

Infección por SARS-CoV-2 en personas viviendo con VIH. Tópicos del panorama mundial y en Chile

SARS-CoV-2 infection in people living with HIV. Topics on the global panorama and in Chile

Macarena Silva¹, Rodrigo Blamey², M. Elena Ceballos³, Ximena Araya⁴, Carla Bastías⁵, Loreto Twele⁶, Rodrigo Muñoz⁷, Alicia Sciaraffia⁸, Cecilia Piñera⁹, Comité Consultivo de VIH - Sociedad Chilena de Infectología

¹Hospital San Borja Arriarán - Fundación Arriarán.

²Hospital del Salvador, Unidad Infectología de Clínica Las Condes.

³Red Salud UC-CHRISTUS. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁴Unidad de Infectología Hospital Regional de Antofagasta.

⁵Hospital Clínico Universidad de Chile.

⁶Hospital Puerto Montt.

⁷Hospital Clínico Magallanes Punta Arenas.

⁸Hospital Clínico Universidad de Chile.

⁹Hospital Exequiel González Cortes-Universidad de Chile.

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

No hubo financiamiento para este trabajo.

(Lea artículo relacionado de A. Soto en página.....)

Recibido: mayo de 2022

Resumen

La enfermedad COVID-19 es una patología de origen infeccioso causada por el virus SARS-CoV-2 y fue declarada pandemia por la OMS el 11 de marzo 2020. A la fecha se registran más de 500 millones de personas infectadas y más de 6 millones de fallecidos en todo el mundo. Las personas que pertenecen a grupos de riesgo más vulnerables, particularmente aquellos que se encuentran en los extremos de la vida, con comorbilidades crónicas o inmunocomprometidas, son especialmente susceptibles a presentar un eventual mayor riesgo de infección, de gravedad y de mortalidad por esta enfermedad. Las personas que viven con VIH, especialmente aquellos en precarias condiciones inmunológicas o aquellas que aún no inician terapia antiretroviral, pueden ser un grupo especialmente susceptible de presentar complicaciones relacionadas a esta y otras enfermedades de origen infeccioso. Con esta revisión se pretende determinar la magnitud del impacto del virus SARS-CoV-2 en personas viviendo con VIH en Chile.

Palabras clave: VIH, COVID-19, SARS-CoV-2.

Abstract

The COVID-19 disease is caused by the SARS-CoV-2 virus and was declared a pandemic by the WHO on March 11, 2020. To date, more than 500 million people have been infected and it has caused over 6 million deaths worldwide. People that belong to the most vulnerable risk groups, such as those at the extremes of life, patients with chronic comorbidities and those with severe immunosuppression, are especially susceptible to developing a severe form of COVID-19 infection and death. Subjects living with HIV, especially those in precarious immunological conditions or those in whom antiretroviral therapy is yet to be started, may be at risk of developing complications related to COVID-19, as observed with other infectious diseases. This review aims to determine the magnitude of the impact of the SARS-CoV-2 virus on people living with HIV in Chile.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; HIV.

Correspondencia a:

Macarena Silva Cruz
macarenas@gmail.com

Introducción

Durante la mitad de la última década, dos virus ARN han sido responsables de pandemias: el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad multisistémica COVID-19. Además de su origen zoonótico, ambos virus comparten también el impacto preferente que han tenido sobre poblaciones vulnerables. Se estima que, de las cerca de 80 millones de personas afectadas por el virus del VIH desde sus inicios, unos 36 millones han fallecido a causa de enfermedades relacionadas a ella, siendo África el continente que concentra el mayor número de personas que viven con este virus y la tuberculosis (TBC), su principal causa de muerte¹. En ambos virus existe una relación entre disparidad racial, gravedad o muerte, con desenlaces que están fuertemente determinados por las características intrínsecas de la población².

Desde que la COVID-19 fue declarada pandémica en marzo del 2020, las metas 95-95-95 establecidas por la ONU para la eliminación del VIH para el año 2030 se han visto afectadas directa e indirectamente. Resultados del último reporte del Fondo Global revelan el devastador impacto que ha tenido la pandemia de COVID-19 respecto al manejo del VIH, malaria y TBC. Como consecuencia, el testeo de VIH se redujo en 22% el año 2020 con respecto al 2019, los servicios de prevención disminuyeron en 11% y casi 20% menos de personas recibieron tratamiento para TBC multidrogaresistente a nivel mundial³. Esto, se esbozó inicialmente en el estudio de Krakower realizado en Boston, Estados Unidos de América, donde observaron una disminución de 85% en el testeo y de 18% en el acceso a PrEP⁶.

Adicionalmente, un estudio sobre el comportamiento sexual en poblaciones clave reportó un incremento en el número de parejas sexuales durante el confinamiento, comparado con el período pre-COVID-19⁵.

En los inicios de la pandemia, Stanford y cols., pudieron pesquisar mediante test rápido de VIH a todos quienes consultaron en urgencia por sospecha de COVID-19, una tasa anual significativamente mayor de infecciones agudas por VIH (14,4 casos/año) comparado con el período 2016-2019 (6,8 casos/año), la mayor proporción reportada hasta esa fecha en Chicago⁴. El impacto que puede tener la pandemia COVID-19 y el confinamiento de la población sobre factores como el comportamiento sexual, la disminución del testeo y del acceso a planes preventivos, se traducirá muy probablemente en un aumento de nuevos diagnósticos y un retroceso en los avances logrados hasta la fecha en el control del VIH en el mundo.

Según un análisis hecho por la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Chile, en el año 2020 hubo en el país una disminución en el testeo de VIH de 50% respecto a 2019⁷. Esto se ve reflejado en el número de

nuevas infecciones reportadas por el ISP el mismo año, totalizando 4.446 nuevas infecciones, lo que corresponde a 30% menos respecto a 2019⁸.

Riesgo de infección y gravedad por COVID-19

En abril del 2020, la European AIDS Clinical Society (EACS) emitía los primeros pronunciamientos sobre el riesgo de COVID-19 para personas viviendo con VIH (PVVIH). El reporte determinaba que hasta esa fecha no existía en ellos evidencia de una mayor tasa de infección o un curso diferente de la enfermedad comparado con población general, con un riesgo de gravedad que estaría más determinado por factores como la edad, sexo y ciertas enfermedades crónicas como enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus⁹.

Desde ahí a la fecha, la mayoría de los estudios de cohorte no han demostrado una mayor incidencia de COVID-19 en PVVIH comparado con la población general¹⁰⁻¹³. Sin embargo, en un estudio que incluyó a 2.988 casos de COVID-19 en PVVIH, se observó un mayor riesgo de hospitalización y en un modelo ajustado, las PVVIH de mayor edad, que no pertenecían a raza blanca y que vivían en regiones centrales de Nueva York tuvieron significativamente más probabilidades de recibir un diagnóstico de COVID-19¹⁴.

Las comorbilidades que frecuentemente se asocian a PVVIH juegan un rol fundamental en determinar el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2. En un meta-análisis de Wang H y Jonas K., que incluyó nueve estudios entre enero del 2020 y junio 2021, determinaron que, comparado con pacientes sin comorbilidades, las PVVIH con diabetes mellitus tuvieron un riesgo siete veces mayor de infección grave por SARS-CoV-2 (OR 6,69), con hipertensión arterial cuatro veces mayor riesgo (OR 4,75) y nueve veces más aquellas con enfermedad renal crónica¹⁵.

Además de las comorbilidades, también influye el componente racial y las determinantes sociodemográficas. En un estudio de bases de datos de Ciudad del Cabo, Sudáfrica, los autores encontraron un riesgo de mortalidad duplicado en PVVIH (OR 2,14). Los autores concluyen que, si bien los hallazgos pueden sobrestimar los riesgos de mortalidad por COVID-19, tanto la infección por VIH como la TBC se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad y no se encontraron diferencias según magnitud de la carga viral para VIH o grado de inmunosupresión¹⁶. En un estudio similar realizado en Inglaterra, Williamson E. y cols., observaron que las razas mixtas, asiáticas y afroamericanas tuvieron 43%, 45% y 48% más riesgo de mortalidad, respectivamente, comparado con la raza blanca. También los autores destacaron como

factores asociados a mortalidad el sexo masculino, mayor edad, pobreza y comorbilidades como diabetes mellitus, obesidad, enfermedades crónicas respiratorias, cardíacas, renales, neurológicas y autoinmunes¹⁷.

En mayo del 2020, los primeros estudios de cohorte que presentaba Reino Unido en PVVIH hospitalizadas por COVID-19, demostraron un mayor riesgo de mortalidad.

En una de las primeras revisiones sistemáticas que incluyó un total de 203.761 pacientes con COVID-19 (7.718 PVVIH vs 196.043 VIH negativos) se observó una prevalencia estimada y una tasa de mortalidad en PVVIH de 0,74 y 8,81%, respectivamente. Este estudio indicaba que el incremento de mortalidad se concentraba en pacientes con comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y cardíaca¹⁸.

Otro estudio multicéntrico, norteamericano, que incluyó un número importante de pacientes con COVID-19 (297.194 personas con 1.638 PVVIH (0,6% de la población del estudio), con más de 80% de los pacientes en terapia antiretroviral (TARV) y 48% virológicamente suprimidos, concluyó que las PVVIH tuvieron 26% más riesgo de hospitalización (OR 1,26), mayor probabilidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y requerimiento de ventilación mecánica (VM) (OR 1,32) pero con una mortalidad a 30 días comparable a la población sin infección por VIH¹⁹.

En un gran estudio multicéntrico (Geretti; 207 centros) del Reino Unido con más de 47.000 pacientes con COVID-19 pero con sólo 122 de ellos eran PVVIH (0,26% de la población del estudio), la mortalidad a 28 días fue similar a la población no portadora de VIH; no obstante, luego de ajustar por edad, aquellos menores de 60 años tuvieron un incremento en la mortalidad que persistió luego de ajustar por otras variables²⁰.

Posteriormente, Bhaskarán y cols., publicaron un estudio de bases de datos, que incluyó más de 17 millones de pacientes con 27.480 PVVIH (0,16% de la población del estudio). Las PVVIH fueron más frecuentemente de sexo masculino, raza afroamericana y de áreas geográficas más periféricas que la población general. La mortalidad en el grupo de PVVIH fue mayor luego de ajustar por sexo y edad. (HR 2,90 (95% CI 1,96-4,30; $p < 0,0001$). La asociación fue atenuada, pero se mantuvo, luego de ajustar por localización geográfica, raza, tabaquismo y obesidad. Esta relación se observó más marcadamente en personas de raza negra [HR 4,31 (95% CI 2,42-7,65)] versus 1,84 (95% CI 1,03-3,26) para las demás razas²¹.

Recientemente, The WHO Global Clinical Platform for COVID-19 reafirmó que el riesgo de mortalidad hospitalaria de PVVIH depende de la región estudiada. El estudio incluyó PVVIH hospitalizados con COVID-19 de 37 países, con 92% de ellos en TARV (sin carga viral

de VIH disponible). El riesgo en cuanto a mortalidad, ajustado por edad, sexo y comorbilidades, fue de 1,29 (95% CI 1,23-1,34) en la región africana, 0,59 (95% CI 0,29-1,20) en la europea y 0,92 (95% CI 0,37-2,31) en las Américas²².

Los hallazgos de una revisión sistemática, que incluyó sólo artículos publicados con revisión de pares²³, mostraron que la proporción de pacientes con infección por VIH incluidos por estudio representan entre 1 y 3% de la muestra total, siendo el riesgo de hospitalización de 49% mayor (OR 1,49 [1,01; 2,21] que la población general, igual riesgo de enfermedad grave (OR 1,28 [0,77; 2,13] a la población general y sin mayor riesgo de muerte que la población general, tanto en el análisis no ajustado (OR 0,81 (0,47-1,41) como en el análisis ajustado. La excepción en estos resultados fueron dos estudios donde el análisis crudo no demostró diferencias en gravedad, pero su análisis ajustado determinó una mayor mortalidad. En ambos estudios Boule, la asociación con mortalidad persistió luego de ajustar por diferentes variables^{16,20}.

En resumen, a pesar de la heterogeneidad de los estudios, la evidencia a la fecha revela que en las PVVIH existe un mayor riesgo de COVID-19 grave y hospitalización. Además, la sumatoria de comorbilidades prevalentes en PVVIH se asocia a COVID-19 grave, en una población cada vez más envejecida debido a la mayor sobrevivencia ocasionada por la TARV.

Rol del recuento de linfocitos T CD4+

Desde los primeros reportes de casos, se observó que los PVVIH hospitalizados por COVID-19 tenían rangos de linfocitos T (LT) CD4+ sobre 200 céls/mm³. El estudio de Hoffman y cols., que evaluó la deficiencia inmune como factor de riesgo de gravedad por COVID-19, concluye que los pacientes con recuento de LT CD4+ < 350 céls/mm³ se asociaron a mayor gravedad y que un nadir menor a 200 céls/mm³ se asociaría a mayor mortalidad; sin embargo, estos datos no fueron analizados mediante técnica multivariada²⁴. Tesoriano y cols., describieron que las hospitalizaciones por COVID-19 aumentan en PVVIH en la medida que su recuento de LT CD4+ es menor¹⁴; no obstante, cohortes posteriores no han mostrado una clara influencia de LT CD4+ en la gravedad o mortalidad por COVID-19 y, según los autores, esto podría ser por efecto del buen acceso a TARV, lo que disminuye el número de casos posibles con LT CD4+ bajos²⁵.

Terapia antiretroviral

A comienzos de la pandemia, se sospechaba que el uso de antiretrovirales, específicamente lopinavir/ritonavir

(LPV/r) podrían tener un rol terapéutico en caso de infección grave por SARS-CoV-2. Lopinavir/ritonavir es un inhibidor de la proteasa que ya había demostrado actividad *in vitro* frente a otros virus como SARS-CoV-1 y MERS-CoV, por lo que se postuló como alternativa en el tratamiento de COVID-19²⁶. Sin embargo, en el primer ensayo clínico aleatorizado, donde 99 pacientes con COVID-19, si infección por VIH, fueron tratados con LPV/r comparado con 100 pacientes que recibieron tratamiento estándar, su uso no demostró mejoría clínica ni reducción de la mortalidad en comparación con tratamiento estándar²⁷. RECOVERY es un estudio clínico aleatorizado que evaluó distintos tratamientos para el COVID-19 en pacientes hospitalizados, entre los que se incluyó LPV/r. En junio del 2020 se decidió suspender precozmente la rama usuaria de LPV/r al determinar que no se encontró efecto sobre la mortalidad a 28 días, tampoco sobre progresión de la enfermedad o necesidad de VM ni reducción en la estadía hospitalaria²⁸. Por otra parte, en el estudio Solidarity de la OMS realizado en 405 hospitales pertenecientes a 30 países, los pacientes fueron randomizados a recibir al menos una de los fármacos del estudio, según la disponibilidad de cada centro. En él se demostró que los regímenes de remdesivir, hidroxiquina, LPV/r e interferon tuvieron poco o ningún efecto en los pacientes hospitalizados con COVID-19, según lo indicado por la mortalidad general, el inicio de VM y la duración de la estadía hospitalaria²⁹.

Otro antiretroviral cuyo efecto ha sido controversial es la asociación de tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina (TDF/FTC). El estudio de Julia del Amo y cols., realizado en 60 hospitales de España en junio de 2020, describió la incidencia y gravedad de COVID-19 en PPVIH en tratamiento con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI). De 77.590 pacientes en TARV, 236 fueron diagnosticados con COVID-19, 151 fueron hospitalizados, 15 ingresaron a UCI y 20 fallecieron. Luego de estratificar por régimen según INTI, las personas que recibieron TDF/FTC tuvieron el menor riesgo de diagnóstico de COVID-19 (16,9 por 10.000 personas) y de hospitalización (10,5 por 10.000). Ningún paciente que recibió TDF/FTC ingresó a UCI o falleció (30,31). Otro estudio realizado en usuarios de PrEP en Colombia, determinó que la seroprevalencia de SARS-COV-2 en población de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y mujeres transgénero, fue mayor en el grupo PrEP comparado con los que no lo utilizaban (15 vs 9,2% ($p = 0,026$)) y no se encontraron diferencias entre usuarios de TDF/FTC o TAF/FTC ($p = 0,661$)³². A diferencia de estos hallazgos, otro estudio, randomizado y abierto reportó que la combinación de rosuvastatina, colchicina y tenofovir/emtricitabina redujo el riesgo de hospitalización y necesidad de VM en pacientes hospitalizados por COVID-19³³.

Por otro lado, y también a favor del uso de antiretrovirales, el estudio francés de Parienti y cols., observó un mayor aclaramiento viral determinado por el umbral de ciclo de la reacción de polimerasa en cadena-RPC (en inglés Ct -PCR) en hisopado nasofaríngeo, en pacientes con COVID-19 leve y siendo usuarios de TDF/FTC³⁴. Por tanto, con la evidencia disponible a la fecha, aún no es posible determinar si el uso de TDF/FTC tiene un rol al menos protector en la infección por COVID-19.

VIH y COVID-19 en Chile

En nuestro país se realizó un estudio³⁵ describiendo las características clínicas y el pronóstico de las PVVIH que se hospitalizaban por COVID-19. Éste incluyó 23 hospitales, distribuidos a lo largo de ocho regiones del país, incluyendo hospitales en Iquique, Antofagasta, Valparaíso, Santiago, Temuco, Valdivia, Puerto Montt y Punta Arenas. Estos 23 hospitales son responsables de la atención de 27.097 PPVIH, lo que representa 2/3 del total de pacientes que se atienden por infección por VIH en Chile.

Durante todo el periodo del estudio (abril a junio del 2020), 36 PVVIH fueron hospitalizados por COVID-19. En el mismo periodo de tiempo, 18.285 individuos de la población general fueron hospitalizados por la misma enfermedad en Chile. Respecto a la cohorte de pacientes con infección por VIH, la mayoría de ellos (83,3%) se encontraba en TARV y cinco pacientes habían abandonado la terapia al momento de la admisión. Un paciente fue diagnosticado con infección por VIH en la hospitalización. El 89% de los pacientes tenía recuento de LT CD4+ > 350 céls/mm³.

Las personas con infección por VIH tenían significativamente menor edad, eran una mayor proporción de hombres y presentaban mayor enfermedad cardiovascular que la población general. La admisión a UCI fue estadísticamente mayor en la población de PVVIH comparado con la población general (OR 2,31; IC 95% 1,05-5,07), mientras que no hubo diferencias en el requerimiento de VM invasiva (OR 0,87; IC 95% 0,27-2,85) y en el porcentaje de fallecidos (OR 0,52; IC95% 0,20-1,33) entre ambas cohortes.

Respecto a la cohorte de PVVIH, no se observaron diferencias en edad, sexo, uso de TARV, tiempo desde el diagnóstico de VIH, indetectabilidad en la carga viral de VIH antes de la admisión al hospital, recuento de LT CD4+ antes de la admisión o durante la hospitalización, ni tampoco en comorbilidades, entre aquellos que presentaron COVID-19 grave y aquellos que no. Comparando entre las PVVIH fallecidas y las recuperadas, no se observaron diferencias en la presencia de indetectabilidad en la carga viral de VIH antes de la admisión al hospital o en el

recuento de LT CD4+ antes de la admisión o durante la hospitalización; sin embargo, los pacientes que fallecieron tenían una mayor prevalencia de hipertensión arterial ($p = 0,024$) y enfermedad cardiovascular ($p = 0,006$) comparado con aquellos que se recuperaron.

Las limitaciones del estudio tienen relación con que los resultados no pudieron ser ajustados por edad debido a que no estuvo disponible la data desagregada de la población general y, por otro lado, dentro de los datos de población general entregados por el Ministerio de Ciencia, podrían haber incluido pacientes portadores de VIH.

En suma, este estudio realizado durante la “primera ola” de la pandemia en Chile mostró que las PVVIH hospitalizadas por COVID-19, comparado con la población general, no presentaban mayor necesidad de VM ni muerte. Se demostró que son las comorbilidades las que se asocian a un peor pronóstico con mayor riesgo de muerte, y no los factores asociados a VIH como LT CD4+ o carga viral.

Vacunas para COVID-19 en pacientes con infección por VIH

La vacunación para COVID-19 ha demostrado entregar una gran protección frente a las formas graves de esta enfermedad, reduciendo las tasas de hospitalización y muerte en población general. Las cifras reportadas de protección frente a enfermedad sintomática por la variante original (Alfa) han sido de 88-100% con vacunas ARNm BNT162b2, 74,5% con vector viral (Vaxzebra®) y de 36-74% con virus inactivo (Coronovac®), demostrando todas una eficacia algo menor frente a nuevas variantes como Delta, mientras que la protección frente a la hospitalización y muerte es bastante alta, del 80-90% para todas las vacunas y frente a la mayoría de las variantes³⁶.

Además, los estudios de carga viral de SARS-CoV-2 y duración de síntomas de COVID-19 post vacunación completa, sugieren que los pacientes vacunados reducen la transmisibilidad de la infección. Todo lo anterior ha convertido a las vacunas para COVID-19 en una herramienta fundamental y la más importante en el control de esta pandemia. Se ha demostrado que la inmunidad inducida por las vacunas se reduce de forma significativa al cabo de 4-6 meses, pero el uso de dosis de refuerzo y la vacunación heteróloga pueden devolver la protección perdida en el tiempo³⁷⁻³⁹.

A pesar de la enorme expansión de la epidemia de VIH en el mundo y de haber ocho tipos de vacunas para SARS-CoV-2 con validación por la OMS hasta enero 2022⁴⁰, la cantidad de PVVIH incluidas en los estudios de vacunas para SARS-CoV-2 ha sido muy reducido, lo cual ha limitado la evidencia para la toma de decisiones respecto de estas vacunas en este grupo de pacientes.

Conceptualmente, todas las vacunas aprobadas por la OMS para SARS-CoV-2 son seguras para pacientes inmunosuprimidos, ya que corresponden a vacunas con virus inactivado (Coronovac®, BBIBP-CorV, Covaxin®), de ARNm (Comirnaty®, Spikevax®), de subunidades proteicas (Covovax®, Nuvaxovid®) o de vectores virales no replicantes (Vaxzebra®, Covishield®). Sin embargo, se necesitan datos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia clínica en PVVIH que avalen su uso, dadas las características inmunopatológicas propias de estos pacientes y considerando que previamente se han reportado grados de protección e inmunogenicidad variables con el uso de otras vacunas, incluyendo respuestas inmunológicas disminuidas o de menor duración, como por ejemplo con vacuna de influenza, antineumocócica polisacárida y conjugada, vacuna de hepatitis A, hepatitis B, difteria y tétanos, virus papiloma humano, antimeningocócica, antitífica, antirrábica y fiebre amarilla⁴¹⁻⁴³.

Además, se conoce que las PVVIH tienen una menor respuesta inmune humoral [anticuerpos anti-*spike* (S)] post infección natural por SARS-CoV-2, con menor producción de anticuerpos y de menor duración comparado con personas no portadoras de VIH⁴⁴.

Hasta ahora, los estudios en PVVIH han sido realizados con vacunas ARNm, vectores virales y virus inactivados. Los datos revelan que estas vacunas son inmunogénicas y seguras en este grupo de pacientes, aún con limitado tiempo de seguimiento.

Respecto de las vacunas con ARNm, estudios preliminares con un reducido número de participantes ($n = 12-14$) ya reportaban adecuados grados de inmunidad humoral y celular⁴⁵⁻⁴⁶.

Ensayos con mayor número de participantes han entregado detalles de esta respuesta inmune. En un estudio observacional de un centro de referencia italiano, se analizaron 697 pacientes en TARV que recibieron la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y tuvieron seguimiento hasta tres meses post segunda dosis, reportándose la presencia de IgG anti *receptor binding domain* (RBD) de la proteína S, en 98,6% de los pacientes, 98% de los cuales tenían LT CD4+ > 200 céls/mm³⁴⁷.

En otro estudio hecho en Israel, con 143 PVVIH en TARV, vacunados con Comirnaty (Pfizer-BioNTech), tanto la producción de anticuerpos IgG anti RBD como la de anticuerpos neutralizantes fue similar al grupo control. Se observó un leve descenso de LT CD4+ post vacunación desde un promedio de 700 céls/mm³ hasta 581 céls/mm³ aproximadamente tres meses después de la segunda dosis⁴⁸. Datos similares se obtuvieron en un estudio realizado en Alemania en 140 pacientes, donde se demostró una respuesta humoral robusta en la mayor parte de los pacientes, con altos títulos de anticuerpos neutralizantes, títulos que, no obstante, fueron significativamente más bajos que el grupo control sin VIH⁴⁹.

Información adicional se obtuvo del HIV-VAC Study, estudio observacional realizado en Italia, con 166 pacientes vacunados con vacunas ARNm (de Pfizer-BioNTech y de Moderna); todos recibiendo TARV. Se observó que aquellos que tenían $LT\ CD4+ < 200\ céls/mm^3$ presentaban significativamente menores títulos de IgG anti RBD, anticuerpos neutralizantes e inmunidad celular medida mediante $IFN-\gamma$ versus los tramos superiores ($200-500, > 500\ céls/mm^3$) y versus los individuos sin VIH⁵⁰.

Un análisis más detallado de la respuesta humoral fue efectuado en un estudio de banco serológico comparativo entre PVVIH y sin VIH, donde se demostró que los PVVIH se asocian a mayor probabilidad de no respuesta de anticuerpos neutralizantes, aunque los títulos de los respondedores son similares al grupo control. Al analizar la respuesta de IgG anti RBD, las PVVIH se asociaron a mayor probabilidad de no respuesta y los títulos de los respondedores fueron 43% más bajos que el grupo control. La presencia de respuesta humoral y los títulos de anticuerpos se asociaron positivamente a mayores recuentos de $LT\ CD4+^{51}$.

Otro estudio más reciente realizado en Suiza, investigó la respuesta inmune (anticuerpos anti RBD) frente a las vacunas a base de ARNm (Spikevax[®], Comirnaty[®]) con seguimiento hasta seis meses en 131 PVVIH y confirmó que este grupo tiene una respuesta humoral significativamente más baja que el grupo control sin VIH⁵². En el mismo sentido, un estudio retrospectivo francés, que incluyó 105 pacientes vacunados con Comirnaty[®] (75%), Spikevax[®] (8,5%) o Vaxzebria[®] (16,5%), mostró que los títulos de anticuerpos anti-S se asociaron directamente a los recuentos de $LT\ CD4+$, siendo de 100% entre quienes tenían $LT\ CD4+ > 500\ céls/mm^3$, en 94,5% con $LT\ CD4+$ de $200 - 500\ céls/mm^3$ y en 78% en aquellos con $LT\ CD4+ < 200\ céls/mm^3$ ⁵³.

Otro estudio, prospectivo, abierto y con grupo control, realizado en Canadá, analizó la respuesta humoral en 100 PVVIH y 152 controles. Recibieron en su mayoría la vacuna Comirnaty[®], además de Spikevax[®] y Vaxzebria[®], con esquemas de vacunación homólogos y heterólogos. Todas las PVVIH estaban en TARV y con $LT\ CD4+ > 500\ céls/mm^3$. Los títulos de anticuerpos anti RBD fueron comparables en ambos grupos a uno y tres meses de la segunda dosis; no obstante, la edad y las comorbilidades fueron factores independientes asociados a menor respuesta inmune⁵⁴.

En relación a las vacunas de vectores virales, un sub-estudio de 54 PVVIH que participaron en un ensayo clínico de fase 2/3 con la vacuna Vaxzebria[®] (Astra-Zeneca) en Londres, demostró concentraciones de IgG anti-S que alcanzaron su máximo al día 42 post vacunación, y se mantuvieron hasta el día 56, sin encontrar correlación entre las concentraciones de anticuerpos al día 56 y el recuento de $LT\ CD4+$. La respuesta celular

también se mantuvo hasta el día 56. No hubo diferencias en la magnitud ni en la duración de la respuesta inmune humoral ni celular con respecto a los pacientes sin VIH⁵⁵. En el seguimiento a seis meses se observó que la respuesta inmune humoral y celular se mantuvo durante este período en la mayoría de los participantes, con algo de disminución y sin diferencias con el grupo sin VIH⁵⁶. Un segundo estudio de esta vacuna realizado en Sudáfrica, con 104 PPVIH, de los cuales se analizó la inmunogenicidad en 32 de ellos, demostró una respuesta potente de Ac anti S y anti RBD, sin diferencias con las personas sin VIH⁵⁷.

Por último, respecto de las vacunas con virus inactivados, un estudio comparativo abierto, no randomizado, con 42 PVVIH con más de 200 $LT\ CD4+$, que recibieron la vacuna BBIBP-CorV, demostró respuesta de anticuerpos neutralizantes e inmunidad celular específica anti proteína S a las cuatro semanas post segunda dosis, siendo la magnitud de la respuesta inmune humoral directamente relacionada a la relación $LT\ CD4/CD8$, con respuesta más débil en aquellos con una relación $< 0,6$. Los títulos de anticuerpos anti RBD y anticuerpos neutralizantes fueron similares en ambas cohortes con y sin VIH⁵⁸.

En un estudio observacional comparativo realizado en China, se reportó el análisis de 55 PPVIH que completaron dos dosis de Coronavac[®] y 21 controles sin VIH. Los títulos de anticuerpos anti RBD fueron comparables en los dos grupos hasta 16 semanas de seguimiento, pero la respuesta en aquellos con $LT\ CD4+ > 350$ fue significativamente mejor que en los que tenían menos $LT\ CD4+^{59}$.

En otro ensayo chino, observacional y comparativo, se analizó a 24 PPVIH y 24 controles sanos que recibieron dos dosis de vacuna inactivada (Coronavac[®], BBIBP-CorV[®]). La respuesta de anticuerpos neutralizantes ocurrió en una proporción similar en ambas cohortes, medidos a 40 días post segunda dosis; sin embargo, la magnitud de esta respuesta fue menor en las PVVIH y al evaluar mediadores de inmunidad celular, se demostró también una respuesta disminuida, expresada en menores concentraciones de citoquinas del tipo Th2 y Th17 (IL-4 e IL-17A)⁶⁰.

Un estudio chileno evaluó la respuesta inmune de la vacuna inactivada anti SARS-CoV-2 en una cohorte prospectiva de 193 pacientes con distintos tipos de inmunocompromiso; en particular, en el grupo de PVVIH con recuento de $LT\ CD4+ \leq 500\ céls/mm^3$. La positividad de anticuerpos neutralizantes, la media de actividad neutralizante y la seropositividad de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 fue significativamente menor que en personas inmunocompetentes⁶¹.

El reporte más grande fue publicado recientemente como un subestudio de un ensayo clínico fase 4 reali-

zado en Sao Paulo con la vacuna Coronavac[®], donde se incluyeron 215 PVVIH y 296 controles. Se evaluó la inmunogenicidad a seis semanas post segunda dosis. La seroconversión y respuesta de anticuerpos neutralizantes fue elevada en ambos grupos, pero fue menor en las PVVIH. En análisis multivariado aquellos con LT CD4+ < 500 céls/mm³ tuvieron menor inmunogenicidad que el grupo con más LT CD4+ y los controles⁶².

En relación a la seguridad de las distintas vacunas en PVVIH, no se han descrito a la fecha diferencias con la población general. Todos los estudios clínicos analizados en este artículo han incluido reporte de seguridad; ninguno ha entregado una evidencia distinta en PVVIH con respecto a los estudios clínicos que permitieron la autorización del uso de las vacunas para COVID-19.

Discusión

Según Naciones Unidas, estamos enfrentando la mayor crisis mundial en salud de los últimos 75 años de historia, que ha provocado la muerte de más de 6 millones de personas y unos quinientos millones de infectados, atacando a las sociedades desde su centro en todas sus dimensiones y dejando en evidencia cómo la desigualdad puso en jaque la frágil independencia existente entre los países, demostrando que sólo una política de acción global, unida, coordinada, responsable y a gran escala, puede lograr enfrentar la complejidad de esta crisis. Luego de dos años de pandemia por COVID-19, podemos además dimensionar cómo esta crisis profundizó otra ya existente. El impacto en la población con infección por VIH se ha traducido en menos posibilidades diagnósticas, menos acceso a programas preventivos (PrEP), disminución en la frecuencia de visitas a los centros de salud, menor realización de exámenes preventivos de otras infecciones de transmisión sexual y riesgos en la interrupción de la TARV, entre otros.

Desde el inicio de la pandemia, los equipos tratantes de PVVIH enfrentamos con preocupación el potencial mayor riesgo de infección y de gravedad que el virus SARS-CoV-2 podría provocar en los pacientes. La información a la fecha es contundente; múltiples estudios colaborativos, de cohorte, multicéntricos, series de casos y revisiones sistemáticas han aportado con la evidencia que disponemos en la actualidad y que nos permiten conocer los riesgos, implementar adecuadas estrategias preventivas y terapéuticas y educar adecuadamente a la población.

La mayoría de los estudios coinciden que el riesgo de adquirir el SARS-CoV-2 no es mayor al de la población general. Este riesgo podría, hipotéticamente, haberse visto incrementado por diversos factores sociodemográficos como la disparidad étnica, mayor proporción de migrantes

o mayor hacinamiento; factores sociales como el tipo de actividad laboral que dificulta mantener el confinamiento o conductas sexuales que puedan favorecer el riesgo. Las comorbilidades contribuyen como un factor importante en cuanto a gravedad, ya que casi la mitad de los pacientes tiene al menos una comorbilidad, principalmente hipertensión arterial o diabetes mellitus, las cuales han demostrado en forma independiente su asociación con mayor gravedad de COVID-19, tanto en Chile como en el resto del mundo^{35,15}.

Por otra parte, el rol del factor racial fue evaluado en varios estudios. En el estudio de Sudáfrica, los análisis objetivaron, en forma independiente¹⁶, una mayor mortalidad en PVVIH, dato que se reafirmó en el estudio de Reino Unido²⁰ donde la raza afroamericana se asoció a una mayor mortalidad comparada con la raza blanca. En uno de los estudios con mayor número de PVVIH, la mortalidad fue dos veces mayor en raza negra luego de ajustar por distintos factores.

Con todos estos hallazgos, se puede concluir que la gravedad del COVID-19 en PVVIH está fuertemente determinada por las características epidemiológicas de la población como el tipo de raza, por la presencia de comorbilidades como un destacado factor agravante y por otros determinantes sociales relacionados al acceso al sistema sanitario.

En relación a la prevención, la inmunogenicidad de las vacunas para COVID-19, incluyendo plataformas de ARNm, vectores virales y virus inactivado, ha sido estudiada en un número reducido de PVVIH. La respuesta humoral y celular es robusta y ocurre en la mayoría de las PVVIH que están en TARV y con recuentos elevados de LT CD4+; no obstante, suele ser menor que las personas no portadoras de VIH, observándose menores tasas de seroconversión y menores títulos de anticuerpos neutralizantes y de inmunidad celular en aquellos pacientes con recuentos de LT CD4+ < 500 céls/mm³ y especialmente < 200 céls/mm³. Los estudios de eficacia clínica o de efectividad en PVVIH probablemente demorarán más tiempo en entregarnos resultados.

Queda por estudiar el efecto de los refuerzos de estas vacunas en PVVIH, cuyo uso podría tener un mayor impacto en aquellas PVVIH con mayor grado de inmunocompromiso por lo que este grupo se constituye como prioritario para las estrategias de inmunización frente al COVID-19⁶³.

Como aprendizaje del cruce de ambas pandemias, debemos retomar el testeo de VIH para realizar un diagnóstico oportuno, mejorar el acceso a PrEP, aumentar la sospecha diagnóstica y métodos de tamizaje para la pesquisa de otras infecciones de transmisión sexual, así como también seguir enfatizando la necesidad de vacunación anti SARS-CoV-2 como la más importante medida de protección para las PVVIH.

Referencias bibliográficas

- 1.- https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf.
- 2.- Susan Buchbinder M D, Albert Liu M D, MPH Epidemiologic trends in the HIV and SARS-CoV-2 pandemics and HIV prevention research CROI 2021: Epidemiol Prevention April/May 2021;29: Issue 2.
- 3.- Results Report 2021 https://www.theglobalfund.org/media/11304/corporate_2021resultsreport_report_en.pdf.
- 4.- Stanford K, Schmitt J, Taylor M, Eller D, Friedman E, McNulty M, et al. Increased diagnoses of acute HIV infection through routine ED screening and rapid linkage to care and initiation of HAART during the COVID-19 pandemic. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7: Issue Supplement 1: page S846. doi.org/10.1093/ofid/ofaa515.1903.
- 5.- Stephenson R, Chavanduka T M D, Rosso M T, Sullivan S P, Pitter R A, Hunter A S, et al. Sex in the time of COVID-19: results of an online survey of gay, bisexual and other men who have sex with men's experience of sex and HIV prevention during the US COVID-19 epidemic. *AIDS Behavior* 2021; 25: 40-8. doi.org/10.1007/s10461-020-03024-8.
- 6.- Krakower D, Solleveld P, Levine K, Mayer K H. Impact of COVID-19 on HIV pre-exposure prophylaxis care at a Boston community health center. 23rd International AIDS Conference, abstract OACLB0104, 2020. <https://programme.aids2020.org/Abstract/Abstract/11755>.
- 7.- <http://www.saludpublica.uchile.cl/noticias/171584/test-de-agnostico-del-vih-cayeron-mas-de-50-por-ciento-en-pandemia>
- 8.- Datos aportados por ley 20285 a través de portal de transparencia del estado. Ordinario N° 00455 del 15-03-2022.
- 9.- British HIV Association. Statement on risk of COVID-19 for people living with-HIV. <https://www.bhiva.org/EACS-BHIVA-Statement-on-risk-of-COVID-19-for-people-living-with-HIV>. doi: 1011.36/thorax.2003.012658.
- 10.- 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. doi:10.1097/QAD.0000000000002643.
- 11.- Cabello A, Zamarro B, Nistal S, Victor V, Hernández J, Prieto-Pérez L, et al. COVID-19 in people living with HIV: a multicenter case-series study. *Int J Infect Dis.* 2021; 102: 310-5. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.060.
- 12.- Braunstein SL, Lazar R, Wahnich A, Daskalakis D C, Blackstock O J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection among people with human immunodeficiency virus in new york city: a population-level analysis of linked surveillance data. *Clin Infect Dis.* 2021; 72 (12): e1021-e1029. doi:10.1093/cid/ciaa1793.
- 13.- Sachdev D, Mara E, Hsu L, Scheer S, Rutherford G, Enanoria W, et al. COVID-19 susceptibility and outcomes among people living with HIV in San Francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021; 86 (1): 19-21. doi: 10.1097/QAI.0000000000002531.
- 14.- Tesoriero J M, Swain C E, Pierce J L, Zamboni L, Meng Wu M, Holtgrave D R, et al. COVID-19 outcomes among persons living with or without diagnosed HIV infection in New York state. *JAMA Netw Open.* 2021; 4 (2): e2037069. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.37069.
- 15.- Wang H, Jonas K J. The likelihood of severe COVID-19 outcomes among PLHIV with various comorbidities: a comparative frequentist and Bayesian meta-analysis approach. *J Int AIDS Soc.* 2021; 24 (11): e25841. doi: 10.1002/jia2.25841.
- 16.- Western Cape Department of Health in collaboration with the National Institute for Communicable Diseases, South Africa. Risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19) death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis.* 2021; 73 (7): e2005-e2015. doi: 10.1093/cid/ciaa1198.
- 17.- Williamson E J, Walker A J, Bhaskaran K, Bates C, Morton C E, Curtis H J, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584 (7821): 430-6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
- 18.- Liang M, Luo N, Chen M, Chen C, Singh S, Singh S, et al. Prevalence and mortality due to COVID-19 in HIV co-infected population: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Ther.* 2021; 10 (3): 1267-85. doi:10.1007/s40121-021-00447-1.
- 19.- Yendewa G, Perez J, Schlick K, Tribout H, McComsey G. Clinical features and outcomes of coronavirus disease 2019 among people with human immunodeficiency virus in the United States: a multicenter study from a large global health research Network (TriNetX). *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8: Issue 7, ofab272, doi.org/10.1093/ofid/ofab272.
- 20.- Geretti A M, Stockdale A J, Kelly S H, Cevik M, Collins S, Waters L, et al. Outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19) related hospitalization among people with human immunodeficiency virus (HIV) in the ISARIC World Health Organization (WHO) Clinical Characterization Protocol (UK): a prospective observational study. *Clin Infect Dis.* 2021; 73 (7): e2095-e2106. doi: 10.1093/cid/ciaa1605.
- 21.- Bhaskaran K, Rentsch C, MacKenna B, Schultze A, Mehrkar A, Bates C J, et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform *Lancet HIV* 2021; 8 (1): e24-e32. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30305-2.
- 22.- WHO Clinical Platform for COVID-19. Clinical features and prognostic factors of COVID-19 in people living with HIV hospitalized with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection [cited 19 July 19]. who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-HIV-2021.1.
- 23.- Danwang C, Noubiap J J, Robert A, Yombi J C. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Res Ther* 2022; 19 (3). <https://doi.org/10.1186/s12981-021-00427-y>
- 24.- Hoffmann C, Casado J L, Härter G, Vizcarra P, Moreno A, Cattaneo D, et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med.* 2021; 22 (5): 372-8. doi: 10.1111/hiv.13037
- 25.- Del Amo J, Polo R, Moreno S, Jarrín I, Hernán M A. SARS-CoV-2 infection and coronavirus disease 2019 severity in persons with HIV on antiretroviral treatment. *AIDS.* 2022; 36 (2): 161-8. doi: 10.1097/QAD.0000000000003132
- 26.- Chu C M, Cheng V C C, Hung I F N, Wong M M L, Chan K H, Chan K S, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004; 59 (3): 252-6. doi: 1011.36/thorax.2003.012658.
- 27.- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (19): 1787-99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
- 28.- RECOVERY Collaborative group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396: 1345-52. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
- 29.- Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19-Interim WHO Solidarity Trial Results WHO Solidarity Trial Consortium. *N Engl J Med.* 2021; 384: 497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
- 30.- Del Amo J, Polo R, Moreno S, Díaz A, Martínez E, Arribas J R, et al. The Spanish HIV/COVID-19 Collaboration. Incidence and severity of COVID-19 in HIV-positive persons receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2020; 173 (7): 536-41. doi: 10.7326/M20-3689.
- 31.- Berenguer J, Díez C, Martín-Vicente M, Micán R, Pérez-Eliás M J, García-Fraile L J, et al. Prevalence and factors associated with SARS-CoV-2 seropositivity in the Spanish HIV Research Network Cohort. *Clin Microbiol*

- Infect. 2021; 27 (11): 1678-84. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.023.
- 32.- Ayerdi O, Puerta T, Clavo P, Vera M, Ballesteros J, Fuentes M E, et al. Study Group. Preventive efficacy of tenofovir/emtricitabine against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 among pre-exposure prophylaxis users. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7(11): 455. doi: 10.1093/ofid/ofaa455.
 - 33.- Gaitan-Duarte H G, Alvarez-Moreno C, Rincon-Rodríguez C J, Yomayusa-Gonzalez N, Cortés J A, Villar J C, et al. Effectiveness of rosuvastatin plus colchicine, emtricitabine/tenofovir and combinations thereof in hospitalized patients with COVID-19: a pragmatic, open-label randomized trial *E Clinical Medicine* 2022; 43: 101242 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101242>.
 - 34.- Parienti J J, Pruzek T, Peyro-Saint-Paul L, Fournier A, Valentin C, Bruccato S, et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine on nasopharyngeal SARS-CoV-2 viral load burden amongst outpatients with COVID-19: A pilot, randomized, open-label phase 2 trial. *E Clinical Medicine.* 2021; 38: 100993. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100993.
 - 35.- Ceballos M E, Ross P, Lasso M, Dominguez I, Puente M, Valenzuela P, et al. Chilean HIV/COVID-19 Study Group. Clinical characteristics and outcomes of people living with HIV hospitalized with COVID-19: a nationwide experience. *Int AJ STD AIDS.* 2021; 32 (5): 435-43. doi: 10.1177/09564624200973106.
 - 36.- Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald C J, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28 (2): 202-21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.005.
 - 37.- Parker E P K, Desai S, Marti M, O'Brien K L, Kaslow D C, Kochhar S, et al. Emerging evidence on heterologous COVID-19 vaccine schedules - To mix or not to mix? *Lancet Infect Dis.* 2022; S1473-3099(22)00178-5. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00178-5.
 - 38.- Araos R, Jara A. COVID-19 vaccine effectiveness assessment in Chile 2021. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/chile_rafael-araos_who-vr-call_25oct2021.pdf?sfvrsn=7a7ca72a_7.
 - 39.- Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunization with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (11): 1255-65. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00357-X.
 - 40.- [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAIaIQobChMI8seZzrnT9gIVChGRCh1d4wWMEAAAYASAAEgKWd vD_BwE](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAIaIQobChMI8seZzrnT9gIVChGRCh1d4wWMEAAAYASAAEgKWd vD_BwE)
 - 41.- Piñera C, Blamey R, Villena R. Vacunas en pacientes con VIH/SIDA. *Rev Med Clin Las Condes* 2020; 31: 317-29. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.04.001>.
 - 42.- Crum-Cianflone N F, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-infected adult: A review of the current recommendations, Part I. *Infect Dis Ther.* 2017; 6 (3): 303-31. doi:10.1007/s40121-017-0166-x.
 - 43.- Crum-Cianflone N F, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-infected adult: A review of the current recommendations, Part II. *Infect Dis Ther.* 2017; 6 (3): 333-61. doi 10.1007/s40121-017-0165-y.
 - 44.- Macías J, Fernández-Fuertes M, Oliver N, Corma-Gómez A, Real L M, Pineda J A. Lower probability of persistence of total anti-SARS-CoV-2 antibodies after COVID-19 among people living with HIV *Clin Microbiol Infect.* 2022. S1198-743X(22)00052-0). doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.028.
 - 45.- Woldemeskel B A, Karaba A H, Garliss C C, Beck E J, Wang K H, Laeyendecker O, et al. The BNT162b2 mRNA vaccine elicits robust humoral and cellular immune responses in people living with human immunodeficiency virus (HIV) *Clin Infect Dis.* 2021. ciab 648. doi: 10.1093/cid/ciab648.
 - 46.- Ruddy J A, Boyarsky B J, Bailey J R, Karaba A H, Garonzig-Wang J M, Segev D L, et al. Safety and antibody response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in persons with HIV AIDS. 2021; 35 (14): 2399-401. doi: 10.1097/QAD.0000000000003017.
 - 47.- Milano E, Ricciardi A, Casciaro R, Pallara E, De Vita E, Bavaro D F, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine in PLWH: a monocentric study in Bari, Italy *J Med Virol.* 2022; 94 (5): 2230-6. doi: 10.1002/jmv.27629.
 - 48.- Levy I, Wieder-Finesod A, Litchevsky V, Biber A, Indenbaum V, Olmer L, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA vaccine in people living with HIV-1. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (12): 1851-5. doi: 10.1016/j.cmi.2021.07.031.
 - 49.- Jedicke N, Stankov M V, Cossmann A, Dopfer-Jablonka A, Knuth C, Ahrenstorf G, et al. Humoral immune response following prime and boost BNT162b2 vaccination in people living with HIV on antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2022; 23 (5): 558-63. doi: 10.1111/hiv.13202
 - 50.- Antinori A, Cicalini S, Meschi S, et al. Immunogenicity of mRNA vaccination against SARS-CoV-2 in persons living with HIV (PLWHs) with low CD4 count or previous AIDS. 18th European AIDS Conference, EACS, London. Abstract OS4/3 HIV Medicine 2021; 22 (Suppl. 3):4-309 doi.org/10.1111/hiv.13183.
 - 51.- Spinelli M A, Peluso M J, Lynch K L, Yun C, Glidden D V, Henrich T J, et al. Differences in post-mRNA vaccination SARS-CoV-2 IgG concentrations and surrogate virus neutralization test response by HIV status and type of vaccine: a matched case-control observational study Spinelli; *Clin Infect Dis.* 2021. ciab1009. doi: 10.1093/cid/ciab1009.
 - 52.- Portillo V, Fedeli C, Ustero Alonso P, Petignat I, Mereles Costa EC, Sulstarova A, et al. Impact on HIV-1 RNA levels and antibody responses following SARS-CoV-2 vaccination in HIV-infected Individuals *Front Immunol.* 2022; 12: 820126. doi: 10.3389/fimmu.2021.820126.
 - 53.- Hassold N, Brichler S, Ouedraogo E, Leclerc D, Carroue S, Gater Y, et al. Impaired antibody response to COVID-19 vaccination in advanced HIV infection. *AIDS* 2022; 36 (4): F1-F5. doi: 10.1097/QAD.0000000000003166.
 - 54.- Brumme Z L, Mwimanzi F, Lapointe H R, Cheung P K, Yurou Sang Y, Duncan M C, et al. Humoral immune responses to COVID-19 vaccination in people living with HIV receiving suppressive antiretroviral therapy. *NPJ Vaccines.* 2022; 7 (1): 28. doi: 10.1038/s41541-022-00452-6.
 - 55.- Frater J, Ewer K J, Oge A, Pace M, Adele S, Adland E, et al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial. *Lancet HIV.* 2021; 8 (8): e474-e485. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00103-X.
 - 56.- Oge A, Pace M, Bittaye M, Tipoe T, Adele S, Alagaratnam J, et al. Durability of ChAdOx1 nCov-19 vaccination in people living with HIV" *JCI Insight.* 2022. e157031. doi: 10.1172/jci.insight.15703.
 - 57.- Madhi S A, Koen A L, Izu A, Fairlie L, Cutland C L, Baillie V, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in people living with and without HIV in South Africa: an interim analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1B/2A trial. *Lancet HIV* 2021; 8: e568-80. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00157-0.
 - 58.- Feng Y, Zhang Y, He Z, Huang H, Tian X, Wang G, et al. Immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in people living with HIV-1: a non-randomized cohort study. *E Clinical Medicine* 2022; 43: 101226. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101226.
 - 59.- Liu Y, Han J, Li X, Chen D, Zhao X, Qiu Y, et al. COVID-19 Vaccination in people living with HIV (PLWH) in China: a cross

- sectional study of vaccine hesitancy, safety, and immunogenicity. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9 (12): 1458. doi: 10.3390/vaccines9121458.
- 60.- Lv Z, Li Q, Feng Z, Zheng X, Yin N, Yang H et al. Inactivated SARS-CoV-2 vaccines elicit immunogenicity and T-cell responses in people living with HIV *Int Immunopharmacol*. 2022; 102: 108383. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108383.
- 61.- Balcells M E, Le Corre N, Durán J, Ceballos M E, Vizcaya C, Mondaca S, et al. Reduced immune response to inactivated SARS CoV-2 vaccine in a cohort of immunocompromised patients in Chile. *Clin Infect Dis*. 2022. ciac167. doi: 10.1093/cid/ciac167.
- 62.- Netto L C, Ibrahim K Y, Picone C M, P S Alves A P, Aniceto E V, Santiago M R, et al. Safety and immunogenicity of CoronaVac in people living with HIV: a prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2022. S2352-3018(22)00033-9. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00033-9.
- 63.- Cele S, Karim F, Lustig G, Emmanuel San JE, Hermanus T, Tegally H, et al. SARS-CoV-2 prolonged infection during advanced HIV disease evolves extensive immune escape. *Cell Host Microbe*. 2022; 30 (2): 154-62.e5. doi: 10.1016/j.chom.2022.01.005.