

VIH en tiempos de COVID-19

Dra. Susana Cabrera

Julio de 2020



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

VIH en tiempos de COVID-19

Prof. Agda. Dra. Susana Cabrera

VIH en tiempos de COVID-19

The background of the slide features a dark blue, almost black, space filled with various biological elements. In the center, there is a large, detailed illustration of a coronavirus, characterized by its spherical shape and numerous blue, spike-like protrusions. Surrounding this central virus are several red blood cells, depicted as smooth, biconcave discs in a vibrant red color. Other smaller, less detailed virus particles and red blood cells are scattered throughout the background, creating a sense of a microscopic environment.

Mensajes claves

- » La incidencia y la presentación clínica de la infección por SARS-CoV-2 en personas con VIH no parecen ser diferentes a las personas VIH negativas.
- » No ha sido demostrado una mayor gravedad de COVID-19 ni mayor letalidad en personas con VIH.
- » La presentación clínica del SARS-CoV-2 en personas muy inmunodeprimidas puede solaparse con infecciones oportunistas, las cuales siempre deberán descartarse.
- » Los factores asociados a mayor gravedad y letalidad de COVID-19 son los mismos en población con y sin VIH.
- » Al momento, no existen evidencias sólidas respecto al efecto protector ni terapéutico del uso de los antirretrovirales, a excepción de un posible efecto de tenofovir disminuyendo las tasas de hospitalización y mortalidad.
- » Es posible que las actividades de prevención se vean afectadas por el confinamiento y el distanciamiento físico, especialmente el acceso a pruebas de VIH.
- » Los sistemas de salud deben ser capaces de incorporar nuevas estrategias de prevención y atención a personas con VIH que garanticen el acceso y continuidad de los cuidados esenciales, especialmente el acceso a pruebas y el suministro de terapia antirretroviral.

La ocurrencia de una nueva pandemia ha puesto en alerta al mundo en los últimos meses, desde la identificación del virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) como causante de la enfermedad denominada COVID-19 (*Coronavirus Disease*). En el transcurrir de la pandemia se van adquiriendo conocimientos en aspectos fisiopatológicos y clínicos de la enfermedad, se avanza en la implementación de ensayos con fármacos que permitan mejorar los resultados clínicos especialmente en pacientes graves, así como en el desarrollo de vacunas para la prevención. El posible impacto de patologías subyacentes en la incidencia, gravedad y pronóstico de COVID-19 ha sido descrito para enfermedades prevalentes fundamentalmente crónicas no transmisibles. Mientras que, es posible, que otros impactos estén por definirse en la medida que se acumula experiencia y se documente la evolución y pronóstico de

COVID-19 en cohortes de pacientes con determinadas enfermedades crónicas. Esta es la situación de las personas con VIH (PVIH), donde existe aún escasa evidencia documentada y publicada, siendo algunas contradictorias, acerca del impacto de la coinfección con SARS-CoV-2.

El impacto de la COVID-19 sobre las PVIH, como en otras patologías crónicas, debe evaluarse en dos dimensiones claves: el impacto directo en términos de morbi-mortalidad y, los posibles impactos indirectos, lo que Tang K ha denominado como el "segundo nivel de impacto" en un artículo de revisión que aborda las implicancias sobre la salud sexual y salud reproductiva de otros brotes epidémicos. ⁽¹⁾

Impactos directos de COVID-19 sobre el VIH

El primer reporte publicado de un paciente coinfectado por VIH y SARS-CoV-2 se trató de un hombre de 61 años, fumador y diabético, quien consultó en un hospital de Wuhan a fines de enero con fiebre, tos y disnea, confirmándose en la tomografía (TC) imágenes bilaterales pulmonares en vidrio deslustrado, linfopenia y biología molecular (PCR) positiva para SARS-CoV-2 en hisopado faríngeo.⁽²⁾ En la evaluación se realizó también el diagnóstico de VIH con inmunosupresión severa, sin embargo no se reportó la búsqueda de otras infecciones asociadas a inmunodepresión que pudieran explicar el cuadro clínico. El paciente recibió tratamiento con lopinavir/ritonavir (LPV/r), moxifloxacino, γ -globulina y metilprednisolona, con recuperación clínica completa y con 2 determinaciones negativas por PCR a los 20 días de la inicial. Esta descripción hace plantear el riesgo de solapamiento clínico que puede ocurrir al momento del debut de un VIH en estadio avanzado con la presentación clínica de COVID-19. Si bien, en el caso referido, la presentación clínica fue explicada exclusivamente por el SARS-CoV-2 - el paciente se recupera sin intervenciones terapéuticas dirigidas a infecciones oportunistas - la participación de éstas no deben ignorarse en personas con diagnóstico reciente de VIH e inmunodepresión severa. De lo anterior se deduce que la sospecha de COVID-19 por la presentación clínica y su posterior confirmación, conlleva una oportunidad de diagnosticar una infección por VIH o la presentación clínica avanzada de esta segunda infección (estadio sida). Es preciso recordar la vigencia de la recomendación de realizar prueba de tamizaje de VIH en todo paciente que se presente con una infección respiratoria baja en el servicio de urgencias.

Otros aspectos que han sido debatidos son: si el VIH por si mismo constituye un factor co-mórbido que impacte sobre la incidencia y el pronóstico de COVID-19, si la presentación de la infección por SARS-CoV-2 es diferente en PVIH, si existe alguna relación de la clínica, gravedad y mortalidad con el estado inmunológico, el uso de TARV o el nivel de carga viral. Varias series y cohortes han sido publicadas buscando dar respuesta a estas interrogantes (tabla 1).

Tabla 1. Resumen de publicaciones de casos, series y cohortes de coinfección VIH y SARS-CoV-2

		Blanco JL, et al. ⁽³⁾	Guo W, et al. ⁽⁶⁾	Gervasoni C, et al. ⁽⁸⁾	Härter G, et al. ⁽⁹⁾	Vizcarra P, et al. ⁽¹⁰⁾	Karmen-Tuohy S, et al. ⁽¹¹⁾
		España, Barcelona	China, Wuhan	Italia, Milán	Alemania	España, Madrid	USA, New York
Período de enrolamiento		Inicio a 9/03	Inicio a 2/03	21/02-20/04	11/03-17/04	Inicio a 30/04	02/03-23/04
N		5	9	47	33	51	21
Género: masculino/femenino/trans		3/0/2	8/1	36/11	30/3	43/8	19/2
Edad (años), mediana (rango) o media desvío estándar		29-49	57.0 (47.5-61.5)	51±111	48 (26-82)	53.6±10	60.0±11.8
Edad > 60		0/5	SD	SD	7/33	10/51	
IMC kg/m, mediana (rango)		SD	SD	SD	SD	25.5 (22.1-28.0)	28.2±5.4
Diagnóstico por biología molecular		5/5	7/9	29/47	33/33	35/51	21/21
Comorbilidades	SI	Si	SD	Si	Si	Si	Si
	Diabetes	0/5	SD	3/47	4/33	7/51	4/21
	HTA	0/5	SD	14/47	10/33	18/51	7/21
	Obesidad	0/5	SD	SD	SD	SD	SD
	ERC	0/5	SD	4/47	2/33	6/51	4/21
	Cardiovascular	0/5	SD	2/47	3/33	SD	2/21
	Cáncer	0/5	SD	3/47	No	3/51	3/21
	Tabaquismo	SD	SD	SD	SD	34/51	2/21
	Enf. Resp. crónica	1/5	SD	2/47	6/33	13/51	4/21
	Tratamiento IS	0/5	SD	1/47	No	SD	SD
Clínica	Asintomático	0/5	1/9	0/47	0/33	0/51	0/21
	Fiebre	5/5	SD	41/47	22/33	36/51	SD
	Tos	5/5	SD	23/47	25/33	37/51	SD
	Disnea	3/5	SD	10/47	SD	28/51	SD
	Síntomas resp. Altos	1/5	SD	SD	7/33	10/51	SD
	Digestivos	SD	SD	7/47	SD	11/51	SD

	Anosmia	SD	SD	SD	6	7/51	SD
	Ageusia	SD	SD	SD	SD		SD
	Insuf. Resp.	3/5	SD	SD	SD	17/51	SD
RxTx o TC patológica		3/5	SD	12/47	SD	38/51	19/21
Linfopenia <1000		1/5	SD	SD	SD	15/51	SD
PCR > 100		0/5	SD	SD	SD	SD	SD
D dímero aumentado		1/5	SD	SD	SD	15/51	8/21
Ferritina > 500		3/5	SD	SD	SD	SD	SD
Ingreso UCI		2/5	SD	SD	6/33	6/51	6/21
Ventilación mecánica		2/5	SD	2/47	5/33	5/51	5/21
Diagnóstico concomitante de VIH		1/5	SD	0/47	0/33	0/51	0/21
TARV actual		4/5	8/9 ¹	47/47	33/33	51/51	21/21
ARV* Otro INTR INTI INNTR IP	TDF o TAF	2/4	SD	16/47	22/33	37	SD
	2/4	SD	15/47	9/33	SD	SD	
	2/4	0/8	36/47	20/33	41	SD	
	0/4	8/8	0/47	9/33	8	SD	
	2/4	0/8	5/47	4/33	11	SD	
CD4 (cel/μL), mediana (rango) o media y desvío estándar		(13-1140)		636±290	670 (69-1715)	565 (296-782)	298
Último CD4 > 350 cel/μL		4/5	6/9	SD	SD	SD	SD
Carga viral indetectable		4/5	8/9	44/47	30/32	50/51	15/17
Fallecidos		0/5	SD	2/47	3/33	2/51	3/21

¹asintomático, sin TARV. Siglas – ARV: antirretrovirales; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; TAF: tenofovir alafenamida; INTR inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa; INTI: inhibidor de la integrasa; INNTR: inhibidor no nucleosídico de la TR; IP: inhibidor de proteasa

Una publicación del Hospital Clinic de Barcelona, reportó las características de 5 PVIH en 534 pacientes sucesivos que ingresaron en dicho centro con COVID-19 a 2 semanas de inicio del brote en España. ⁽³⁾ De los 5 pacientes, 4 tenían diagnóstico previo y se encontraban bajo tratamiento antirretroviral (TARV) con carga viral indetectable, mientras que el otro paciente era un diagnóstico reciente con inmunodepresión severa y sin TARV (13 CD4/

μL). En este último, también se identificó una neumonía mixta por *Pneumocystis jirovecii* y bacteriana. Todos recibieron tratamiento con inhibidores de proteasa (se realizó switch transitorio a quienes recibían un TARV diferente) además de otros tratamientos de acuerdo a la escasa evidencia disponible al momento. Todos los pacientes se recuperaron. Los autores concluyen que, en su hospital, la prevalencia de la coinfección requiriendo internación

es cercana a 1% y que en pacientes inmunodeprimidos es necesario descartar otros agentes patógenos implicados. Respecto al tratamiento con inhibidores de proteasa, si bien se utilizaron en estos pacientes, no se ha demostrado una mayor eficacia con LPV/r y se ha descartado la eficacia con darunavir/ritonavir (DRV/r) por la baja afinidad de este fármaco por la proteasa del SARS-CoV-2. ^(4, 5)

Gou W y col. investigaron la presencia de síntomas y el antecedente de contacto con casos de COVID-19 en una cohorte de PVIH de dos distritos de Wuhan con el fin de estimar la proporción de infectadas por SARS-CoV-2, identificar factores de riesgo de COVID-19 en esa población, y evaluar el papel del TARV en la prevención o el tratamiento de COVID-19. ⁽⁶⁾ A los pacientes identificados se les realizó PCR de muestras nasofaríngeas y TC de tórax y se consideraban diagnóstico de COVID-19 confirmado con el resultado positivo del estudio de biología molecular o la presencia de síntomas mas alteraciones compatibles en la TC. Diagnosticaron 8 casos de COVID-19 en 12 pacientes sintomáticos de un total de 1174 PVIH sometidas al screening (6 por PCR mas TC, 2 por TC). La tasa estimada de incidencia de COVID-19 en PVIH fue de 0.68% (95%IC: 0.29%-1.34%), algo inferior a la estimada para Wuhan (0.83%) a fines de febrero 2020. De 9 pacientes sin síntomas que reportaron contacto estrecho con un caso COVID-19, solo 1 tuvo resultado positivo en la biología molecular. Cuando compararon las características de los casos positivos respecto al resto de la cohorte de PVIH, la edad de los primeros fue significativamente mayor – 57.0 (47.5-61.5 Vs. 36.0 (30.0-51.0) – $p < 0.01$. Todos los pacientes sintomáticos estaban en TARV con carga viral indetectable, mientras que el asintomático era un paciente con diagnóstico reciente de VIH severamente inmunodeprimido (24 CD4/ μ L) y reciente inicio del TARV. El único factor asociado a mayor riesgo de COVID-19 encontrado por los au-

tores fue la edad, no encontraron asociación con tipo de TARV, nivel de CD4 o carga viral ni género. Dado el hallazgo de un paciente coinfectado inmunodeprimido sin síntomas de COVID-19, lo autores plantean la hipótesis que el menor nivel inmunitario podría contribuir a que la expresión clínica sea más leve (o incluso presentarse sin síntomas) dada la poca capacidad de respuesta inmunológica que en parte es la explicación fisiopatológica de los cuadros clínicos mas graves. Sin embargo, dado que en el estudio no se realizó el screening entre asintomáticos, no fue posible demostrar esta hipótesis. Todos los pacientes sintomáticos estuvieron bajo un régimen de TARV de 2 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR) mas un inhibidor no nucleosídico de la TR (INNTR), como la mayoría de los pacientes de la cohorte. Dado que el número de PVIH con regímenes en base a LPV/r o dolutegravir (DTG) fueron pocos, no fue posible encontrar una asociación significativa por el tipo de régimen. Aún así, parece razonable concluir que la combinación de 2 INTR mas 1 INNTR no es protectora de COVID-19. A modo de conclusión, los autores establecieron las siguientes recomendaciones: 1) considerar LPV/r como profilaxis pre-exposición (PrEP) para personas en mayor riesgo de enfermar; 2) considerar el uso de LPV/r en la terapéutica temprana de COVID-19, antes del predominio de la respuesta inflamatoria y 3) considerar el uso de corticoides como terapia antiinflamatoria. Sin embargo, no existe aún evidencia que sustente el uso de LPV/r como PrEP. Su eficacia ha sido demostrada en la profilaxis post-exposición de trabajadores de la salud con exposiciones de alto riesgo al MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus). ⁽⁷⁾

Un estudio retrospectivo evaluó las características clínicas y resultados de COVID-19 en PVIH en Milán, Italia. Revisaron la base de datos de 6.000 PVIH en seguimiento y que tuvieron un diagnóstico probable o confirmado

de infección por SARS-CoV-2 en el período entre el 21 de febrero y 20 de abril. Fueron 47 PVIH las que tuvieron un diagnóstico de COVID-19 (29 confirmados, 18 probables). Todos estaban en TARV, 94% tenían carga viral indetectable y la media de CD4 fue de 636 células/ μ L. Comparados con pacientes VIH negativos con COVID-19 la edad promedio fue casi 10 años menor, la presentación clínica fue similar y 2 pacientes fallecieron. Esta letalidad fue menor cuando se comparó con los pacientes VIH negativos cuya letalidad fue de alrededor del 17% en ese hospital. Por lo que los autores concluyen que en PVIH la infección por SARS-CoV-2 no aparenta tener peor pronóstico.⁽⁸⁾

También fue publicada una serie de 33 PVIH que cursaron infección por SARS-CoV-2 confirmada, de 12 hospitales alemanes con el objetivo de describir sus características clínicas.⁽⁹⁾ Predominaron los varones, con edad mediana de 48 años, 60% con comorbilidades, todos se encontraban en TARV, 32 con carga viral indetectable y la mediana de CD4 fue de 670 células/ μ L. Ingresaron a UCI 6 de 14 hospitalizados y fallecieron 3. La tasa de hospitalización fue de 42%, mayor que la población alemana con SARS-CoV-2 VIH negativa (17%), sin embargo, los autores advierten que se trata de un "n" pequeño principalmente atendidos en hospitales universitarios, lo que podría generar sesgos.

Recientemente fue publicado un estudio evaluando incidencia, características clínicas y pronóstico de SARS-CoV-2 en una cohorte española de PVIH.⁽¹⁰⁾ De 1399 PVIH en seguimiento hasta el 30 de abril, 51 tuvieron diagnóstico de COVID-19, 35 confirmados por PCR y 16 con sospecha clínica no confirmados (debido a la restricción de disponibilidad de exámenes). La tasa de infección global fue de 1.8% (95%IC 1.3-2.3) lo que fue menor a la tasa de infección global en la población de Madrid, 4.02% (95%IC 4.01-4.04). Sin em-

bargo, cuando se comparan exclusivamente los casos confirmados las tasas fueron similares: 1.2% (95%IC 0.8-1.7) en PVIH Vs. 0.92% (95%IC 0.91-0.93) en población general. La media de edad de los pacientes que cursaron COVID-19 fue levemente menor entre PVIH respecto a la población general, 53.6 años (DS 10.0) Vs. 59.7 años (DS 19.3). Se compararon variables en la cohorte de PVIH entre los que cursaron COVID-19 y la población que se mantuvo sin infección, encontrando mayor índice de masa corporal, 25.5 kg/m. (IQR 22.1–28.0) Vs 23.7 kg/m. (21.5–26.0), $p = 0.021$, y mayor proporción de comorbilidades en las primeras, 32 (63%) de 51 vs 495 (38%) de 1288, $p=0.00059$. Los pacientes mas graves y que requirieron ingreso a UCI tuvieron menor recuento de CD4 respecto a aquellos que evolucionaron con una enfermedad mas leve, contradiciendo hallazgos de otros autores que han planteado una enfermedad mas benigna entre PVIH mas inmunodeprimidos atribuyéndose a una menor capacidad de generar una respuesta inflamatoria. De 19 pacientes que tuvieron seguimiento con PCR para SARS-CoV-2, 13 tuvieron aclaramiento viral en una mediana de tiempo de 18 días (7-28) desde el inicio de los síntomas, en 6 pacientes la mediana se extendió a 40 días. Estos últimos tenían mas tiempo de infección por VIH (26.9 \pm 8.2 años), 3 tenían CD4 nadir < a 200 células/ μ L y todos al menos una comorbilidad. Los autores concluyen que las PVIH no tienen un riesgo diferencial de cursar COVID-19 y que la estrategia terapéutica debe ser similar a las personas sin VIH.

Un estudio de cohorte retrospectiva realizado en New York, comparó los resultados de 21 PVIH con COVID-19 con una cohorte pareada (1:2) integrada por 42 personas VIH negativas con COVID-19 (características similares en edad, sexo, raza, tabaquismo e historia médica).⁽¹¹⁾ De 19 PVIH/COVID-19 que tuvieron resultados de CD4 previo a la internación, la mediana fue de 298 células/ μ L, 6 de ellos con

recuento menor a 200 CD4/ μ L. Las PVIH tuvieron mayor recuento de linfocitos y mayor nivel de proteína C reactiva (PCR) respecto a los no VIH, 1.09 ± 0.53 Vs. 0.88 ± 0.39 (p : 0.043) y 154.48 ± 94.44 Vs. 96.1 ± 90.0 (p : 0.020), respectivamente. Mayor proporción de PVIH tuvieron anomalías radiológicas (consolidaciones, opacidades e infiltrados) respecto a los no VIH. También, las PVIH, se caracterizaron por tener estadía hospitalaria más larga, mayor tasa de ingreso en UCI y mayor mortalidad, aunque sin diferencias significativas. Se encontró una débil asociación significativa de los niveles máximos de PCR con el fallecimiento en ambos grupos. No encontraron asociación con el recuento de CD4. Los autores concluyen que, a pesar del pequeño número de pacientes incluidos, las PVIH no tendrían peores resultados que las personas sin VIH cuando cursan COVID-19.

Una revisión sistemática y meta-análisis incluyendo casos, series y cohortes (algunas de las aquí presentadas), se realizó para evaluar prevalencia, características clínicas y resultados de la coinfección VIH y SARS-CoV-2.⁽¹²⁾ La prevalencia estimada de VIH entre personas con SARS-CoV-2 fue de 1.0% (95%IC: 0.0 – 3.0), mientras que la prevalencia de SARS-CoV-2 entre PVIH fue de 0.68% (95%IC: 0.34 – 1.34). El 83.8% fue de sexo masculino, el rango de edad entre 30 y 60 años, 97% se encontraban en TARV y 85.6% con carga viral suprimida. Al menos una comorbilidad fue encontrada en el 65.3% siendo la más frecuente la HTA. Los síntomas predominantes fueron fiebre (73.5%) y tos (57.8%), teniendo alteraciones radiológicas 54.1%. La letalidad estimada fue de 9% (95%IC: 3.0 – 15.0). No se encontraron casos pediátricos publicados. Los autores concluyen que ni la prevalencia de infección por SARS-CoV-2 ni la gravedad son mayores con respecto a personas sin VIH.

Finalmente presentamos 2 grandes estudios de cohorte, que por sus características diferenciales no incluimos en la tabla.

Un estudio describió incidencia y gravedad de COVID-19 entre 77.590 PVIH recibiendo TARV en España.⁽¹³⁾ El riesgo de COVID-19 y tasa de hospitalización fue analizado según el uso de diferentes combinaciones de análogos nucleosí(t)idos recibidos por las PVIH en su esquema de TARV. De 77.590 PVIH recibiendo TARV, 236 fueron diagnosticadas con COVID-19 en el período analizado, 151 hospitalizadas (15 en UCI) y 20 fallecieron. El 75% eran sexo masculino y 14% tenían una edad de 60 años o mayor. Todos estaban en TARV distribuidos en base a INTI, 50%, INNT, 21% e IP, 19%. Mientras que la distribución por tipo de "backbone" fue de 33% para TAF/FTC (tenofovir alafenamida/emtricitabina), 26% para ABC/3TC (abacavir/lamivudina), 16% para TDF/FTC (tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina) y, el grupo restante fue clasificado como "otros". No se reportaron otras características basales de la cohorte, como comorbilidades, ni valores de CD4 y carga viral. El riesgo de las PVIH de tener COVID-19 se estimó en 30 por 10.000 personas (en población española sin VIH de 20 a 79 años fue de 33 por 10.000), el riesgo de muerte en 3.7 en PVIH (Vs. 2.1 por 10.000). El riesgo de hospitalización fue de 19.5 y de ingreso en UCI de 1.9. Dado el objetivo del estudio, se estimó que el riesgo de hospitalización y muerte fue 57% y 48% menor en PVIH recibiendo la combinación de TDF/FTC.

Un estudio de cohorte poblacional realizado en Sudáfrica, también con datos analizados a partir de base de datos, estimó la tasa de mortalidad estandarizada y comparando PVIH con personas VIH negativas.⁽¹⁴⁾ Incluyeron 22.308 personas de edad de 20 años o mayor, diagnosticadas con COVID-19 entre el 1 de marzo y 9 de junio, 3978 de ellos PVIH. En el análisis multivariante, las variables inde-

pendientemente asociadas a mortalidad fueron: sexo masculino, mayor edad, diabetes, enfermedad renal crónica, cursar tuberculosis y el VIH. El VIH aumentó el riesgo ajustado aproximadamente en dos veces (adjusted hazard ratio [aHR]:2.14; 95%IC:1.70-2.70). Entre PVIH en TARV el uso de TDF se asoció a menor mortalidad cuando se comparó con el uso de ABC o zidovudina (aHR: 0.42; 95%IC: 0.22-0.78). Entre PVIH hospitalizados el riesgo de muerte fue mayor entre quienes tenían $CD4 < 200$ células/ μL (aHR vs HIV negative: 2.36; 95%IC:1.47-3.78).

Impactos indirectos de COVID-19 sobre el VIH

La irrupción de esta nueva pandemia ha impulsado la adopción de medidas que buscan disminuir la diseminación a través del distanciamiento físico. Esto ha implicado la detención o la minimización de la mayoría de las actividades de la sociedad por períodos variables. No ha quedado fuera el sistema de salud, en el cual se instrumentó una reorientación de los servicios para dar respuesta a un previsible aumento exponencial de casos como se ha producido en gran parte de los países afectados. En Uruguay no ha ocurrido un brote capaz de superar las capacidades del sistema de salud. El aumento inicial de casos fue rápidamente controlado a través de la implementación de medidas tempranas y con elevado nivel de acatamiento por parte de la población. Sin embargo, la suspensión y/o postergación de actividades sanitarias no urgentes, con la reorientación temporal de servicios y de recursos humanos, puede tener un impacto a mediano y largo plazo en diversas patologías que será necesario monitorear.

Son cada vez más numerosos los estudios que reportan los impactos indirectos de la pandemia en diferentes aspectos de la salud. A continuación presentamos algunos de estos reportes y estudios basados en esti-

maciones que evalúan el impacto en VIH y otras infecciones relacionadas. Aunque, no necesariamente pueden extrapolarse a nuestra realidad ya que las variables intervinientes son múltiples y diversas, como la incidencia de VIH, las características socio-demográficas, las particularidades del sistema de salud, los modelos de provisión de cuidados y las modificaciones implementadas para dar una respuesta adecuada.

Un grupo de modelización convocado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y ONUSIDA comunicó sus resultados basados en estimaciones sobre los efectos de posibles interrupciones en los servicios de prevención y tratamiento del VIH sobre la mortalidad y nuevas infecciones a 1 y 5 años en África subsahariana.⁽¹⁵⁾

Se estimó un aumento aproximado del doble en el riesgo de mortalidad (de 1.87 a 2.80 en todos los modelos) si se produjera 6 meses de interrupción de TARV, con un efecto mayor en el primer año, aunque también habría un efecto significativo en los años posteriores a la interrupción. Una interrupción del suministro más esporádica, que conduzca a un acceso irregular a los ARV, tendría un efecto inmediato menor sobre la mortalidad por VIH (aumento de 1.05 y 1.17 veces). Mientras que la interrupción en el suministro de cotrimoxazol conducirá a un aumento del 8% en la mortalidad por VIH durante un año.

En cuanto a los servicios de prevención, estimaron que la interrupción de la entrega de preservativos podría llevar a un aumento en el número de nuevas infecciones de hasta un 25% en un año. Como contrapartida, dado la posibilidad de reducciones en las prácticas sexuales con parejas no regulares como resultado del distanciamiento físico, entonces el efecto neto podría ser la reducción de nuevas infecciones, de 4% a 7% durante 1 año y reducciones de 1% a 2% a los 5 años. Por lo que

los efectos a largo plazo sobre la incidencia del VIH resultarían pequeños. Los programas de profilaxis pre exposición (PrEP), considerados de escasa implementación en la mayoría de los entornos, por lo que se estimó que una interrupción de 6 meses podría conducir a un aumento del 1% (1.01 veces) en la incidencia del VIH durante 1 año.

El cese de las actividades de prevención de la transmisión materno infantil (PTMI) podría conducir a aumentos significativos en el número de nuevas infecciones infantiles: 37% de aumento en Mozambique, 78% en Malawi y en Zimbawe, 104% en Uganda. El modelo de síntesis del VIH identificó un impacto en la TMI, con un exceso de 1.67 y 2.07 veces de aumento de recién nacidos con VIH en 1 año, con interrupciones del TARV de 3 y 6 meses respectivamente.

Lo autores expresan que los resultados pretenden transmitir dónde se encuentran las mayores vulnerabilidades en los diversos servicios que forman parte de los programas de VIH. Los autores consideraron poco probable interrupciones tan prolongadas como las asumidas en los modelos utilizados, a menos que, se retrase las entregas desde las farmacéuticas del suministro de medicamentos de un país. No se consideró específicamente interrupciones de los servicios a poblaciones clave, como las trabajadoras sexuales u hombres que tienen sexo con hombres, que dados los niveles de estigma, podrían representar poblaciones que son particularmente vulnerables a las interrupciones en los servicios.

Hubo consenso en todos los modelos que la interrupción de la toma de antirretrovirales representaba la mayor amenaza para los resultados del VIH.

El modelaje realizado por el Imperial College London,⁽¹⁶⁾ estimó que las muertes relaciona-

das con el VIH, la tuberculosis y la malaria durante 5 años pueden aumentar hasta en un 10%, 20% y 36%, respectivamente, en contextos de alta carga de estas enfermedades. El mayor impacto en el VIH se atribuye a la interrupción del TARV; para la tuberculosis, a las reducciones en diagnóstico oportuno y tratamiento de nuevos casos; para la malaria, el impacto se explicaría por una reducción de las actividades de prevención. Los autores asumen que estos pueden ser los resultados de minimizar las actividades relacionadas a la prevención y atención de estas infecciones como consecuencias de la reorientación de los servicios y recursos para dar respuesta al COVID-19 o, una sobrecarga de servicios altamente demandados por pacientes COVID-19.

El modelo consideró diferentes escenarios de medidas no farmacológicas en respuesta a COVID-19, sus consecuencias en términos de demanda de las consultas en los servicios y sus consecuencias en las tres enfermedades estudiadas. Los 4 escenarios de medidas no farmacológicas considerados fueron:

1. Sin intervenciones. Escenario hipotético poco real ya que la mayoría de los países han implementado medidas
2. Mitigación: en el que las intervenciones capaces de reducir el número de reproducción efectiva de COVID-19, R_t , en un 45% se utilizan durante 6 meses.
3. Supresión-Levantamiento: en el que las intervenciones capaces de reducir el R_t en un 75% se implementan durante 2 meses y luego se levantan.
4. Supresión: en el que las intervenciones capaces de reducir la R_t en un 75% se implementan durante un año. Se consideraron dos versiones de este escenario con resultados similares en COVID-19 pero diferentes efectos en otros programas de salud: a) "supresión bien administrada" donde este período tan largo de supresión se maneja tan bien que no se produ-

ce más interrupción que durante la aplicación a corto plazo de las intervenciones de “mitigación” o “supresión”; b) “supresión no administrada” donde supusieron obstáculos sustanciales para la prestación de otros servicios de salud durante este largo período de intervención sustancial. Consideraron adicionalmente una reducción en Rt del 20% independientemente de cualquier intervención debido a una reducción espontánea en los contactos sociales.

El curso de cada posible trayectoria se divide en períodos durante los cuales pueden ocurrir diferentes tipos de interrupciones en los servicios: interrupciones causadas por las intervenciones de COVID-19 que limitan las actividades y la interrupción causada por la alta demanda en el sistema de salud debido a la epidemia de COVID-19. Se consideró “alta demanda” en el sistema de salud cuando la proporción de personas que requieren atención no crítica en los hospitales para COVID-19 supera en 50% la capacidad; y “demanda extremadamente alta” cuando esa proporción supera el 100%. Respecto a los efectos en los programas específicos se consideró que:

- los servicios de rutina para la prevención (Circuncisión Médica Voluntaria Masculina (VMMC), PrEP, redes tratadas con insecticida de larga duración (LLIN), quimioprevención estacional de la malaria (SMC) se suspenderían al menos parcialmente durante cualquier intervención;
- la provisión de tratamiento continuo (para el VIH o la tuberculosis) o un nuevo tratamiento agudo (para la malaria) se reduciría ~ 25% y ~ 50% en los períodos de demanda del sistema de salud “Alto” y “Extremadamente alto”, respectivamente;
- el tratamiento que requiere personas que inician atención (prueba y tratamiento de VIH o TB) se reduciría en un 25% en el escenario de “Mitigación”/“supresión bien

administrada”, y en un 50% durante las intervenciones de “supresión no administradas”;

- el diagnóstico y las tasas de tratamiento para la TB se reducen en total más que para las otras afecciones, debido al impacto adicional de Xpert MTB/Rif, herramienta de diagnóstico molecular para la TB, que puede ser utilizada para el diagnóstico de COVID-19;
- el impacto previsto sobre la malaria es similar en todos los escenarios (impulsado por una reducción en el control de vectores que ocurriría en todos los escenarios), mientras que el impacto de la TB es mayor cuando hay períodos prolongados de interrupciones y el VIH el impacto es mayor cuando hay un período de demanda extremadamente alta en el sistema de salud (lo que hace que se interrumpa el TARV en la mitad de las personas);
- la mortalidad por TB aumentaría rápidamente como resultado de las interrupciones de los servicios, habría peores resultados entre los que reciben tratamiento para la TB (debido a interrupción de los tratamientos) y debido a la creciente carga de TB no tratada (reducción en el inicio del tratamiento, que a su vez se debería a reducciones en búsqueda y diagnóstico de atención médica);
- en términos generales, la mortalidad por TB continuaría aumentando mientras continuaran las interrupciones de servicios y comenzaría a disminuir lentamente después de su restablecimiento. Dependiendo de la duración de las interrupciones, la mortalidad por TB podría permanecer elevada durante varios años. Esto explicado principalmente por el aumento de la transmisión de TB durante las interrupciones, lo que llevaría a nuevos casos en los años siguientes.

Los autores proponen que mantener la continuidad de servicios y recuperar los programas debería ser una alta prioridad para reducir el impacto más amplio en la salud de la epidemia de COVID-19, particularmente en entornos en los que estas enfermedades tienen una gran carga. Destacan que estas proyecciones no son pronósticos y el impacto puede evitarse con planificación estratégica y redistribución de recursos. Para el VIH, significa garantizar que las personas en TARV puedan continuar accediendo a medicamentos incluso en períodos de mayor demanda del sistema de salud (por ejemplo, dispensación por varios meses, dispensación fuera de los establecimientos de salud); para la TB, significa proporcionar rutas para que las personas continúen buscando atención y sean diagnosticadas a pesar de las intervenciones que promueven el distanciamiento social; y para la malaria significa priorizar las medidas preventivas y garantizar que los LLIN y los tratamientos profilácticos como la distribución masiva de medicamentos.

Respecto a la dispensación de profilaxis post exposición (PPE) para VIH, una clínica de salud sexual de Londres (cuyo nivel de prescripción alcanza el 25% del total del país) reportó una disminución del 80% cuando compararon un período de 4 semanas previo a la cuarentena respecto a un período de 4 semanas durante la misma.⁽¹⁷⁾ Los autores plantean que si bien está reducción en la demanda podría responder a menor número de prácticas sexuales sin condón durante el período de aislamiento, no podían descartar que se explicara por la renuencia de las personas a desplazarse durante este período, lo que significaría que los individuos no estarían accediendo a la PPE que requieren. El resultado será muy diferente en la incidencia de casos de VIH según la causa de este descenso, lo que demandará continuar un estricto seguimiento.

Por otra parte, las reducciones en el apoyo de los pares pueden no tener efectos a corto plazo, pero con el tiempo pueden dar lugar a una adherencia y retención en atención y tratamiento subóptimas.

Más allá de los posibles efectos negativos de la pandemia, se reconoce que podrían haber beneficios a más largo plazo, ya que hay una tendencia a simplificaciones en la prestación de atención, con dispensación de varios meses y menor requerimientos de visitas. Estas estrategias son menos costosas y se asocian con resultados similares.⁽¹⁸⁾ Además ha sido explorada la percepción y las actitudes de PVIH respecto al uso de la telemedicina, siendo globalmente bien valorada. Las preocupaciones se centran en la posibilidad de lograr una comunicación efectiva, el prescindir del examen físico y la confidencialidad de la información utilizando tecnologías.⁽¹⁹⁾ Al momento, varias publicaciones reportan estrategias de modificación del modelo de prestación de cuidados en el contexto de la pandemia, incluyendo el uso de la telemedicina.⁽²⁰⁻²³⁾

Sin dudas el acceso al diagnóstico es una de las actividades que pueden ser más afectadas por el confinamiento y que la respuesta no puede ser dada por la telemedicina. En nuestro país es posible que este sea uno de los principales problemas a abordar y una oportunidad para implementar el auto-test de VIH como estrategia innovadora.

Varias agencias y organizaciones han promulgado recomendaciones para mantener los servicios con nuevas modalidades: implementación del auto-test de VIH, prolongar la validez de las órdenes y recetas para dispensación de medicamentos, envío de medicamentos a domicilio.⁽²⁴⁻²⁷⁾ La provisión de atención médica de todo tipo, para el VIH y otras enfermedades y afecciones, debe priorizarse

para el mantenimiento, con las modificaciones y adaptaciones que sean necesarias.

En conclusión, al considerar los planes para gestionar los efectos negativos de la epidemia de COVID-19, es fundamental que los gobiernos, los prestadores de salud y las comunidades se centren en mantener el su-

ministro de ARV para las personas con VIH para evitar el exceso de muertes relacionadas y la provisión de servicios esenciales de prevención para poblaciones clave para prevenir cualquier aumento en la incidencia del VIH entre los más vulnerables.

Bibliografía

1. Tang et al. Sexual and reproductive health (SRH): a key issue in the emergency response to the coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Reproductive Health* (2020) 17:59. <https://doi.org/10.1186/s12978-020-0900-9>
2. Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):529-530. doi: 10.1002/jmv.25732. Epub 2020 Mar 11.
3. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e314-e316. doi:10.1016/S2352-3018(20)30111-9
4. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
5. Osborne V, Davies M, Lane S, et al. Lopinavir-Ritonavir in the Treatment of COVID-19: A Dynamic Systematic Benefit-Risk Assessment [published online ahead of print, 2020 Jun 23]. *Drug Saf*. 2020;10.1007/s40264-020-00966-9. doi:10.1007/s40264-020-00966-9
6. Guo W, Ming F, Dong Y, et al. A survey for COVID-19 among HIV/AIDS patients in two districts of Wuhan, China. SSRN 2020; published online March 13. <https://papers.ssrn.com/sol3/papers>.
7. Park SY, Lee JS, Son JS, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *J Hosp Infect*. 2019;101(1):42-46. doi:10.1016/j.jhin.2018.09.005
8. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, et al. Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa579. doi:10.1093/cid/ciaa579
9. Härter G, Spinner CD, Roider J, et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection* <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01438-z>
10. Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single centre, prospective cohort. *Lancet HIV* 2020 Published Online May 28, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30164-8)
11. Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zacharioudakis IM, et al. Outcomes among HIV-positive patients hospitalized with COVID-19. medRxiv 2020.05.07.20094797; doi:https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20094797
12. Prevalence, clinical characteristics and treatment outcomes of HIV and SARS-CoV-2 co-infection: a systematic review and meta-analysis. Baluku JB, Olum R, Agolor C, et al. medRxiv 2020.05.31.20118497; doi:https://doi.org/10.1101/2020.05.31.20118497
13. Del Amo J, Polo R, Moreno S, et al. Incidence and severity of COVID-19 in HIV-positive persons receiving antiretroviral therapy. A cohort study. *Ann Intern Med* 2020 <https://doi.org/10.7326/M20-3689>
14. HIV and risk of COVID-19 death: a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. Western Cape Department of Health with National Institute for Communicable Diseases, South Africa, Mary-Ann Davies.


- medRxiv 2020.07.02.20145185; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145185>
15. Jewell BL, Mudimu E, Stover J, et al. Potential effects of disruption to HIV programmes in sub-Saharan Africa caused by COVID-19: results from multiple mathematical models. Disponible online: https://figshare.com/articles/Potential_effects_of_disruption_to_HIV_programmes_in_sub-Saharan_Africa_caused_by_COVID_19_results_from_multiple_mathematical_models/12279914
 16. Hogan AB, Jewell B, Sherrard-Smith E et al. The Potential Impact of the COVID-19 Epidemic on HIV, TB and Malaria in Low- and Middle-Income Countries. Imperial College London (01-05-2020). doi: <https://doi.org/10.25561/78670>.
 17. Juanejo M, Girometti N, McOwan A, Whitlock G. HIV postexposure prophylaxis during COVID-19. *The Lancet HIV* Published: May 25, 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30146-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30146-6)
 18. Mutasa-Apollo T, Ford N, Wiens W, et al. Effect of frequency of clinic visits and medication pick-up on antiretroviral treatment outcomes: a systematic literature review and meta-analysis. *JIAS* 2017, 20(Suppl 4):21647
 19. Dandachi D, Dang BN, Lucari B, et al. Exploring the attitude of patients with HIV about using telehealth for HIV care. *AIDS Patient Care and STDs* 2020; 34: 4. DOI: 10.1089/apc.2019.0261
 20. Rogers BG, Coats CS, Adams E, et al. Development of telemedicine infrastructure at an LGBTQ+ clinic to support HIV prevention and care in response to COVID-19, Providence, RI. *AIDS and Behavior* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10461-020-02895-1>
 21. Quilantang MIN, Bermudez ANC, Operario D. Reimagining the future of HIV service implementation in the Philippines based on lessons from COVID-19. *AIDS and Behavior* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10461-020-02934-x>
 22. Mgbako O, Miller EH, Santoro AF, et al. COVID-19, telemedicine, and patients empowerment in HIV care and research. *AIDS and Behavior* (2020) 24:1990–1993. <https://doi.org/10.1007/s10461-020-02926->
 23. Dourado I, Magno L, Soares F. Adapting to the COVID-19 pandemic: continuing HIV prevention services for adolescents through telemonitoring, Brazil. *AIDS and Behavior* (2020) 24: 1994-1999. <https://doi.org/10.1007/s10461-020-02927-w>
 24. WHO. Q&A on COVID-19, HIV and antiretrovirals. March 24, 2020. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-hiv-and-antiretrovirals>
 25. US Department of Health and Human Services. Interim guidance for COVID-19 and persons with HIV. March 20, 2020. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/554/interim-guidance-for-covid-19-and-persons-with-hiv> (accessed April 1, 2020).
 26. Considerations for HIV self-testing in the context of the COVID-19 pandemic and its response: an operational update. Disponible en: https://www.psi.org/wp-content/uploads/2020/06/Considerations-for-HIV-Self-Testing-in-the-Context-of-the-COVID-19-Pandemic-and-Its-Response_FIN.pdf
 27. Strategic considerations for mitigating the impact of COVID-19 on key-population-focused HIV programs. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/kp-strategic-considerations-covid19_en.pdf



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

 Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"
Piso 16. Av. Italia, S/N.
Montevideo, 11600. Uruguay.

 clinfec@fmed.edu.uy

 +598 2 4876981

 @Infectologia_uy

 /infectologia.edu.uy

 www.infectologia.edu.uy