

VIH y SARS-CoV-2: aspectos a considerar para enfrentar esta nueva pandemia

HIV and SARS-CoV-2: points to consider to face this new pandemic

Alfonso Agustín Prieto Pozo^a, Francisco Luis Daniel Salvador Sagüez^{a,b}

^a Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile

^b Unidad de Infectología, Hospital Clínico Regional de Antofagasta, Antofagasta, Chile

***Autor de correspondencia**

francisco.salvador@uantof.cl

Citación Prieto Pozo AA, Salvador Sagüez FLD. HIV and SARS-CoV-2: points to consider to face this new pandemic. *Medwave* 2020;20(9):e8049

Doi 10.5867/medwave.2020.09.8049

Fecha de envío 4/6/2020

Fecha de aceptación 19/9/2020

Fecha de publicación 27/10/2020

Origen No solicitado

Tipo de revisión Revisión por pares externa, por cuatro árbitros a doble ciego

Palabras clave SARS-CoV-2, COVID-19, HIV, RNA virus

Resumen

En diciembre de 2019 una nueva especie de β -coronavirus causante de neumonía fue identificada en la ciudad China de Wuhan, el cual posteriormente fue denominado SARS-CoV-2. Este virus de ácido ribonucleico presenta ciertas similitudes con otros virus del mismo material genético, dentro de ellos se ha visto que la infección por virus de la inmunodeficiencia humana se asemeja en diversos aspectos a la infección por SARS-CoV-2. En este comentario presentamos algunas de las similitudes virológicas, inmunológicas, clínicas y farmacológicas entre estos dos virus, las cuales podrían permitirnos entender de mejor manera la inmunopatogenia de COVID-19, así como también tomar algunas decisiones en cuanto al manejo antiviral.

Abstract

In December 2019, a new species of pneumonia-causing betacoronavirus was identified in Wuhan, China, which was later identified as SARS-CoV-2. This RNA virus presents certain similarities with other viruses of the same genetic material. It has been seen that infection by human immunodeficiency virus resembles the infection by SARS-CoV-2 in various aspects. In this comment, we present some of the virological, immunological, clinical, and pharmacological similarities between HIV and SARS-CoV-2, which could allow us to understand the immunopathogenesis of COVID-19 better, as well as make some decisions in regarding antiviral management.

Ideas clave

- COVID-19 es una enfermedad sistémica, con manifestaciones clínicas predominantemente respiratorias, con una fuerte base inmunopatogénica.
- No hay certeza absoluta de los mecanismos de transmisión de COVID-19, sus manifestaciones clínicas, periodo de incubación, ni de su tratamiento etiológico.
- Su comportamiento impredecible y la rápida evolución de la pandemia, han obligado a considerar nuevas estrategias, algunas basadas en experiencias previas como la infección por VIH que tiene ciertas similitudes con la infección por SARS-CoV-2.
- Las células T juegan un rol fundamental en la expresión de los síntomas y transmisibilidad. De igual forma, algunos antirretrovirales usados en la infección por VIH pueden ser útiles para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

Introducción

Desde la aparición de SARS-CoV-2 en diciembre de 2019, muchas han sido las medidas que se han intentado adoptar con el fin de contener la transmisión del virus y manejar sus manifestaciones clínicas. Su comportamiento impredecible y la rápida evolución de la pandemia han obligado a los científicos a considerar nuevas estrategias, algunas de estas basadas en experiencias previas. Una de ellas es la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la que, desde el punto de vista clínico, presenta ciertas similitudes con la actual infección por SARS-CoV-2.

Es por ello que el presente comentario tiene por objetivo analizar en profundidad cuáles son esas similitudes y cómo son sus mecanismos. Con ello, se busca dar una mirada distinta, que nos ayude a enfrentar esta pandemia, considerando esta vez nuevas alternativas diagnósticas y terapéuticas.

Método

Se realizó una búsqueda en PubMed/MEDLINE con las palabras clave *COVID-19* y *HIV*, utilizando el operador booleano “AND” de modo que la búsqueda se realizó con “*COVID-19 AND HIV*”. Una vez obtenida la primera búsqueda, se aplicaron los filtros “*case report*”, “*classical article*”, “*observational study*”, “*review*” y “*journal article*”. Se excluyeron las cartas al director y otras modalidades de publicación no incluidas dentro de la búsqueda. Paralelamente, se seleccionaron cuatro artículos que no se encontraban dentro de los criterios de búsqueda, los cuales fueron buscados dirigidamente con el fin de contextualizar la enfermedad.

Resultados

De la búsqueda inicial no filtrada (*COVID-19 AND HIV*) se obtuvo un total de 413 artículos. Posterior a la aplicación de los filtros se obtuvo un total de 271 artículos, de los cuales se seleccionaron 17 que trataban la temática de asociación entre COVID-19 y VIH para la presente revisión.

Además, se utilizaron cuatro artículos seleccionados dirigidamente, con el fin de contextualizar la enfermedad.

Enfermedad por coronavirus 2019, COVID-19

Los coronavirus (CoV) son virus con envoltura, de ácido ribonucleico monocatenario de polaridad positiva (grupo IV de Baltimore) con un genoma de 26 a 32 kilobases, pertenecientes a la familia *Coronaviridae*, y subfamilia *Coronavirinae*, de los cuales existen cuatro géneros principales: α -coronavirus, β -coronavirus, δ -coronavirus y γ -coronavirus¹.

Los coronavirus han sido identificados en diversos hospederos aviares y mamíferos, incluidos camellos, murciélagos, ratones, perros y gatos¹.

En diciembre de 2019 Zhu y colaboradores² describieron en la ciudad China de Wuhan, un nuevo coronavirus causante de neumonía, el cual posteriormente sería llamado Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

La rápida distribución del virus en el mundo, así como su elevado índice de contagio han llamado la atención desde sus inicios, situación que nos deja en una posición en la cual no tenemos certeza absoluta de los mecanismos de transmisión, manifestaciones clínicas, periodo de incubación, ni mucho menos de su tratamiento etiológico. COVID-19 es entonces, una enfermedad sistémica, con manifestaciones clínicas predominantemente respiratorias, causada por el virus SARS-CoV-2³.

COVID-19 y VIH

Aspectos virológicos

El VIH es un virus miembro del género *Lentivirus*, que forma parte de la familia *Retroviridae*. Su material genético se compone de ácido ribonucleico, el cual mediante la acción de la transcriptasa reversa, es transformado en ácido desoxirribonucleico para su posterior traducción e integración al genoma del hospedero⁴. Por su parte, el SARS-CoV-2 es un virus de ácido ribonucleico monocatenario de polaridad positiva (grupo IV de Baltimore) perteneciente a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae* y género β -coronavirus¹.

Es así, que la principal semejanza entre ambos virus está en su material genético; siendo ambos virus de ácido ribonucleico. Esto no es menor, ya que la naturaleza de las ácido ribonucleico polimerasas virales, confiere una ventaja evolutiva frente a otros virus, permitiendo una adaptación rápida frente a nuevas condiciones ambientales⁵. Otros virus de ácido ribonucleico con potencial pandémico que se han identificado son los virus influenza, Ébola, Nipah, Hendra, SARS-CoV y MERS-CoV⁵.

El ciclo de vida de SARS-CoV-2 consiste en cinco pasos principales: unión, penetración, biosíntesis, maduración y liberación. SARS-CoV-2 se une a la célula del hospedero mediante la interacción de la proteína viral Spike (S) con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) presentes en los pulmones, corazón, hígado, riñones y vejiga. En los pulmones los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 se expresan principalmente en células epiteliales pulmonares⁵.

Aspectos inmunológicos

El receptor enzima convertidora de angiotensina 2 se expresa altamente en la porción apical de las células epiteliales pulmonares en el espacio alveolar, en las cuales el virus puede entrar y destruirlas. Por su parte las células epiteliales, los macrófagos alveolares y las células dendríticas son los principales componentes de la inmunidad innata de la vía aérea.

Las células dendríticas y macrófagos actúan combatiendo el virus como células inmunitarias innatas, hasta que se involucre la inmunidad adaptativa.

SARS-CoV-2 puede unirse a las células dendríticas a través de DC-SIGN (del inglés *dendritic-cell specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin*), molécula que se encuentra altamente expresada en células dendríticas y macrófagos. Una vez unido SARS-CoV-2 mediante la molécula de adhesión intercelular específica de células dendríticas 3-agarre nonintegrina a células dendríticas y macrófagos, es transportado a través del sistema linfático hacia los linfonodos. Allí, las células presentadoras de antígenos despliegan los antígenos virales a las células T, jugando un rol importante las subpoblaciones CD4+ y CD8+⁶.

Por su parte, el VIH puede ingresar al organismo como virus libre o dentro de células infectadas. A días de producido el contagio, ya es posible encontrar el VIH en linfonodos regionales, los que llegan allí transportados por las células dendríticas de la mucosa vía aferente⁴. El transporte del VIH mediado por células dendríticas estaría mediado por la expresión de la molécula de adhesión intercelular específica de células dendríticas 3-agarre nonintegrina, que permite que estas células capturen al VIH, llevándolo al tejido linfoide⁷.

Uno de los eventos más llamativos en COVID-19, al igual que en la infección por VIH, es la linfopenia en etapas iniciales. Una de las hipótesis que se ha planteado es la generación de un proceso llamado agotamiento de linfocitos, el cual consta de un empeoramiento de la función de las células T, las cuales expresan reguladores transcripcionales como FOXP3 y BLIMP-1. Este proceso también se ha observado en otras infecciones virales como la infección por VIH⁸. Las células T CD4+ presentan un aumento en la expresión de TIGIT, Tim-3, mientras que las células T CD8+ aumentan la expresión de PD-1 y NKG2A⁸.

La expresión de estos factores reguladores produce un empeoramiento funcional de células T CD4+, T CD8+ y NK, así como también una disminución en el número de células T CD8+. Por otra parte, evidencia reciente sugiere que en el subgrupo de pacientes COVID-19 graves, quienes cursan con tormenta de citoquinas, puede producirse de manera secundaria una linfocitosis hemofagocítica.

Por lo tanto, SARS-CoV-2 produciría una inactivación de la inmunidad antiviral en la etapa primaria de la enfermedad, la cual estaría mediada por dos eventos inmunopatogénicos esenciales. Se trata, por un lado del agotamiento funcional de las células T y por otro lado de la producción de un síndrome de liberación de citoquinas con linfocitosis hemofagocítica, los cuales llevan a una disfunción funcional y disminución de la cantidad de células T respectivamente⁸.

Aspectos clínicos

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la infección primaria por VIH suele asociarse a un cuadro clínico conocido como síndrome retroviral agudo, el cual se caracteriza por fiebre, linfadenopatía generalizada, mialgias, malestar general, tos, odinofagia y exantema inespecífico; síntomas conocidos generalmente como “tipo influenza” o *flu like*. Estas manifestaciones están directamente relacionadas con el aumento en la carga viral^{4,7}.

Por su parte COVID-19, especialmente en pacientes con enfermedad moderada a severa, suele presentarse inicialmente con tos, fiebre, mialgias, cefalea y disnea, manifestaciones se condicen con la elevada carga viral en estadios iniciales⁹. Por lo tanto, ambas enfermedades tienen en común manifestaciones de enfermedad “tipo influenza” asociadas directamente a un aumento en la viremia.

Resultados en personas que viven con VIH y con COVID-19

Si bien se tiende a pensar que las personas que viven con VIH tienen un mayor riesgo de cursar con COVID-19 grave y de mortalidad, diversos estudios han evidenciado que no existe un mayor riesgo de enfermedad grave ni un aumento de la mortalidad en estos pacientes.

En un estudio publicado por Sigel y colaboradores no se encontraron diferencias en resultados adversos en personas que viven con VIH hospitalizados comparados con un grupo demográficamente

similar. No hubo diferencias en cuanto a la severidad en el ingreso al hospital ($p = 0,15$) y la incidencia acumulada de muerte fue similar a lo largo del tiempo ($p = 0,94$)¹⁰. De igual modo, Gudipati y colaboradores concluyeron en un estudio descriptivo que las personas que viven con VIH no tienen un mayor riesgo de enfermedad grave o muerte en comparación a los pacientes que no viven con VIH¹¹.

Aunque es llamativo que las personas que viven con VIH no tengan un mayor riesgo de enfermedad grave o muerte, Vizcarra y colaboradores concluyeron en un estudio de cohorte prospectivo de un solo centro que las personas que viven con VIH no deberían considerarse como protegidas contra la infección por SARS-CoV-2¹².

Aspectos farmacológicos

Una de las primeras estrategias para tratar la infección por SARS-CoV-2 fue el uso de algunos fármacos utilizados en el tratamiento del VIH como el inhibidor de la proteasa lopinavir potenciado con ritonavir. Sin embargo, no se observó ningún beneficio en su uso en comparación con los cuidados estándar¹³.

Posteriormente, los ensayos con otros grupos farmacológicos como los análogos de nucleótidos, mostraron una mejor actividad frente a SARS-CoV-2. Este es el caso de remdesivir, el cual demostró ser superior al placebo en acortar el tiempo de recuperación en adultos hospitalizados por COVID-19¹⁴.

Por su parte, se ha visto que en personas que viven con VIH el uso de análogos de nucleótidos como tenofovir con emtricitabina, proporciona un menor riesgo de cursar con COVID-19¹⁵. Algunos estudios de acoplamiento molecular sugieren que el uso de análogos de nucleótidos como tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir alafenamida (TAF), abacavir (ABC) y lamivudina (3TC), pueden ser efectivos contra SARS-CoV-2 inhibiendo la ácido ribonucleico polimerasa dependiente de ácido ribonucleico^{16,17}.

Discusión

Muchas son las semejanzas entre SARS-CoV-2 y VIH. Dentro de ellas, llaman la atención similitudes en cuanto al uso de ácido ribonucleico polimerasa, lo cual podría explicar por qué los ensayos con análogos de nucleótidos han dado buenos resultados y no así los inhibidores de la proteasa.

Por otra parte, las células dendríticas y células T juegan un rol fundamental en la inmunopatogenia de ambas enfermedades. En primer lugar, los mecanismos de transporte del virus mediado por molécula de adhesión intercelular específica de células dendríticas 3-agarre nonintegrina son muy similares entre SARS-CoV-2 y VIH. En segundo lugar, la disfunción linfocitaria presente en ambas infecciones podría explicarse en parte por qué los pacientes con coinfección de SARS-CoV-2 y VIH no tienen resultados peores que en las personas que no viven con VIH.

De igual modo el proceso de unión a la célula y fusión del virión con la membrana, podrían dar luces de nuevos objetivos farmacológicos.

COVID-19 tiene que ser visto de manera global con la misma mirada que lo hacemos para el VIH, pues esta puede ser la forma de obtener respuestas a nuestros posibles planes de contención y manejo de la enfermedad.

Conclusiones

Tanto SARS-CoV-2 como VIH presentan múltiples similitudes. En cuanto a los aspectos virológicos, destacan la composición del material genético de ambos virus, siendo estos de ácido ribonucleico. Dicho aspecto no es menor, pues para replicar su material genético requieren de ácido ribonucleico polimerasas, las cuales le confieren a estos virus una ventaja evolutiva, dado que les permiten a estos adaptarse mejor a los cambios en el entorno.

Los aspectos inmunológicos son sin duda la piedra angular tanto de la infección por SARS-CoV-2 como por VIH, en donde la disfunción de células T, ya sea por disminución en el número como por agotamiento funcional, parecen tener un rol esencial en la inmunopatogenia de ambas enfermedades. La expresión de factores reguladores como FOXP3 y BLIMP-1 en células T, así como un aumento en la expresión de TIGIT y Tim-3 en células T CD4+ junto a PD-1 y NKG2A en células T CD8+, son marcadores de agotamiento de linfocitos, proceso que se ha visto tanto en la infección por VIH como por SARS-CoV-2.

En cuanto a la presentación inicial de la enfermedad el síndrome retroviral agudo por VIH, así como COVID-19, presentan linfopenia asociada a una carga viral elevada en sangre. Además, ambas cursan síntomas de tipo *flu like*.

Para los clínicos, los resultados son uno de los elementos más relevantes a la hora de estudiar la enfermedad. Diversos estudios concluyeron que la coinfección de SARS-CoV-2 y de VIH, no se asocia a un mayor riesgo de enfermedad grave ni muerte en comparación a las personas infectadas por SARS-CoV-2 que no viven con VIH.

Respecto al manejo, a la fecha remdesivir ha sido el único medicamento antiviral que por sí solo ha demostrado acortar el tiempo de recuperación en adultos hospitalizados por COVID-19. Esto abre la puerta a plantear la posibilidad de ensayar con otros fármacos de la misma familia (análogos de nucleótidos), especialmente con aquellos utilizados para la infección por VIH como tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, abacavir y lamivudina, pues algunos estudios de acoplamiento molecular han sugerido que estos fármacos pueden ser efectivos inhibiendo el ácido ribonucleico polimerasa dependiente del ácido ribonucleico.

Notas

Roles de contribución

APP: conceptualización, metodología, investigación, recursos, redacción del manuscrito (preparación), visualización y administración del proyecto. FSS: conceptualización, recursos, redacción del manuscrito (revisión), visualización y supervisión.

Agradecimientos

Queremos agradecer profundamente a nuestras familias, quienes han sido un apoyo fundamental durante estos arduos meses de pandemia, así como también al personal del séptimo piso de pacientes COVID-19 del Hospital Clínico Regional de Antofagasta.

Conflictos de intereses

Los autores completaron la declaración de conflictos de interés de ICMJE y declararon que no recibieron fondos por la realización de este artículo; no tienen relaciones financieras con organizaciones que puedan tener interés en el artículo publicado en los últimos tres años y no tienen otras relaciones o actividades que puedan influenciar en la publicación del artículo. Los formularios se pueden solicitar contactando al autor responsable o al Comité Editorial de la Revista.

Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron financiamiento para la realización de este estudio.

Consideraciones éticas

En el presente estudio se realizó un análisis de datos secundarios, los cuales fueron obtenidos de una fuente de información de acceso público de la plataforma PubMed/MEDLINE.

Referencias

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574. | CrossRef | PubMed |
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. | CrossRef | PubMed |
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. | CrossRef | PubMed |
4. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Oct 1;1:15035. | CrossRef | PubMed |
5. Soriano V, Barreiro P, Ramos JM, Eirós JM, de Mendoza C. COVID-19 Comes 40 Years After AIDS - Any Lesson? *AIDS Rev*. 2020 Jul 8;22(2):63-77. | CrossRef | PubMed |
6. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108427. | CrossRef | PubMed |
7. Sepúlveda C, Afani A. *SIDA*. 4a Ed. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2009.
8. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int*. 2020 Sep;44(9):1792-1797. | CrossRef | PubMed |
9. Departamento de Epidemiología. Informe Epidemiológico N°40 Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) Chile 07-08-2020. Santiago de Chile: Ministerio de Salud; 2020. [On line]. | Link |
10. Sigel K, Swartz T, Golden E, Paranjpe I, Somani S, Richter F, et al. Covid-19 and People with HIV Infection: Outcomes for Hospitalized Patients in New York City. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 28;ciaa880. | CrossRef | PubMed |
11. Gudipati S, Brar I, Murray S, McKinnon JE, Yared N, Markowitz N. Descriptive Analysis of Patients Living With HIV Affected by COVID-19. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Oct 1;85(2):123-126. | CrossRef | PubMed |
12. Vizcarra P, Pérez-Eliás MJ, Querreda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV*. 2020 Aug;7(8):e554-e564. | CrossRef | PubMed |
13. 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 May 7;382(19):1787-1799. | CrossRef | PubMed |
14. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;NEJMoa2007764. | CrossRef | PubMed |
15. Del Amo J, Polo R, Moreno S, Díaz A, Martínez E, Arribas JR, et al. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy : A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Oct 6;173(7):536-541. | CrossRef | PubMed |
16. Chien M, Anderson TK, Jockusch S, Tao C, Kumar S, Li X, et al. Nucleotide Analogues as Inhibitors of SARS-CoV-2 Polymerase.

bioRxiv [Preprint]. 2020 Mar 20:2020.03.18.997585. | CrossRef | PubMed |

17. Cottrell ML, Garrett KL, Prince HMA, Sykes C, Schauer A, Emerson CW, et al. Single-dose pharmacokinetics of tenofovir ala-

fenamide and its active metabolite in the mucosal tissues. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Jun 1;72(6):1731-1740. | CrossRef | PubMed |

Correspondencia a

Av. Argentina 2000, Antofagasta, Chile



Esta obra de *Medwave* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Medwave*.