

# Registro argentino de COVID-19 en VIH (Estudio COVIDARE): características clínicas, epidemiológicas y factores asociados a hospitalización

## Argentine Registry of COVID-19 in HIV (COVIDARE Study): clinical and epidemiological characteristics and factors associated with hospitalization

Fernanda Rombini<sup>1</sup>, Diego Cecchini<sup>1,2</sup>, Diana Pinto<sup>1</sup>, Jamile Ballivian<sup>1</sup>, Liliana Calanni<sup>3</sup>, Elena Obieta<sup>4</sup>, Rosana Cuini<sup>5</sup>, María Marta Greco<sup>6</sup>, Fabricio Morales<sup>7</sup>, Laura Morganti<sup>2</sup>, Claudia Migazzi<sup>8</sup>, Yasmin El Kozah<sup>1,4</sup>, Pablo Parenti<sup>9</sup> e Isabel Cassetti<sup>1</sup> por el Grupo COVIDARE\*

<sup>1</sup>Helios Salud, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Hospital General de Agudos Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>CEIN-Unidad Infectologica, Neuquén, Argentina.

<sup>4</sup>Hospital Municipal Ciudad de Boulogne, Boulogne, Argentina.

<sup>5</sup>Hospital General de Agudos Teodoro Alvarez, Buenos Aires, Argentina.

<sup>6</sup>Hospital Español de La Plata, La Plata, Argentina.

<sup>7</sup>Sanatorio Anchorena, Buenos Aires, Argentina.

<sup>8</sup>Hospital Presidente Perón, Avellaneda, Argentina.

<sup>9</sup>CAICI, Rosario, Argentina.

\*Grupo COVIDARE: Martín Hojman, María Laura Yantorno, Rufina Pérez, Paula Rodríguez Iantorno, Leonela Rodríguez, Romina Mauas, Javier Altclas, Marita Gálvez

Los autores no reportan conflicto de intereses.

Esta investigación no recibió financiación de fuente alguna.

Declaración: Partes de este trabajo fueron presentados en 18th European AIDS Conference 2021 (PE4/20), Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2022 (poster #642) y 24th International AIDS Conference- AIDS 2022 (poster #EPB268) pero no han sido publicados previamente. Esta investigación fue galardonada con el primer premio Sociedad Argentina de Infectología (SADI) 2022.

Recibido: 16 de enero de 2023 / Aceptado: 28 de febrero de 2023

### Resumen

**Introducción:** Existe controversia con respecto a los factores que determinan un mayor riesgo de gravedad y complicaciones por COVID-19 en personas que viven con VIH (PVVIH). Asimismo, hay datos limitados sobre el impacto de la vacunación contra SARS-CoV-2 en la hospitalización en esta población. **Objetivos:** • Describir las características clínicas y evolutivas de COVID-19 en PVVIH; • Evaluar factores de riesgo para hospitalización; • Evaluar el impacto de la vacunación en la hospitalización. **Pacientes y Métodos:** Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico (septiembre de 2020 a junio de 2022). Se registraron variables clínicas, inmunoviroológicas, tratamiento antirretroviral (TARV), vacunación contra SARS-CoV-2 y hospitalización en PVVIH con COVID-19. Se realizaron análisis

### Abstract

**Background:** There is controversy regarding the factors that determine a greater risk of severity and complications from COVID-19 in people living with HIV (PLHIV). Likewise, there are limited data on the impact of SARS-CoV-2 vaccination on hospitalization in this population. **Aims:** • To describe clinical characteristics and outcome of COVID-19 in PLHIV; • To assess risk factors for hospitalization; • To evaluate the impact of vaccination on hospitalization. **Methods:** Multicenter, prospective, observational study (September 2020 to June 2022). Clinical and immunovirological variables, antiretroviral treatment (ART), SARS-CoV-2 vaccination, and hospitalization in PLHIV with COVID-19 were recorded. Univariate and multivariate analyzes were performed examining factors associated with hospitali-

### Correspondencia a:

Diego Cecchini  
dcecchini@heliossalud.com.ar

uni y multivariados examinando factores asociados a hospitalización utilizando dos modelos: *primer modelo* (sin vacunación) y *segundo modelo* (vacunación, mínimo una dosis). **Resultados:** Se incluyeron 1.201 PVVIH. La mediana de edad fue 45 años. El 65,3% fueron hombres; el 38,7% presentó comorbilidades. Recibía TARV el 92,8% y presentó carga viral (CV) indetectable el 83,1%. La mediana de linfocitos T CD4+ fue de 600 céls/mm<sup>3</sup>. El 95,7% presentó síntomas. Las tasas de hospitalización, ingreso a UCI, requerimiento de oxígeno y muerte fueron 17,8%, 2,8%, 10,7% y 1,39%, respectivamente. De acuerdo con el análisis multivariado para el *primer modelo*, la edad > 60 años y las comorbilidades se asociaron a mayor riesgo de hospitalización, mientras que el sexo femenino y un recuento de linfocitos T CD4+ > 500 céls/mm<sup>3</sup> tuvieron un efecto protector. En el *segundo modelo* sólo las comorbilidades se relacionaron con un mayor riesgo de hospitalización mientras que la vacunación y células CD4+ > 500 céls/mm<sup>3</sup> la redujeron. **Conclusiones:** En PVVIH las comorbilidades se asociaron con mayor tasa de hospitalización, mientras que tener linfocitos T CD4+ elevados y estar vacunado tuvieron un efecto protector. El TARV y la CV no tuvieron impacto en modelo alguno mientras que la edad y el sexo solo influyeron cuando no se consideró la vacunación.

*Palabras clave:* COVID-19; vacuna; VIH; América Latina.

zation using two models: *first model* (without vaccination) and *second model* (vaccination, minimum one dose). **Results:** 1,201 PLHIV were included. The median age was 45 years. 65.3% were men; 38.7% presented comorbidities. 92.8% received ART and 83.1% presented undetectable viral load (VL). The median CD4+ T-cell count was 600/mm<sup>3</sup>. 95.7% presented symptoms. The rates of hospitalization, ICU admission, oxygen requirement, and death were 17.8 %, 2.8%, 10.7% and 1.39%, respectively. According to the multivariate analysis for the *first model*, age > 60 years and comorbidities were associated with a higher risk of hospitalization, while female sex and CD4+ > 500/mm<sup>3</sup> had a protective effect. In the *second model*, only the comorbidities were associated with a higher risk of hospitalization, while vaccination and CD4+ > 500/mm<sup>3</sup> reduced it. **Conclusions:** in PLHIV, comorbidities were associated with a higher hospitalization rate, while having elevated CD4+ T-cell counts and being vaccinated had a protective effect. ART and VL had no impact in any model, while age and sex only had an influence when vaccination was not considered.

*Keywords:* COVID-19; vaccine; HIV; Latin America

## Introducción

La pandemia de COVID-19 ha tenido un gran impacto en América Latina. Desde la notificación del primer caso en Brasil en febrero de 2020 han sido confirmados cerca de 69 millones de casos en la región, siendo Brasil, Argentina y México los países con mayor número de casos. En Argentina, desde marzo de 2020 hasta julio de 2022, según estadísticas oficiales, se confirmaron 9,39 millones y 129.000 muertes relacionadas<sup>1</sup>.

Las personas viviendo con VIH (PVVIH) constituyen una población única teniendo en cuenta que presentan, no sólo niveles variables de alteración inmunitaria, sino también inflamación crónica y exposición a fármacos antirretrovirales<sup>2</sup>. Algunas publicaciones, particularmente al inicio de la pandemia, encontraron resultados divergentes entre infección por VIH y mayor probabilidad de infección, curso más grave de la enfermedad por SARS-CoV-2 o mayor mortalidad<sup>2-5</sup>. Estudios más recientes, con mayor número de pacientes, indican que las PVVIH, en especial aquellas con menores recuentos de linfocitos T CD4+ o sin control virológico, podrían cursar enfermedad más grave con mayor riesgo de muerte que la población general. Según datos de la Plataforma Clínica Global de la Organización Mundial de la Salud para COVID-19, la infección por VIH constituyó un factor de riesgo independiente para desarrollar un cuadro grave y mortalidad intrahospitalaria. El sexo masculino, la edad entre 45 y 75 años, tener más de una comorbilidad como enfermedad cardíaca o renal (entre otras) incrementaron el riesgo de mortalidad en PVVIH<sup>6</sup>. Este reporte se realizó fundamentalmente en base a datos provenientes de África. Sin embargo, publicaciones provenientes de países de altos ingresos, fundamentalmente Estados

Unidos de América (E.U.A.) y Reino Unido describen también peor evolución y mayor mortalidad en esta población<sup>7-11</sup>.

Argentina, según estimaciones oficiales para 2021, tiene una población de aproximadamente 140.000 PVVIH con acceso gratuito al diagnóstico, atención y tratamiento. Aproximadamente 30% de las PVVIH tienen seguro de salud y reciben atención en el subsistema privado, mientras que la mayor proporción se encuentra bajo seguimiento médico en el subsistema público de salud<sup>12</sup>.

En este contexto, la población de PVVIH fue considerada por la autoridad sanitaria local, desde el inicio de la pandemia, como población de riesgo, siendo priorizada para la vacunación contra SARS-CoV-2. Argentina inició la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 en diciembre de 2020 con disponibilidad gradual de diferentes vacunas, teniéndose acceso inicialmente a aquellas de plataforma vectorial (Sputnik V, AstraZeneca) e inactivadas (Sinopharm) y, posteriormente, a vacunas de plataforma de ARN mensajero (Moderna y Pfizer). Considerando que la disponibilidad de vacunas fue escalonada, la mayor parte de las poblaciones de riesgo, incluidas las PVVIH, fueron vacunadas inicialmente con primeras dosis en base a plataforma vectorial o inactivada.

Si bien Argentina dispone de datos de estudios epidemiológicos y clínicos en población general<sup>13,14</sup> no existen a la fecha publicaciones de cohortes de coinfección COVID-19/VIH que permitan caracterizar a nivel local esta sindemia, definida como la superposición de dos epidemias. Por tal motivo, resulta necesario no solo determinar el perfil clínico y epidemiológico de las PVVIH con infección por SARS-CoV-2, sino también generar datos sobre el impacto de la vacunación en esta población para la región. Con el objetivo de contribuir

a reducir esta brecha de información, se estableció el estudio COVIDARE (Registro Argentino de COVID-19 en VIH), un consorcio de investigación entre diferentes instituciones de los subsectores público y privado de salud de la República Argentina para el desarrollo de un registro multicéntrico de la coinfección COVID-19/VIH.

## Pacientes y Métodos

### *Diseño del estudio*

El estudio COVIDARE es un estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico, realizado en hospitales y centros ambulatorios de atención de PVVIH, tanto públicos como privados de Argentina. Fue constituido para evaluar las características clínicas y epidemiológicas de las PVVIH coinfectadas con COVID-19 en el país. Los centros se ubicaron en la ciudad de Buenos Aires y municipios cercanos de la provincia de Buenos Aires (en conjunto, Área Metropolitana de Buenos Aires) y provincias del interior (Neuquén y Santa Fe). Se obtuvo la aprobación del respectivo Comité de Ética antes del inicio del enrolamiento en cada institución participante. El estudio comenzó a registrar PVVIH en septiembre de 2020 y finalizó en junio de 2022. El paciente podía ser incluido en el estudio independientemente del tiempo transcurrido desde el episodio de COVID-19 en tanto el investigador pudiera comprobar la ocurrencia de dicha infección.

### *Participantes*

El personal del estudio en cada sitio ofreció participar a PVVIH con diagnóstico de COVID-19, ya fuera durante la consulta médica ambulatoria presencial o virtual (a través de dispositivos móviles; videoconsulta) o durante la hospitalización. Se obtuvo el consentimiento informado para cada paciente antes de su inclusión. Dada la naturaleza observacional del estudio, en ciertos centros participantes el Comité de Ética institucional eximió de la solicitud de consentimiento informado por escrito, siendo aceptable también el consentimiento oral para participar de esta investigación en el contexto de las restricciones a la circulación (cuarentena) impuestas por las autoridades sanitarias debido a la pandemia.

### *Criterios de inclusión*

Fueron elegibles personas con infección por VIH confirmada, con edad igual o mayor a 18 años, que acudieron a alguno de los centros participantes y que tuvieran infección por SARS-CoV-2 en curso o resuelta. Se consideró a un paciente con infección por SARS-CoV-2 si presentaba determinaciones positivas de reacción de polimerasa en cadena (RPC) o antígeno (Ag) en secreciones respiratorias, si presentaba serología reactiva de SARS-CoV-2 (IgG o IgM) por ELISA o inmunocromatografía; o si

cumplía con los criterios clínicos y epidemiológicos de definición de caso del Ministerio de Salud de la Nación<sup>15</sup>.

### *Registro de datos*

Los datos se registraron en una base Redcap (Research Electronic Data Capture, Vanderbilt University, USA). La captura de datos incluyó perfil demográfico (edad, sexo al nacer), variables epidemiológicas con respecto a la infección por VIH (tiempo desde el diagnóstico, vía de infección), perfil inmunoviroológico (carga viral, recuento de linfocitos T CD4+), terapia antirretroviral (TARV) y comorbilidades adicionales (diabetes mellitus, patología cardiovascular, obesidad, patología respiratoria crónica, etc.). Se registraron variables relacionadas al episodio de COVID-19: contexto epidemiológico de transmisión, fecha de inicio de síntomas, fecha de consulta médica, de diagnóstico, descripción de síntomas, hallazgos radiológicos, terapia contra COVID-19, hospitalización, requerimiento de cuidados intensivos (UCI), de oxigenoterapia y mortalidad. A partir de marzo de 2021 se incluyó el dato acerca de si el paciente recibió vacunación contra SARS-CoV-2 en las variables a registrar (autorreportado por el paciente). No se incluyó un registro del tipo de vacunas aplicadas o plataformas vacunales utilizadas, pero se calificó al paciente como vacunado o no al momento del episodio de COVID. En aquellos pacientes vacunados, se especificó si la vacunación se consideró “completa” o “incompleta” en función del número de dosis recibidas y la cantidad de dosis totales (esquema primario y refuerzos) recomendadas por la autoridad sanitaria a la fecha en que el paciente tuvo la infección por SARS-CoV-2. Se podían incluir múltiples episodios de COVID-19 por paciente en la base de datos, pero a los efectos del presente análisis se consideró exclusivamente el primero.

### *Análisis estadístico*

Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas y las diferencias entre los grupos se compararon mediante la prueba  $\chi^2$ . Las variables continuas se describieron utilizando medianas con rangos intercuartílicos (RIC) y se compararon mediante la prueba U de Mann Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis (se usaron medianas y RIC basalmente para ellas). Todas las pruebas fueron a dos colas y se consideraron significativas si el valor de p era inferior a 0,05. Las variables con valores faltantes fueron excluidas del análisis.

Para investigar el efecto de diferentes factores en la hospitalización por COVID-19, realizamos un análisis multivariado utilizando un modelo de regresión logística. Se investigaron variables que pueden impactar en el riesgo de ingreso hospitalario incluyendo edad, sexo, carga viral, recuento de linfocitos T CD4+, TARV y comorbilidades (tomadas en conjunto, sin análisis individual), considerándolas variables categóricas. Dicho análisis fue planteado

en dos modelos: un *primer modelo* sin considerar la vacunación y un *segundo modelo* considerando dicha variable (al menos una dosis de vacuna aplicada). Se construyó un modelo de regresión logística con *odds ratios* (OR) ajustados para identificar de manera independiente las diferentes variables analizadas. En cada análisis se tomó un valor de p de 0,05. Se realizó una regresión paso a paso para identificar la relación entre las variables (estratificación y búsqueda de interacción o variables modificadoras de efecto). Para poder ajustar al modelo se realizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow ( $\chi^2 =$ ,  $df =$ ,  $p$ -valor  $=$ ), que confirmó que el modelo se ajustó a los datos. Para dichos análisis se utilizó el *software* Stata 16.0.

## Resultados

### Características demográficas y epidemiológicas

Se incluyó a 1.201 pacientes. La mayoría correspondía al Área Metropolitana de Buenos Aires (85,2%) y el resto al interior del país (14,8%). Las formas de adquisición del SARS-CoV-2 más frecuentes fueron comunitaria (49,1%) y contacto con convivientes (27,1%). La fecha de primera consulta al sistema de salud por COVID-19 registrada en el estudio correspondió al 01 de marzo de 2020 y la última al 9 de junio de 2022.

Las características basales se muestran en la Tabla 1. Hubo predominio de sexo masculino, con una mediana de edad de 45 años. La mayoría de los pacientes se encontraba bajo TARV; en solo 2,4% de los casos el diagnóstico de infección por VIH fue realizado en el contexto de la enfermedad por SARS-CoV-2. Los TARV recibidos al momento del episodio de COVID-19 se basaron en inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa asociados con inhibidores de la proteasa reforzados con ritonavir o cobicistat, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa o inhibidores de la integrasa. La mayor parte de la población estudiada presentaba carga viral indetectable (83,1%) y buen nivel inmunitario. Un tercio de los pacientes presentaba comorbilidades, siendo las más frecuentes la obesidad y la patología cardiovascular.

### Presentación clínica y radiológica, diagnóstico y evolución

La mayoría de los casos fueron sintomáticos (95,7%). La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la consulta médica fue de dos días. Los síntomas predominantes fueron fiebre, mialgias, tos y odinofagia. La prevalencia de los síntomas observados se detalla en la Tabla 2.

El diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 se realizó fundamentalmente en base a estudios en secreciones respiratorias por RPC (82,9%) o Ag (11,2%). En una menor proporción de casos, el diagnóstico fue en base a criterios epidemiológicos (2%) y realización de serología (2,6%).

**Tabla 1. Características de las personas viviendo con VIH con COVID-19 en Argentina (N = 1.201). Los valores corresponden a números (porcentajes) a menos que se indique lo contrario.**

	N	(%)
Edad (años)*	45	(36-53)
Sexo masculino	786	(65,4)
Tiempo desde el diagnóstico de VIH (años)	1.195	(99,5)
0-9	585	(48,9)
10-19	432	(36)
20 o más	156	(13,0)
Diagnóstico de VIH en el contexto de COVID-19	16	(1,3)
Desconocido	6	(0,50)
Presencia de comorbilidades	463	(28,5)
Obesidad	188	(40,6)
Hipertensión arterial	145	(31,1)
Tabaquismo	100	(21,5)
Diabetes mellitus	78	(16,8)
Asma	23	(4,9)
Insuficiencia renal crónica	21	(4,5)
Enfermedad coronaria	15	(3,23)
TARV antes del diagnóstico de COVID-19	1.115	(92,8)
INTR		
XTC	1.116	(92,8)
TDF/TAF	929	(77,3)
Otros	162	(13,4)
IP		
DRV/r	374	(31,1)
Otros	44	(3,62)
INNTR		
EFV	284	(23,6)
NVP	47	(3,91)
INI		
DTG	186	(15,4)
BIC	153	(12,7)
Otros	89	(7,3)
Carga viral indetectable (< 20 copias/ml) N = 906	753	(83,1)
CD4 (cél/mm <sup>3</sup> )* N = 1.190	600	(432-800)

\*Datos expresados en mediana y rango intercuartílico; TARV: tratamiento antirretroviral; INTR: inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa; IP: inhibidores de la proteasa; INNTR: inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa; INI: inhibidores de la integrasa; XTC: lamivudina o emtricitabina; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; TAF: tenofovir alafenamida; DRV/r: darunavir/ritonavir; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; DTG: dolutegravir; BIC: bictegravir.

**Tabla 2. Características clínicas (casos sintomáticos) de COVID-19 en pacientes infectados por el VIH en Argentina (N = 1.150). Los valores corresponden a números (porcentajes) a menos que se indique lo contrario.**

Tiempo desde la enfermedad hasta la consulta médica, (días) mediana (RIC)	2 (1-3)
Síntomas	1.150 (95,7)
Fiebre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	672 (58,4)
Mialgias	604 (52,5)
Tos	558 (48,5)
Odinofagia	504 (43,8)
Anosmia	405 (35,2)
Cefalea	380 (33,0)
Rinorrea	202 (17,5)
Disgeusia	181 (15,7)
Disnea	173 (15,0)
Escalofríos	170 (14,7)
Artralgias	155 (13,4)
Diarrea	109 (9,4)
Expectoración	73 (6,3)
Dolor abdominal	46 (4,0)
Rash	14 (1,2)
Conjuntivitis	9 (0,7)

RIC: rango intercuartílico.

Se realizaron radiografía de tórax 341 pacientes (28,4%): el 36,6% no presentó alteraciones, el 58,6% presentó un patrón de infiltrado intersticial y 4,6% de consolidación. Se realizaron tomografía axial computada de tórax 177 pacientes (14,7%): 81,3% presentó compromiso intersticial (vidrio esmerilado), 15,8% consolidación y 2,8% derrame pleural.

De 1.147 participantes en los que se dispuso de la información, 205 (17,8%) fueron hospitalizados (ya fuese que se encontraban hospitalizados al momento del enrolamiento o fueron enrolados en el estudio antes o después de dicha hospitalización) y 33 (2,8%) demandaron admisión a UCI. Requirieron oxigenoterapia 123 (10,7%) y 139 (12,1%) tratamiento de COVID-19. Dichos tratamientos incluyeron: corticosteroides (79,9%), azitromicina (40,2%), lopinavir/ritonavir (2,1%), plasma de convaleciente (9,3%), hidroxicloroquina (1,4%), colchicina (0,7%) e ivermectina (0,7%). La mortalidad global fue de 1,39% (n = 16).

#### **Variables asociadas a hospitalización**

Las características demográficas e inmunoviroológicas basales de los pacientes que requirieron hospitalización vs. aquellos que no, se comparan en la Tabla 3. Los pacientes hospitalizados presentaron mayor edad, fueron

**Tabla 3. Características de las personas viviendo con VIH que requirieron ingreso hospitalario por COVID-19 en Argentina. Los valores corresponden a números (porcentajes) a menos que se indique lo contrario.**

	No requirió hospitalización N = 942	Requirió hospitalización N = 205	p-valor
Edad, mediana (RIC)	45 (36-51)	46 (39-56)	0,001
Sexo			
Femenino	359 (38,1)	62 (30,2)	0,041
Masculino	583 (61,9)	143 (69,7)	
Carga viral (copias/ml)			
CV > 20	189 (20,1)	56 (27,3)	0,99
CV < 20	753 (79,9)	149 (72,6)	
CD4 (categorías, céls/mm <sup>3</sup> )			
CD4 < 200	33 (3,5)	21 (10,2)	0,001
CD4 200-449	265 (27,1)	75 (36,5)	
CD4 $\geq$ 500	642 (68,1)	109 (53,1)	
Comorbilidades			
Sí	334 (35,4)	102 (49,7)	< 0,001
No	608 (61,3)	103 (50,2)	
TARV al diagnóstico de COVID-19			
Sí	923 (97,9)	185 (90,3)	0,092
No	19 (2,01)	20 (9,75)	
Vacunación N = 875			
No recibieron vacuna	520 (68,6)	110 (93,2)	0,009
Al menos 1 dosis aplicada	237 (31,4)	8 (6,7)	

RIC: rango intercuartílico.

predominantemente de sexo masculino, con comorbilidades y mayor nivel de inmunosupresión. Se dispuso del estado de vacunación en 875 pacientes. Recibieron alguna dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 245 pacientes (a 128 pacientes se los consideró con esquema completo), de los cuales ocho requirieron hospitalización (3,2%), de los 630 que no recibieron dosis alguna, 110 (17,4%) requirieron hospitalización.

En el análisis multivariado, para el primer modelo (sin variable vacunación) se asociaron a hospitalización: edad mayor a 60 años y presencia de comorbilidades, mientras que sexo femenino y recuento de linfocitos T CD4+ > 500 céls/mm<sup>3</sup> presentaron reducción de riesgo (Figura 1). Para el segundo modelo (con variable vacunación) sólo la presencia de comorbilidades se asoció con mayor riesgo de hospitalización mientras que la vacunación y tener linfocitos T CD4+ > 500 céls/mm<sup>3</sup> redujeron el mismo (Figura 2).

## Discusión

La yuxtaposición de la pandemia de COVID-19 sobre la epidemia de VIH ya instalada en la región constituye un hecho sin precedentes que requiere una adecuada descripción para definir estrategias de salud, aplicando el concepto de sindemia. Hasta donde sabemos, la presente constituye la primera casuística sobre coinfección VIH/COVID-19 de Argentina y aporta información complementando casuísticas previas de Latinoamérica<sup>16</sup>. Estos datos nos permitieron, no sólo describir las características clínicas y epidemiológicas de la sindemia, sino también los factores asociados a hospitalización y las modificaciones en los mismos producto de la vacunación. Considerando los datos globales del país, en Argentina la mediana de edad de los casos confirmados es de 38 años, menor que en nuestra cohorte. El grupo etario entre 30 a 39 años fue el que registró la mayor cantidad de casos confirmados en 2020 y en 2021<sup>17</sup>. Del total de fallecidos hasta el momento, el 52,9% registró información sobre comorbilidades, presentando el 88,5% al menos una. Hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, enfermedad neurológica y obesidad fueron hasta el momento las comorbilidades que se presentaron con mayor frecuencia<sup>13,17</sup>. Las comorbilidades crónicas, en especial las multimorbilidades, han sido asociadas con peor evolución y mayor mortalidad en pacientes con COVID-19<sup>6-11</sup>.

Datos aportados por estudios realizados en Italia, España, Turquía y Reino Unido, reportan 0,98% de coinfección VIH/SARS-CoV-2<sup>18</sup>. Por otro lado, considerando reportes de China, España, Reino Unido y E.U.A., las PVVIH contribuyen con solo 0,64% de pacientes a la población con COVID-19<sup>18,19</sup>. Esto es sensiblemente

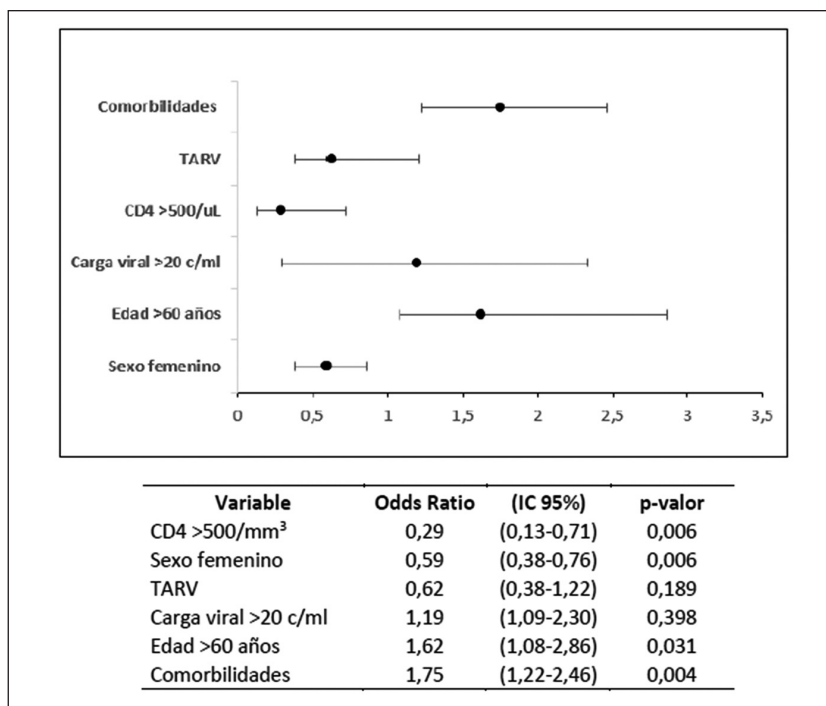


Figura 1. Análisis multivariado de características asociadas al ingreso hospitalario por COVID-19 en personas viviendo con VIH (modelo sin variable vacunación). TARV: tratamiento antirretroviral.

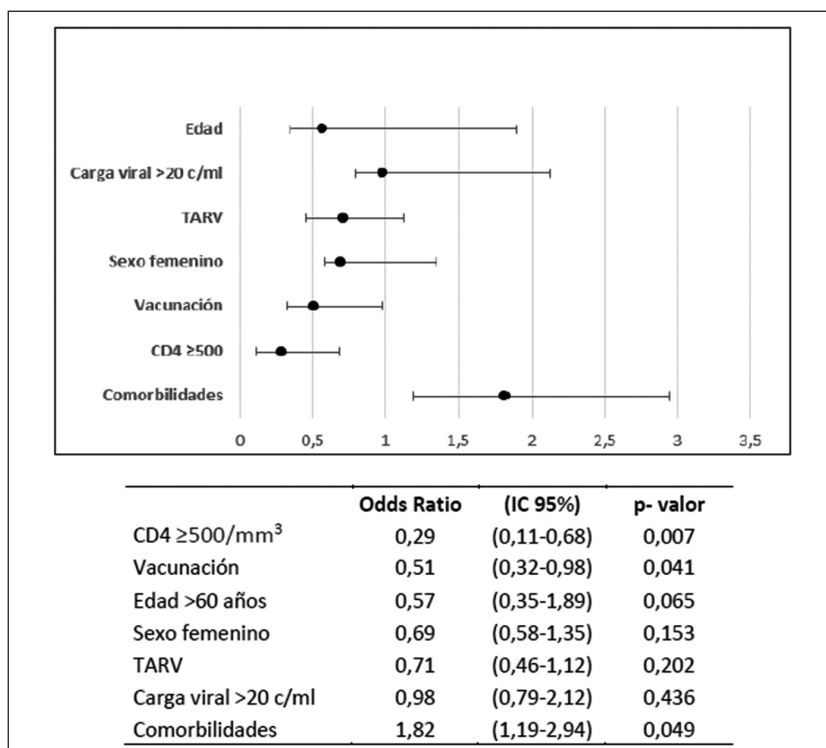


Figura 2. Análisis multivariado de características asociadas al ingreso hospitalario por COVID-19 en personas viviendo con VIH (modelo con variable vacunación). TARV: tratamiento antirretroviral.

menor comparado con otras patologías tales como enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial (16,9 a 56,6%), diabetes mellitus (8,2 a 33,8%) y enfermedades pulmonares crónicas (1,5 a 17,7%)<sup>20</sup>. En PVVIH coinfectadas con SARS-CoV-2, 66,5% reportó síntomas leves, 21,7% graves y 11,8% requirió UCI<sup>21</sup>. En series que solo reportaron hospitalización, el ingreso a UCI osciló entre 17 y 33%, en tanto que en las series que incluyeron pacientes ambulatorios (similares a nuestro estudio) esas tasas fueron de 3 a 22%<sup>22-25</sup>. La mortalidad mostró cifras muy dispares, tan altas como 24% en el Reino Unido en pacientes hospitalizados<sup>7</sup> y tan bajas como 2% en una serie francesa<sup>26</sup> o 3 a 6% en la cohorte sudafricana<sup>27</sup> que incluyeron pacientes ambulatorios.

En nuestra cohorte predominaron pacientes de mediana edad, de sexo masculino y más de un tercio presentaba comorbilidades. La mayoría se encontraban virológicamente suprimidos por efecto del TARV y presentaban buen estado inmunitario. Estos factores se han relacionado con reducción de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, menor requerimiento de hospitalización e ingreso a UCI en diferentes trabajos<sup>11,28</sup>. Entre los síntomas y signos más frecuentemente reportados se destacan: fiebre, mialgias, tos, anosmia, odinofagia y cefalea. Menos de 20% presentaron disgeusia, disnea, escalofríos, rinorrea, diarrea, artralgias y expectoración. La presencia de *rash* y conjuntivitis fue sumamente infrecuente (< 2%). Considerando el perfil de signos y síntomas, requerimiento de UCI y mortalidad, nuestra cohorte de PVVIH no presenta diferencias con la población general del país<sup>13</sup>. Asimismo, la baja mortalidad, en concordancia con casuísticas internacionales<sup>26</sup> podría atribuirse a que nuestro registro incluyó pacientes ambulatorios (con potencial subregistro de mortalidad), entre otras razones.

Estos hallazgos son relevantes considerando que existe controversia en la literatura científica acerca de la evolución clínica de COVID-19 en PVVIH. Una investigación que incluyó más de 60.000 pacientes de población general, incluyendo PVVIH, asistidos en servicios de atención primaria en E.U.A., realizado en la primera ola de la pandemia, concluyó que las PVVIH presentaron mayor probabilidad de contraer SARS-CoV-2, similar o menor porcentaje de hospitalización y similar ingreso a UCI y muerte, luego de ajustar por variables tales como tipo de prueba utilizada para el diagnóstico de COVID-19, carga de comorbilidades, y otras características<sup>29</sup>. Por otra parte, varios autores encontraron mayor riesgo de progresión de enfermedad en pacientes coinfectados vs. población general<sup>10,27,30</sup>. El riesgo de hospitalización se relacionó con el grado de inmunosupresión por el VIH. Datos reportados más recientemente por otras cohortes indicaron que mayor edad, presencia de comorbilidades y bajo recuento de linfocitos T CD4+ constituyeron factores de riesgo para hospitalización en PVVIH coinfectadas

con SARS-CoV-2<sup>7,28,31</sup>. En estudios con predominio de pacientes virológicamente suprimidos y con buen estado inmunológico, la mala evolución se relacionó, fundamentalmente, con la edad y las comorbilidades, al igual que para la población general<sup>18,26</sup>.

En una revisión sistemática llevada a cabo en fases iniciales de la pandemia se analizó la evolución de 252 pacientes coinfectados con VIH y SARS-CoV-2. La mediana de edad fue 52,7 años y 80,9% fueron hombres. El 98% estaban bajo TARV, porcentaje mayor que en nuestra casuística. Los pacientes presentaron mayor edad y elevada prevalencia de comorbilidades en comparación a nuestro estudio. Se observó una alta tasa de hospitalización (64,7%) y de ingreso a UCI (16,8%) con elevada mortalidad (14,3%)<sup>22</sup>. Pese a la alta cobertura de TARV, las características basales, con mayor prevalencia de comorbilidades, explicarían la diferente evolución a la aquí reportada.

Teniendo en cuenta lo previamente expuesto, nuestro estudio (primer modelo) es la primera descripción en Latinoamérica de los factores asociados a hospitalización en PVVIH, coincidiendo en gran medida con reportes de otras regiones, incluyendo los datos de la Plataforma Clínica Global para COVID-19<sup>6</sup>: mayor edad y presencia de comorbilidades constituyeron factores de riesgo, en tanto que altos niveles de linfocitos T CD4+ y el sexo femenino presentaron un efecto protector. Dichos factores se modifican considerablemente con la incorporación de la vacunación como variable (segundo modelo): haber recibido al menos una dosis de una vacuna aprobada a nivel local contra SARS-CoV-2 se asoció con disminución del riesgo de hospitalización, manteniéndose asimismo el recuento elevado de linfocitos T CD4+ como factor protector. Por el contrario, sólo las comorbilidades (y no la edad) se asociaron con admisión hospitalaria en contexto de vacunación. Esta modificación del perfil de riesgo de hospitalización es un hallazgo no previamente comunicado para PVVIH y pone en evidencia el real impacto de las comorbilidades, independientemente de la edad, como factor negativo en la evolución y la importancia del buen estado inmunitario como factor protector.

Nuestra investigación aporta evidencia favorable en pos de considerar a la vacunación como un pilar central para reducir la morbilidad y mortalidad de COVID-19 en esta población, evidenciándose esto ya solo con la aplicación de al menos una dosis de un esquema primario. Si bien este es un hallazgo esperable considerando los datos del impacto de la vacunación en población general<sup>32,33</sup>, aporta importante información a las autoridades sanitarias, tanto locales como regionales, para continuar considerando a las PVVIH como grupo prioritario en las campañas de inmunización. Argentina inició la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 en diciembre de 2020 como parte del "Plan Estratégico para la Vacunación" y se

definió la priorización y escalonamiento de la población objetivo a inmunizar en función de realizar una vacunación en etapas, en la que pudiera avanzarse de acuerdo con la condición de riesgo y/o exposición y acorde a la disponibilidad gradual de dosis de vacunas que existiera en nuestro país<sup>34</sup>. Las vacunas disponibles en Argentina incluyen Sputnik V, Covishield/AstraZeneca, Sinopharm, Moderna y Pfizer, entre otras. En los primeros meses (primer semestre 2021) de la campaña, las vacunas accesibles correspondieron a aquellas de plataforma vectorial e inactivadas por lo que es razonable suponer que la mayor proporción de los pacientes de nuestra cohorte recibió la primera inmunización con estas plataformas dentro de su esquema primario.

Los datos sobre inmunogenicidad y eficacia para las vacunas contra el SARS-CoV-2 en PVVIH son limitados. La mayoría han sido recolectados de ensayos clínicos aleatorizados realizados en PVVIH con altos recuentos de linfocitos T CD4+, con escasos reportes de datos de eficacia en la vida real<sup>35,36</sup>. Según diferentes autores, la inmunogenicidad humoral después de la vacunación primaria contra SARS-CoV-2 es reducida, sobre todo en una proporción sustancial de PVVIH que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ < 200 céls/mm<sup>3</sup><sup>37</sup>. También se observó en PVVIH con recuento de linfocitos T CD4+ entre 201-500 céls/mm<sup>3</sup> una menor respuesta de anticuerpos al esquema primario respecto a aquellos con CD4+ > 500 céls/mm<sup>3</sup><sup>38</sup>. En este sentido, nuestros resultados, sin considerar esquemas vacunales específicos ni datos

de inmunogenicidad, aportan información relevante para la salud pública en términos de demostrar que haber recibido “al menos una dosis” de una de las vacunas disponibles a nivel local, ofreció un efecto protector para hospitalización, disminuyendo, al menos, la morbilidad por COVID-19 en esta población.

Si bien aporta datos sobre COVID/VIH en la región, nuestra cohorte se ve limitada por carecer de un grupo control VIH negativo, no evaluar factores asociados a mortalidad (dado que la misma fue baja) y no presentar datos específicos de los esquemas de vacunación recibidos. Por otra parte, las comorbilidades fueron analizadas en conjunto a fin de evaluar su impacto global en cada modelo: esto no permite describir en este informe el impacto de cada comorbilidad individualmente, requiriéndose más investigaciones al respecto. Nuestro estudio tampoco evaluó el impacto de las terapéuticas contra COVID-19 en esta población; particularmente el efecto de los corticosteroides (utilizados en pacientes con cuadros graves) en la mortalidad merece futuros estudios. Asimismo, puede carecer de representatividad para otros países de Latinoamérica e incluso con respecto a regiones menos pobladas de Argentina.

El potencial surgimiento de nuevas variantes de SARS-CoV-2 en el contexto de las características heterogéneas de Latinoamérica en cuanto a las PVVIH (acceso al TARV, nivel de inmunosupresión), hacen necesario el desarrollo de futuras investigaciones que permitan un mejor entendimiento de la sindemia COVID-19/VIH en esta región.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Ministerio de Salud de la Nación. Nuevo Coronavirus COVID-19. Información epidemiológica [Internet] (Consultado 7 de julio de 2022) Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/sala-situacion>
- 2.- Del Amo J, Polo R, Moreno S, Díaz A, Martínez E, Arribas J R, et al. Incidence and severity of COVID-19 in HIV-positive persons receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2020; 173(7): 536-41. doi: 10.7326/M20-3689
- 3.- Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, Giacomelli A, Oreni L, Minisci D, et al. Clinical features and outcomes of patients with human immunodeficiency virus with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(16): 2276-8. doi: 10.1093/cid/ciaa579
- 4.- Blanco J L, Ambrosioni J, Garcia F, Martínez E, Soriano A, Mallolas J, Miro J M. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV.* 2020; 7(5): e314-6. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30111-9
- 5.- Vizcarra P, Pérez-Eliás M J, Quereda C, Moreno A, Vivancos M J, Dronda F, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV.* 2020; 7(8): E554-E564. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30164-8.
- 6.- Bertagnolio S, Thwin S S, Silva R, Nagarajan S, Jassat W, Fowler R, et al. Clinical features of, and risk factors for, severe or fatal COVID-19 among people living with HIV admitted to hospital: analysis of data from the WHO Global Clinical Platform of COVID-19. *Lancet HIV.* 2022; 9(7): E486-E495. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00097-2.
- 7.- 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.
- 8.- Bhaskaran K, Rentsch Ch, 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.
- 9.- Brown A E, Croxford S E, Nash S, Khawam J, Kirwan P, Kall M, et al. COVID-19 mortality among people with diagnosed HIV compared to those without during the first wave of the COVID-19 pandemic in England. *HIV Med.* 2022; 23(1): 90-102. doi:10.1111/hiv.13167
- 10.- Tesoriero J M, Swain C A E, Pierce J L, Zamboni L, 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.
- 11.- Dandachi D, Geiger G, Montgomery M W, Karmen-Tuohy S, Golzy M, Antar A A, et al. Characteristics, comorbidities and outcomes in a multicenter registry of patients with human immunodeficiency virus and coronavirus

- disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(7): e1964-e72. doi: 10.1093/cid/ciaa1339.
- 12.- Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Boletín N° 38 Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. Año XXIV - diciembre de 2021. [Acceso 10 de mayo 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-ndeg-38-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina>.
  - 13.- Ministerio de Salud de la Nación. Boletín integrado de vigilancia 597. SE 15/2022. [Acceso 10 de mayo 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar>.
  - 14.- Schönfeld D, Arias S, Bossio J C, Fernández H, Gozal D, Pérez-Chada D. Clinical presentation and outcomes of the first patients with COVID-19 in Argentina: Results of 207079 cases from a national database. *PLoS One.* 2021;16(2): e0246793. doi: 10.1371/journal.pone.0246793.
  - 15.- Ministerio de Salud de la Nación. Definiciones y clasificaciones de caso. Caso confirmado por criterios clínico/epidemiológicos. Argentina. Actualización al 21/01/22. [Acceso 12 de Julio 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/definicion-de-caso>.
  - 16.- Ceballos M E, Ross P, Lasso M, Dominguez I, Puente M, Valenzuela P, et al. Clinical characteristics and outcomes of people living with HIV hospitalized with COVID-19: a nationwide experience. *Int J STD AIDS.* 2021; 32(5): 435-43. doi: 10.1177/0956462420973106.
  - 17.- Ministerio de Salud de la Nación. Sala de Situación COVID-19. Sala de Situación COVID-19. Argentina. [Acceso 10 de mayo 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/sala-situacion>.
  - 18.- Kanwugu O N, Adadi P. HIV/SARS-CoV-2 coinfection: a global perspective. *J Med Virol.* 2021; 93(2): 726-32. doi: 10.1002/jmv.26321
  - 19.- Chen Q, Zheng Z, Zhang Ch, Zhang X, Wu H, Wang J, et al. Clinical characteristics of 145 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. *Infection.* 2020; 48(4): 543-51. doi: 10.1007/s15010-020-01432-5
  - 20.- Docherty A B, Harrison E M, Green C A, Hardwick H E, Pius R, Norman L, et al. Features of 20.133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
  - 21.- Richardson S, Hirsch J S, Narasimban M, Crawford J M, McGinn T, Davidson K W, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020; 323(20): 2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775
  - 22.- Mirzaei H, McFarland W, Karamouzian M, Sharifi H. COVID-19 among people living with HIV: a systematic review. *AIDS Behav.* 2021; 25(1): 85-92. doi: 10.1007/s10461-020-02983-2
  - 23.- Sigel K, Swartz T, Golden E, Paranjpe I, Somani S, Richter F, et al. Coronavirus 2019 and people living with human immunodeficiency virus: outcomes for hospitalized patients in New York City. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(11): 2933-8. doi: 10.1093/cid/ciaa880
  - 24.- 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
  - 25.- Miyashita H, Kuno T. Prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with HIV infection in New York City. *HIV Med.* 2021; 22(1): e1-e2. doi: 10.1111/hiv.12920.
  - 26.- Etienne N, Karmochkina M, Slamaa L, Paviea J, Batissea D, Usbillaga R, et al. HIV infection and COVID-19: risk factors for severe disease. *AIDS* 2020; 34(12): 1771-4. doi: 10.1097/QAD.0000000000002651
  - 27.- 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.
  - 28.- Nomah D K, Reyes-Urueña J, Díaz Y, Moreno S, Aceitón J, Bruguera A, et al. Unsuppressed plasma HIV-RNA viral load is associated with worse COVID-19 outcomes among people living with HIV. 11th IAS Conference on HIV Science. Berlín. July 18-21, 2021 [abstract OALB0301].
  - 29.- Tang M E, Gauffin T, Anson R, Zhu W, Mathews W C, Cachay E R. People with HIV have a higher risk of COVID-19 diagnosis but similar outcomes to the general population. *HIV Med.* 2022; 23(10): 1069-77. doi: 10.1111/hiv.13312.
  - 30.- Shapiro A E, Bender Ignacio R A, Whitney B M, Delaney J A, Nance R M, Kim N, et al. COVID-19 cases & hospitalizations in a US multisite cohort of people with HIV. Virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco. March 6-10, 2021. [abstract 543].
  - 31.- Moran C A, Oliver N, Szabo B V, Collins L F, Nguyen M L, Shah S, et al. Comorbidity burden is associated with hospitalization for COVID-19 among PWH. Virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco. March 6-10, 2021. [abstract 547].
  - 32.- Suthar A, Wang J, Seffren V, Wiegand RE, Griffing S, Zell E. Public health impact of covid-19 vaccines in the US: observational study. *Br Med J.* 2022; 377: e069317. doi: 10.1136/bmj-2021-069317.
  - 33.- Tenforde MW, Self WH, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, et al. Effectiveness of mRNA vaccination in preventing COVID-19-associated invasive mechanical ventilation and death - United States, March 2021-January 2022. *Morbid Mortal Wkly Rep (MMWR)* 2022; 71(12): 459-65. doi: 10.15585/mmwr.mm7112e1.
  - 34.- Ministerio de Salud de la Nación. Plan estratégico para la vacunación contra la COVID-19 en la República Argentina. 23 de diciembre 2020. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/coronavirus-vacuna-plan-estrategico-vacunacion-covid-19-diciembre-2020.pdf>.
  - 35.- Brumme Z L, Mwimanzani F, Lapointe H R, Cheung P, 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.
  - 36.- Frater J, Ewer K J, Ogbe A, Pace M, Adele S, Adland E, et al. 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: e474-85. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00103-X
  - 37.- 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.
  - 38.- Antinori A, Cicalini S, Meschi S, Bordoni V, Lorenzini P, Vergori A, et al. Humoral and cellular immune response elicited by mRNA vaccination against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in people living with human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy based on current CD4 T-lymphocyte count. *Clin Infect Dis.* 2022; ciaa238. doi: 10.1093/cid/ciac238