n=81)
• IINT+2ITIN	57%
• IINT+2ITIN+IP	2,5%
• IINT+IP+ITINN	1,2%
• IINT+ITIN	12,3%
• IINT+ITINN	6,1%
• IP+IINT	1,2%
• IP+ITIN	12,3%
• ITINN+2ITIN	7,4%

Tabla 4: Tratamiento antirretroviral

Respecto a la fecha del diagnóstico de la COVID, el 56,8% (46 pacientes) fueron diagnosticados en la segunda ola, 19,8% (16 pacientes) en la tercera, 14,8% (12 pacientes) en la cuarta y el 8,6% (7 pacientes) restante en la primera.

En el 84% (68 pacientes) tenían prueba PCR positiva. 1 paciente con PCR no concluyente se diagnosticó por serología IgG positiva. Los 12 pacientes con PCR negativa se diagnosticaron en el 90% mediante Test de antígenos y en un 10% mediante serología IgM.

La infección cursó asintomática en el 43,8% de los pacientes, fue de intensidad leve en el 47,5% y moderada en el 8,8%. No hubo casos graves. Todos los pacientes con cuadros moderados fueron ingresados (7/81 pacientes)

Se puede observar la distribución de síntomas en la siguiente tabla.

Síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Fiebre	33	40,7%
Tos	29	35,5%
Mialgias	19	23,5%
Cefalea	14	17,3%
Disnea	13	16%
Odinofagia	10	12,3%
Disgeusia	8	9,9%
Anosmia	7	8,6%
Hemoptisis	1	1,2%

Tabla 5: frecuencia y porcentaje de síntomas COVID-19 en la muestra estudiada.

Ninguno de los pacientes precisó ingreso en UVI ni tratamiento con oxígeno de alto flujo ni traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). No se registró ningún fallecimiento. La duración media del ingreso fue de 9,9 días (desviación estándar 4,4). Durante el ingreso el 6,2% (5 pacientes) recibió tratamiento con corticoides, el 2,5% (2 pacientes) con azitromicina, el 1,2% (1 paciente) con hidroxiclороquina, el 1,2% (1 paciente) con remdesivir y el 1,2% (1 paciente) con ciclosporina.

Tratamiento recibido	Frecuencia	Porcentaje
No consta	1	1,2%
Ninguno	59	72,8%
Paracetamol	18	22,2%
Sueroterapia	1	1,2%
Antibioterapia	2	2,5%
Total	81	100%

Tabla 6: Tratamientos de soporte recibidos en la población estudiada.

#### ANÁLISIS COMPARATIVO DEL SUBGRUPO DE PACIENTES CON CUADRO CLÍNICO MODERADO FRENTE A CUADRO CLÍNICO LEVE O ASINTOMÁTICO

Se compararon las características de los pacientes que cursaron con cuadros leves o asintomáticos y los que padecieron un cuadro de intensidad moderada (Tabla 4).

Las características demográficas de los pacientes fueron similares en ambos grupos. Tampoco se detectaron diferencias significativas en las cifras de CD4 basales, si bien sí se detectaron diferencias significativas en la viremia basal.

En lo relativo a las comorbilidades previas, cabe destacar que la prevalencia de HTA fue significativamente mayor en el grupo con infección moderada. La proporción de diabéticos también fue mayor en este grupo, si bien la diferencia no alcanzó la significación estadística.

	Infección asintomática o leve (n=73)	Infección moderada (n=7)	Valor de p
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>			
• Edad*	46 (12,7)	54,6 (12,6)	0,09
• Sexo masculino	53,4%	57,1%	1
• Nacionalidad española	34,7%	42,9%	0,69
<b>VARIABLES DE LA INFECCIÓN VIH</b>			
• CD4*	717,0 (331,2)	672,1 (193,8)	0,73
• Viremia**	No detectable (ND-1600)	No detectable (ND-308)	0,03
<b>COMORBILIDADES</b>			
• Obesidad	5,5%	14,3%	0,38
• HTA	13,7%	71,4%	0,01
• DM	4,1%	28,6%	0,06
• Neumopatía	9,6%	0%	1
• ECV crónica	16,4%	42,9%	0,12

Tabla 7: diferencias entre casos asintomáticos y leves; y casos moderados. Los valores de las variables cuantitativas se expresan como \* media (desviación estándar) o como \*\* mediana (rango). Consta 1 paciente perdido porque no constaba el grado de severidad de la enfermedad en el registro de la historia clínica electrónica.

## **7. DISCUSIÓN**

Aunque se ha revisado toda la cohorte de pacientes VIH del Hospital Clínico, el estudio tiene limitaciones para extraer conclusiones vinculantes por el pequeño tamaño muestral y el sentido retrospectivo.

Sólo un 9% de nuestros pacientes fueron diagnosticados de COVID. Las pruebas se realizaron por ser contactos de riesgo (laboral o familiar) o en el contexto de sintomatología sugestiva. Teniendo en cuenta el elevado porcentaje de asintomáticos, es probable que un testado serológico a toda nuestra población VIH hubiera elevado el número total de infectados.

Respecto a la sintomatología predominante, destacan la fiebre, la tos y las mialgias. Solo 13 de los pacientes refirieron disnea, esto se podría explicar ya que la mayoría de los casos fueron leves o asintomáticos y también debido a que la percepción de disnea está alterada en todos los enfermos COVID. <sup>(4)</sup>

La mayoría de los pacientes recibió tratamiento sintomático. De los pacientes hospitalizados solo 1 recibió terapia con Remdesivir, el resto recibió las terapias recomendadas según los protocolos vigentes. Independientemente del tratamiento administrado todos evolucionaron favorablemente.

Los resultados comunicados del estudio SOLIDARITY <sup>(24)</sup> que valoraba la eficacia de diferentes alternativas farmacológicas (remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir e interferón beta 1-a) no han encontrado evidencia de que alguna de ellas actuase sobre la evolución de la enfermedad en pacientes ingresados por COVID-19.

En el momento actual hay registrados 590 ensayos clínicos sobre terapias frente a COVID-19, los resultados se irán comunicando a lo largo de 2021. <sup>(25)</sup> Mientras tanto en la población VIH se ha especulado sobre si determinadas terapias antirretrovirales podrían ejercer algún efecto sobre la infección por SARS-CoV-2. Aunque se han comunicado trabajos científicos que atribuyen al Inhibidor de la Transcriptasa Inversa Tenofovir un efecto protector frente al SARS-CoV-2, por ahora no existe evidencia suficiente para recomendar un cambio de terapia antirretroviral. <sup>(20,21)</sup>

El 100% de nuestros pacientes recibía terapia antirretroviral eficaz, el 79% IINT, el 13% basado en IP y el 7,4% basado en ITINN. Todos ellos se acompañaban de uno o dos ITIN,

entre los que se encuentra tenofovir. Con los datos de nuestro estudio no podemos atribuir a ninguna de las medicaciones antirretrovirales prescritas un efecto protector frente a la infección por COVID19.

Una serie de comorbilidades en la población general como la hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Obesidad, Insuficiencia renal, EPOC imprimen peor pronóstico en la COVID19. <sup>(26)</sup> En cuanto a la HTA hay estudios que detectan una prevalencia de hasta el 23% en los pacientes ingresados. <sup>(27)</sup>

Al igual que en la población general, una de las comorbilidades más prevalentes en nuestros casos ha sido la HTA. Esta comorbilidad junto a la DM y la EPOC han sido las más habituales en los pacientes sintomáticos y son inherentes al envejecimiento. Es muy probable que a diferencia de lo que ocurre con el control de la infección VIH, estas comorbilidades estén infratratadas en esta población, asegurar un buen control de las mismas hace cada vez más necesaria la Asistencia Compartida con Atención Primaria.

En diferentes series se ha descrito la raza negra como factor de mal pronóstico. <sup>(28)</sup> En nuestro estudio el 64% de los diagnósticos COVID eran extranjeros y aunque el mayor volumen de procedía de África, no sufrieron una evolución más desfavorable. Existen factores frecuentes en la población inmigrante, como la situación socioeconómica, el hacinamiento y el riesgo de exclusión, que les hace más vulnerables a las enfermedades infecciosas transmisibles como el VIH o la COVID. <sup>(29)</sup>

Es una realidad que los pacientes bien controlados inmunológicamente no muestran mayor debilidad ante el SARS-CoV-2 que la población general. La mayor sintomatología COVID19 detectada en nuestros pacientes, sin alcanzar criterios de gravedad, se relacionó más con las comorbilidades asociadas HTA Y DM y no con su condición de infectado por VIH o con el tratamiento antirretroviral.

Respecto a las recomendaciones preventivas de vacunación COVID, no se ha considerado indicado priorizar a aquellas personas que tengan un nivel de CD4 > de 200, en este caso seguirán los protocolos acordes a su edad y otras comorbilidades.

El diseño de nuevos tratamientos dirigidos a dianas específicas del SARS-CoV-2 es un objetivo mundial. Es la primera vez en la historia de la humanidad que la información de

una enfermedad emergente está disponible prácticamente en tiempo real en diferentes perfiles de población y grupos de riesgo.

Sigue el esfuerzo a nivel mundial por encontrar patrones que permitan agrupar a los pacientes en grupos homogéneos para realizar estudios que aporten información.

El estudio de las poblaciones VIH puede ayudar a identificar nuevas dianas terapéuticas.

## **8. CONCLUSIÓN**

- En nuestra serie el perfil prevalente de paciente VIH con Infección COVID corresponde a varón con una media de edad de 57 años, de raza negra con buen control inmunoviológico por su tratamiento antirretroviral .
- En la población estudiada un elevado porcentaje de pacientes VIH son asintomáticos, los que no lo son, presentan sintomatología leve, con un bajo porcentaje de ingresos hospitalarios.
- Los pacientes que tiene un cuadro mas grave, que requiere ingreso hospitalario presentan comorbilidades asociadas a su infección VIH, las mas frecuentes, la hipertensión y la diabetes.
- En la población estudiada la toma de antirretrovirales no ha demostrado relación con la presentación clínica ni con la gravedad de la infección COVID.

## **9. SIGLAS Y ACRÓNIMOS**

- SARS-CoV-2 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
- COVID-19: Coronavirus Disease 2019
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- COPD: Chronic obstructive pulmonary disease
- SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome
- MERS: Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio
- HTA: Hipertensión arterial
- DM: diabetes mellitus
- IRC: insuficiencia renal crónica
- VHB: virus de la hepatitis B
- VHC: virus de la hepatitis C
- IINT: inhibidores de integrasa
- ITIN: Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósido
- IP: Inhibidores de Proteasa
- ITINN: Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Reina J. The SARS-CoV-2, a new pandemic zoonosis that threatens the world. Vol. 21, Vacunas. Ediciones Doyma, S.L.; 2020. p. 17–22.
2. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Transmisión de SARS-CoV-2. 2021.
3. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. EBioMedicine. 2020 Sep 1; 59. Available from: </pmc/articles/PMC7430280/>
4. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por Corovarius, COVID-19, Información científico-técnica. 2021 Mar.
5. ISCIII. COVID-19. 2021 [cited 2021 Apr 5]. Available from: <https://cnecovid.isciii.es/covid19/>
6. Beran A, Zink E, Mhanna M, Abugharbyeh A, Hanrahan J, Duggan J AR. Transmissibility and viral replication of SARS-COV-2 in immunocompromised patients. J Med Virol. 2021.
7. Bryan O, Cristopher L, Terese H, Arnold O, Santosh K, Michelle L. Tony R. Una revisión del síndrome post-COVID persistente. Springer. 2021.
8. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información clínica COVID-19. 2021.
9. OMS. HIV/AIDS [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 4]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/hiv-aids/#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/hiv-aids/#tab=tab_1)
10. Gupta S, Parker J, Smits S, Underwood J, Dolwani S. Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces – a rapid review [Internet]. Vol. 22, Colorectal Disease. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 611–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418307/>
11. Martínez-Sanz J, Jiménez D, Martínez-Campelo L, Cruz R, Vizcarra P, Sánchez-Conde M, et al. Role of ACE2 genetic polymorphisms in susceptibility to SARS-CoV-2 among highly exposed but non infected healthcare workers. Emerg

- Microbes Infect [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Apr 4];10(1):493–6. Available from: [/pmc/articles/PMC7993370/](#)
12. ISCIII. ENECOVID [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 5]. Available from: <https://portalcne.isciii.es/enecovid19/>
  13. Folgueira MD, Luczkowiak J, Lasala F, Pérez-Rivilla A, Delgado R. Persistent SARS-CoV-2 replication in severe COVID-19 [Internet]. medRxiv. medRxiv; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 2020.06.10.20127837. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.10.20127837>
  14. Wadaa-Allah A, Emhamed MS, Sadeq MA, Ben Hadj Dahman N, Ullah I, Farrag NS, et al. Efficacy of the current investigational drugs for the treatment of COVID-19: a scoping review [Internet]. Vol. 53, Annals of Medicine. Taylor and Francis Ltd.; 2021 [cited 2021 May 3]. p. 318–34. Available from: [/pmc/articles/PMC7971293/](#)
  15. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID–19: An open–label, randomized, controlled trial [Internet]. medRxiv. medRxiv; 2020 [cited 2021 May 3]. p. 2020.04.10.20060558. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>
  16. Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. 2021.
  17. Binqing Fu et al. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19?. J Transl Med 18, 164 (2020).
  18. Unidad de Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2019: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2020.
  19. Actualización nº 279. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 28.12.2020 (datos consolidados a las 14:00 horas del 28.12.2020). Ministerio de Sanidad. Centro de coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias.
  20. Del Amo J, Polo R, Moreno S, Díaz A, Martínez E, Arribas JR, et al. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy : A Cohort Study. Ann Intern Med. 2020;173(7):536–41.

21. Julia del Amo et al. Antiretrovirals and Risk of COVID-19 Diagnosis and Hospitalization in HIV-Positive Persons. *Epidemiology*. 2020 Nov;31(6):e49-e51. doi:10.1097/EDE.0000000000001235
22. Inciarte A, Gonzalez-Cordon A, Rojas J, Torres B, de Lazzari E, de la Mora L, et al. Clinical characteristics, risk factors, and incidence of symptomatic coronavirus disease 2019 in a large cohort of adults living with HIV: a single-center, prospective observational study. *AIDS*. 2020;34(12):1775–80.
23. Departamento de Sanidad del Gobierno de Aragón. Mapa Sanitario del Sector Zaragoza III [internet]. SALUD. 2013. [citado 12/05/2021]. Disponible en: [http://www.zaragoza3.es/Gerencia/Recursos/mapa\\_zaragoza3.htm](http://www.zaragoza3.es/Gerencia/Recursos/mapa_zaragoza3.htm).
24. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A, Preziosi M, Sathi-yamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384:497–511.
25. WHO. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. 2021 [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>
26. Martos Pérez F, Luque del Pino J, Jiménez García N et al. Comorbidity and prognostic factors on admission in a COVID-19 cohort of a general hospital.
27. Lee KW, Yap SF, Ngeow YF, Lye MS. COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Heal* [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 5]; 18. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph18073554>
28. Etienne N, Karmochkine M, Slama L, Pavie J, Batisse D, Usubillaga R, et al. HIV infection and COVID-19: Risk factors for severe disease. *AIDS* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 3];34(12):1771–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773476/>
29. Chenneville T, Gabbidon K, Hanson P, Holyfield C. The impact of COVID-19 on HIV treatment and research: A call to action. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):1–14.