

Revisión

Comorbilidades infecciosas en la gravedad y mortalidad por Covid-19: análisis del aporte científico en The Lancet Publishing Group

Infectious comorbidities in severity and mortality from Covid-19: analysis of the scientific contribution in The Lancet Publishing Group

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e6.626.006>

Jesús César Sandoval Trigos ^{1,*}

<https://orcid.org/0000-0003-4009-4171>

Michael Raiser Vásquez Ramírez ¹

<https://orcid.org/0000-0001-6557-6260>

Kathy Lesslie Javier Palacios ¹

<https://orcid.org/0000-0002-2287-2147>

Jefrin Marlon Silva Murillo ¹

<https://orcid.org/0000-0002-3427-0864>

Recibido: 02/08/2022

Aceptado: 17/10/2022

RESUMEN

El número de casos totales de la enfermedad coronavirus-2019 (Covid-19) sigue aumentando rápidamente, amenazando a miles o millones de personas con condiciones crónicas preexistentes que se ven afectados de manera desproporcionada. Hasta el 2020, el centro de recursos de coronavirus de la Universidad Johns Hopkins informó que en todo el mundo más de 180 países han sido afectados con Covid-19 con más de doce millones de casos confirmados y más de 500,000 muertes. A medida que continúa la investigación relacionada con los posibles factores de riesgo de mortalidad por Covid-19, se hace evidente que las personas con comorbilidades subyacentes, como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma y el VIH/SIDA pueden tener un mayor riesgo de muerte por Covid-19. El objetivo de este trabajo es determinar las comorbilidades infecciosas en la gravedad y mortalidad por Covid-19 especialmente asociadas con VIH/SIDA y tuberculosis, respondiendo a la siguiente pregunta: ¿La comunidad científica mundial se ha preocupado por la comorbilidad infecciosa en casos de covid-19 severos y fatales?. Un análisis hecho al grupo de referencias The Lancet Publishing Group fue realizado para dar respuesta a dicha pregunta.

Palabras clave: Covid-19, VIH, Tuberculosos, comorbilidad, mortalidad.

ABSTRACT

The number of total cases of coronavirus disease-2019 (COVID-19) continues to rise rapidly, threatening thousands or millions of people with pre-existing chronic conditions who are disproportionately affected. As of 2020, the Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center reported that worldwide more than 180 countries have been affected with COVID-19 with more than twelve million confirmed cases and more than 500,000 deaths. As research related to potential risk factors for mortality from COVID-19 continues, it becomes clear that people with underlying comorbidities, such as cardiovascular disease, hypertension, diabetes, congestive heart failure, cerebrovascular disease, chronic kidney disease, chronic liver disease, cancer, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and HIV/AIDS may be at increased risk of death from COVID-19. The objective of this work is to determine the infectious comorbidities in severity and mortality from Covid-19, especially associated with HIV/AIDS and tuberculosis, answering the following question: Has the world scientific community been concerned about infectious comorbidity in covid-19 severe and fatal cases? An analysis made to the reference group The Lancet Publishing Group was carried out to answer this question.

Keywords: Covid-19, HIV, Tuberculosis, comorbidity, mortality.

¹ Universidad Peruana Los Andes, Huancayo, Perú.

*Autor de Correspondencia: d.jsandoval@upla.edu.pe

Introducción

El número de casos totales de la enfermedad coronavirus-2019 (Covid-19) sigue aumentando rápidamente, amenazando a miles o millones de personas con condiciones crónicas preexistentes que se ven afectados de manera desproporcionada. Hasta el 2020, el centro de recursos de coronavirus de la Universidad Johns Hopkins informó que en todo el mundo más de 180 países han sido afectados con Covid-19 con más de doce millones de casos confirmados y más de 500,000 muertes (Johns Hopkins University 2020). A medida que se continúa la investigación relacionada con los posibles factores de riesgo de mortalidad por Covid-19, se hace evidente que las personas con comorbilidades subyacentes, como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma y el VIH/SIDA pueden tener un mayor riesgo de muerte por Covid-19 (Chen *et al.*, 2020, Shi *et al.*, 2020) A medida que aumenta el número de estudios publicados, existe una brecha cada vez mayor debido a hallazgos inconsistentes relacionados a la influencia de las comorbilidades preexistentes en la mortalidad por Covid-19.

Algunos estudios reportan una asociación entre condiciones preexistentes y mortalidad por Covid-19, mientras otros no encuentran ninguna asociación, las diferencias pueden provenir del número limitado de estudios analizados, metodologías heterogéneas y fuentes de sesgo no abordadas. Sin embargo, es claro que las regiones experimentando las tasas de mortalidad más altas, como Estados Unidos, Europa y China, también tienen la mayor carga de estas condiciones crónicas preexistentes (Yusuf *et al.*, 2020). El nuevo virus, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el agente causante de Covid-19, interactúa con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), una enzima celular sitio de unión expresado en el corazón, riñón y células alveolares pulmonares tipo II (Hamming *et al.*, 2004). Se ha postulado, aunque no confirmado, que el uso preexistente de bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo 1 (BRA) puede aumentar la regulación de la ACE2 unida a la membrana y, por lo tanto, aumentar la susceptibilidad de entrada al virus en humanos (Danser *et al.*, 2020).

En el caso de los países tropicales, es preocupante los casos con tuberculosis. La tuberculosis (TB), con sus 10 millones de casos estimados y 1,3 millones de muertes anuales, sigue siendo una prioridad de salud mundial (WHO, 2021). El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La pandemia de la enfermedad 2019 (Covid-19) ha requerido un enfoque y una acción concertada de salud pública debido a su rápida propagación global, gravedad clínica, alta tasa de mortalidad y capacidad de abrumar al sistema de salud (Guan *et al.*, 2019; Xu *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020). El impacto de Covid-19 en los servicios de TB ha sido bien descrito, con una reducción del número de casos de TB diagnosticados y manejados en la mayoría de los países como resultado combinado de acceso reducido, diagnóstico tardío con formularios más avanzados y servicios de salud sobrecargados entre otras razones (Migliori *et al.*, 2020; Motta *et al.*, 2020). Según el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), hubo un 18% disminución de las notificaciones de casos de TB entre 2019 y 2020 (de 7,1 a 5,8 millones de casos). Los modelos más conservadores sugieren que es probable un aumento del 20 % en las muertes por TB en los próximos 5 años como resultado de la pandemia (Cilloni *et al.*, 2020; Hogan *et al.*, 2020). La interacción clínica e inmunopatológica entre las dos enfermedades y los impulsores de la doble mortalidad por enfermedad de Covid-19/TB aún no se conoce por completo (Visca *et al.*, 2020; Petrone *et al.*, 2021). Se publicó un primer estudio piloto de Global Tuberculosis Network (GTN) en 49 pacientes coinfectados con TB/Covid-19 de ocho países en 2020 (Tadolini *et al.*, 2020), lo que sugiere que, aunque los signos y síntomas son en gran medida los mismos, la TB es frecuentemente diagnosticado concomitante con o después de Covid-19 y que la infección dual puede estar asociada con un aumento de la tasa de letalidad. Un segundo estudio de GTN en 69 pacientes con TB/Covid-19 (Motta *et al.*, 2020) sugirió una tasa de letalidad del 12,6 %, más alta que la tasa de mortalidad del 1 al 2 % informada para la TB sensible a los medicamentos y para Covid-19 (Shi *et al.*, 2020), identificando la edad y las comorbilidades como los principales determinantes de la mortalidad. Subsecuentes estudios de Sudáfrica y Filipinas sugirieron que los pacientes con Covid-19 con TB tienen un 2,7 (Boulle *et al.*, 2020) y 2,17 (Sy *et al.*, 2020), respectivamente, mayor riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes con Covid-19 sin TB (Sy *et al.*, 2020).

Por otra parte, también otras de las grandes pandemias del siglo pasado como el VIH/SIDA también ha sido estudiada desde el punto de vista de su asociación con Covid-19. Las estadísticas globales de 2019 muestran que aproximadamente 38 millones de personas están crónicamente infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (People, 2019); por lo tanto, ha habido un profundo interés por explorar el impacto de las infecciones por Covid-19 entre personas que viven con el VIH/síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Sin embargo, la prevalencia y el pronóstico, así como otras características clínicas de SIDA coinfectadas con Covid-19, no han sido estudiado extensamente. Un estudio reciente realizado por Hadi *et al.*, (2020) de 404 pacientes con VIH no mostró significación estadística en la mortalidad debido a la coinfección con Covid-19 en comparación con un control de la población. Por el contrario, dos cohortes estudios realizados por Boulle *et al.*, (2020) (3,978 pacientes con VIH) & Huang *et al.*, (2020) (6,001 VIH pacientes) indicaron que el VIH estaba asociado con mayor mortalidad en comparación con los controles. Sin embargo, la prevalencia y el pronóstico de Covid-19 y el papel de otras características (por ejemplo, edad, comorbilidades, carga viral del VIH, grupo del recuento de células de diferenciación 4 (CD4), y terapia antirretroviral (TAR) durante la infección en esta población no está clara. Por lo tanto, una revisión sistemática y un metanálisis ayudarán a resumir los resultados.

Ante estos estudios previos, el objetivo de este trabajo es determinar las comorbilidades infecciosas en la gravedad y mortalidad por Covid-19 especialmente asociadas con VIH/SIDA y tuberculosis, respondiendo a la siguiente pregunta: ¿La comunidad científica mundial se ha preocupado por la comorbilidad infecciosa en casos de covid-19 severos y fatales?. Un análisis hecho al grupo de referencias The Lancet Publishing Group fue realizado.

Método

Los datos de metanálisis se realizaron de acuerdo con el motor de búsqueda The Lancet Publishing Group con el fin de analizar las comorbilidades infecciosas graves y de mortalidad por Covid-19, estableciéndose tres preguntas principales:

Pregunta 1: Según el aporte científico en The Lancet Publishing Group, ¿cuáles son las comorbilidades infecciosas en pacientes Covid-19?

Pregunta 2: ¿Cuál es la carga epidemiológica de las comorbilidades infecciosas en pacientes Covid-19?

Pregunta 3: ¿Cuál es el impacto de las comorbilidades infecciosas en la gravedad y mortalidad por Covid-19?

Contribución científica

Según el aporte científico en The Lancet Publishing Group, ¿cuáles son las comorbilidades infecciosas en pacientes Covid-19?

De las 242 recuperaciones obtenidas de la ecuación de búsqueda ("Covid-19" and "comorbidity" and "severe" and "mortality"), correspondientes a artículos de investigación, se identificaron el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), la tuberculosis (TB), y la coinfección TB/VIH como principales comorbilidades infecciosas reportadas en pacientes Covid-19.

¿Cuál es la carga epidemiológica de las comorbilidades infecciosas en pacientes Covid-19?

Seguidamente, para dar respuesta a la segunda pregunta, se definieron las siguientes ecuaciones de búsqueda (Tabla 1).

Tabla 1. Recuperaciones y criterios de escogencia modulado por la metodología PRISMA

Comorbilidad	VIH	TB	TB/VIH	TOTAL
Ecuación de búsqueda	("Covid-19" AND "comorbidity" and "HIV")	("Covid-19" AND "comorbidity" and "tuberculosis")	("covid-19" AND "comorbidity" AND ("tuberculosis" AND "HIV") OR "TB/HIV")	
Recuperaciones	34	18	45	97
Artículos de investigación	21	10	25	56
Sin duplicados	14	6	25	45
Responden la pregunta	5	3	2	10

De las 45 investigaciones analizadas, el 22,2% (n=10) abordaron la contribución epidemiológica de VIH, la tuberculosis y la coinfección TB/VIH en 616,717 pacientes con Covid-19 (Tabla 2). Del análisis global, se extrajo que 31,383 (5,16%) presentaban comorbilidad con VIH, 5,891 (0,96%) con tuberculosis, y 1,899 (0,31%) coinfección TB/VIH. No obstante, se observa una variabilidad de la carga de enfermedad según la zona geográfica, lo que está asociado a los índices epidemiológicos locales o regionales.

Tabla 2. Contribución epidemiológica de las comorbilidades infecciosas en pacientes Covid-19 en The Lancet Publishing Group

Autor	Año	Región	Género		Edad		VIH		TB		TB/VIH	
			Mujeres	Hombres	Mediana	(RIQ)	n	%	n	%	n	%
Bertagnoli <i>et al.</i>	2022	Mundial	105476	91419	55	(45-65)	16955	8,61	3001	1,52	794	0,40
RECOVERY Collaborative Group	2022	Reino Unido	2778	5378	58,1	(42,7-73,5)	21	0,26	0	0,00	--	--
Dryden <i>et al.</i>	2022	Sudáfrica	960	913	52	(41-62)	95	5,07	0	0,00	--	--
Arceo-Gómez <i>et al.</i>	2021	México	101920	121100	39	--	892	0,40	669	0,30	--	--
Achan <i>et al.</i>	2021	Uganda	95	502	36	(28-47)	35	5,86	3	0,50	--	--
Jassat <i>et al.</i>	2021	Sudáfrica	83067	68090	54	(40-66)	13777	9,11	2213	1,46	1105	0,73
Massa-Arnedo <i>et al.</i>	2022	América Latina	377	0	30	(25-35)	6	1,59	5	1,33	--	--
Wai <i>et al.</i>	2022	Hong Kong	17625	15592	65	(60-69)	11	0,03	0	0	--	--
Mndala <i>et al.</i>	2022	Malawi	261	0	27	(20-34)	25	9,58	0	0	--	--
Ozonoff <i>et al.</i>	2022	Estados Unidos	453	711	59	(49-69)	21	1,80	0	0	--	--
Total			313012	303705			31383	5,16	5891	0,96	1899	0,31

Bertagnoli *et al.*, (2022) al comparar los factores de riesgo de la Covid-19 grave o mortal entre 196,895 pacientes de 38 países que requirieron hospitalización, identificaron que el 96% (n=16,283) de las personas que vivían con el VIH (16,955) eran de África, en su mayoría de Sudáfrica (n=16,008), mientras que en otras regiones la contribución de personas que viven con el VIH fueron las Américas (n=395), la región de Europa (n=256), el Pacífico Occidental/Sudeste Asiático (n=20) y la Región del Mediterráneo Oriental (n=1). En el caso de la tuberculosis, según los datos recogidos por Bertagnoli *et al.*, (2022), el 1,52% de los pacientes, además de presentar Covid-19, también presentaban síntomas de tuberculosis, y 0,40% de los pacientes estaban coinfectados con tuberculosis y VIH. Por su parte, Jassat *et al.*, (2021) también pone en evidencia la alta proporción de comorbilidades infecciosas entre 151,157 pacientes Covid-19 sudafricanos, de los cuales, 13,777 (9,11%) eran positivos para VIH y 2,213 (1,46%) estaban diagnosticados con tuberculosis activa. Un factor alarmante es la situación de 1,105 pacientes con coinfección TB/VIH que enfermaron por Covid-19 (0,73%). Dryden *et al.*, (2022), encontró que un 5,07% de los pacientes infectados con Covid-19, también estaban enfermos con el virus de VIH/SIDA. En contraposición a estos hallazgos, en la investigación realizada por RECOVERY Collaborative Group, (2022) en pacientes del Reino Unido, se reportaron tasas bajas de VIH entre los pacientes Covid-19 (0,26 %) y ningún participante con tuberculosis activa (RECOVERY Collaborative Group, 2022). En Hong Kong, Wai *et al.*, (2022) también evidenció una baja incidencia de VIH (0,03%) dentro de una cohorte

de 33,217 pacientes infectados por Sars-CoV-2. Por su parte, Arceo-Gómez *et al.*, 2021, en la ciudad de México, encontraron una baja coinfección de Covid-19 con VIH (0,40%) y tuberculosis (0,30%). Un estudio más amplio realizado en Latinoamérica por Massa-Arnedo *et al.*, (2022), determinaron que el 1,59% de los pacientes con síntomas de Covid-19 también estaban infectados con VIH, mientras que el 1,33% de los pacientes con Covid-19 padecía de tuberculosis. Ozonoff *et al.*, 2022, encontraron una baja incidencia de Covid-19 con pacientes portadores de VIH (1,80%) en los Estados Unidos. No se reportaron pacientes con coinfectados con tuberculosis.

¿Cuál es el impacto de las comorbilidades infecciosas en la gravedad y mortalidad por Covid-19?

Posteriormente, para dar respuesta a la tercera pregunta, se definieron las siguientes ecuaciones de búsqueda (Tabla 3).

Tabla 3. Recuperaciones y criterios de escogencia modulado por la metodología PRISMA

Comorbilidad	VIH	TB	TB/VIH	TOTAL
Ecuación de búsqueda	("Severe covid-19" AND "mortality" AND "HIV")	("Severe covid-19" AND "mortality" AND "tuberculosis")	("Severe covid-19" AND "mortality" AND ("tuberculosis" AND "HIV") OR "TB/HIV")	
Recuperaciones	171	79	46	296
Artículos de investigación	103	44	22	169
Sin duplicados	78	12	22	112
Responden la pregunta	13	6	4	23

Para dar respuesta a la tercera pregunta, se determinaron las siguientes preguntas específicas:

Pregunta 4: ¿El VIH es un factor pronóstico de gravedad en pacientes Covid-19?

Pregunta 5: ¿La ausencia de tratamiento antirretroviral expone al paciente VIH a mayor riesgo de adquirir infecciones oportunistas como el Sars-CoV-2, y podrían empeorar el efecto inmunológico en la patogenia del Covid-19?

Pregunta 6: ¿El VIH es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes Covid-19?

Pregunta 7: ¿La tuberculosis es un factor pronóstico de gravedad y mortalidad en pacientes Covid-19?

¿El VIH es un factor pronóstico de gravedad en pacientes Covid-19?:

Bertagnoli *et al.* (2022) señala que las condiciones subyacentes se observaron con mayor frecuencia en personas que viven con el VIH. 6,162 (97,2%) de 6,330 personas que viven con el VIH con presentación grave al ingreso en el hospital y 3,913 (98,4%) de 3,849 personas que viven con el VIH que fallecieron tenían diagnóstico de laboratorio de Covid-19. Por su parte, Ambrosioni *et al.*, (2021), señalan que, aunque inicialmente parecía que la infección por el VIH no era un factor de riesgo para la Covid-19 o una enfermedad más grave, los estudios más recientes sugieren que las personas que viven con el VIH (particularmente con recuentos bajos de células CD4 o infección por el VIH no tratada) podrían tener un curso clínico más grave que aquellos que son VIH negativos. Además, la pandemia de Covid-19 ha interrumpido los servicios de prevención y tratamiento del VIH en todo el mundo, creando enormes desafíos para la continuidad de las actividades esenciales.

Normah *et al.* (2021) señalan que los factores que afectan los resultados de la infección por SARS-CoV-2 en personas que viven con el VIH no están claros. De una población de 28, 666 participantes, el 5,7% personas habían sido diagnosticadas con VIH y SARS-CoV-2, con edad promedio de 43,5 años. De esta población, el 17,5% eran mujeres y el resto hombres, 103 personas con VIH (13,8%) fueron hospitalizadas, siete (0,9%) ingresadas en cuidados intensivos y 13 (1,7%) fallecieron. Las comorbilidades crónicas se asociaron con un mayor riesgo de resultados graves. Un estimador de Kaplan-Meier mostró diferencias en el riesgo de resultados graves según el recuento de células CD4 en pacientes con ARN del VIH detectable (p=0,039), pero no se observaron diferencias en pacientes con ARN del VIH indetectable (p=0,15).

En The Lancet HIV, Bhaskaran *et al.*, (2020) analizaron las muertes por Covid-19 en personas con VIH de OpenSAFELY, una base de datos de atención primaria del Reino Unido de 17,3 millones de adultos. La mortalidad entre las 27,480 personas con VIH (0,16% de la población de estudio) fue más alta que la población general con un índice de riesgo ajustado de 2,59 (95% IC 1,74–3,84; p<0,0001). Desafortunadamente, debido a la falta de pruebas de SARS-CoV-2 en el Reino Unido en el momento del estudio, no tuvo un denominador de personas con infección o personas con síntomas, pero no hay una prueba de confirmación. En Londres, que tiene casi la mitad de los casos de VIH del Reino Unido, estaba subrepresentada y los datos faltantes sobre el origen étnico fueron generados por imputaciones múltiples. Luego, un estudio más reciente en el Reino Unido encontró que en una muestra de 17,282,905 adultos, de los cuales 27,480 (0,16%) habían sido diagnosticado con VIH, ocurrieron 14,882 muertes por Covid-19, 25 de ellas con VIH. Las personas con el virus tenían un mayor riesgo de morir por Covid-19 que aquellas sin el virus después de haberse hecho un ajuste por edad y sexo. La asociación se atenuó, pero el riesgo permaneció alto, después del ajuste por privación, etnicidad, tabaquismo y obesidad. Hubo alguna evidencia de que la asociación fue mayor entre las personas de etnia negra, y en conclusión se llegó que aquellas personas que viven en el Reino Unido y son portadoras de VIH parecen tener un mayor riesgo de mortalidad por Covid-19.

Clark *et al.* (2020) estimaron que 1,7 mil millones (UI 1,0–2,4) de personas, que comprenden el 22% de la población mundial, tuvieron al menos una afección subyacente que los colocaba en mayor riesgo grave de Covid-19 en caso de estar infectado (desde <5% de los menores de 20 años hasta >66% de los mayores de 70 años). Se estimó que 349 millones de personas de la población mundial tenían un alto riesgo de Covid-19 grave y requerirían hospitalización si se infectan (que van desde <1% de los menores de 20 años a aproximadamente el 20% de los mayores de 70 años). Los hombres tenían mayor riesgo que las mujeres. La proporción de la población con mayor riesgo fue mayor en países con poblaciones de mayor edad, países africanos con alta prevalencia de VIH/SIDA y pequeñas naciones insulares con alta prevalencia de diabetes. Las estimaciones del número de personas con mayor riesgo fueron más sensibles a la prevalencia de enfermedad renal crónica, diabetes, enfermedad cardiovascular y enfermedades respiratorias crónicas.

Por su lado, Yang *et al.*, (2021) determinaron que en el conjunto de datos publicados no armonizados desde el 1 de enero de 2020 hasta el 8 de mayo de 2021, hubo 1.436.622 casos adultos de Covid-19, de estos, 13.170 personas había sido diagnosticados con VIH. Hubo un total de 26,130 muertes relacionadas con Covid-19 y 445 personas con el virus VIH. Después de ajustar por todas las covariables, las personas con VIH tenían mayores probabilidades de muerte por Covid-19 y hospitalización, pero probabilidades más bajas de Covid-19 leve o moderado (0,61, 0,59–0,64) que las personas sin VIH. Los términos de interacción revelaron que las probabilidades elevadas eran mayores entre los grupos de mayor edad, adultos hombres, negros, afroamericanos, hispanos o latinos. Un recuento de células CD4 más bajo (<200 células por μL) se asoció con todos los resultados adversos de Covid-19, mientras que la supresión viral solo se asoció con una hospitalización reducida. Por lo tanto, según los datos obtenidos, los efectos exacerbantes de la pandemia de Covid-19 en las desigualdades de salud, las comunidades clínicas y de salud pública deben fortalecer los servicios y el apoyo para prevenir los resultados agravados de Covid-19 entre las personas con VIH, particularmente aquellas con inmunodeficiencia pronunciada.

¿La ausencia de tratamiento antirretroviral expone al paciente VIH a mayor riesgo de adquirir infecciones oportunistas como el Sars-CoV-2, y podrían empeorar el efecto inmunológico en la patogenia del Covid-19?

Según los estudios de diferentes cohortes, las personas que han sido hospitalizadas diagnosticadas con VIH y hospitalizadas a causa de la Covid-19 han mostrado resultados clínicos comparables y un riesgo similar de infección por SARS-CoV-2 con respecto a la población general, sobre todo, en aquellos casos, donde los pacientes portadores del virus se encuentran bien controlados con un recuento CD4 > 200 células/mm³ y carga vírica suprimida por la toma de medicamentos retrovirales (Guo *et al.*, 2020).

Es conocido que la disminución de las células CD4 se encuentra asociada con los casos graves de Covid-19, entonces las personas diagnosticadas con VIH y bajo nivel de células CD4 podrían enfrentar riesgos mayores por contagios con Covid-19. En forma similar, los infectados con VIH sin tratamiento constante podrían decaer en su condición por los efectos inmunológico de la infección por Covid-19. Aunado a lo anterior, estos pacientes con Covid-19 y con casos graves clínicos desarrollan respuestas inmunitarias disfuncionales que se caracterizan por la presencia de linfopenia profunda (incluidos recuentos bajos de células T CD4 y CD8), con aumento de citocinas y quimiocinas, activación masiva de células asesinas naturales y linfocitos, y posterior agotamiento. En los pulmones, la activación de los macrófagos y el daño endotelial conlleva al reclutamiento celular, aumentó de la inflamación y a una activación de las vías complementarias y coagulación, lo que repercute en un agravamiento de la neumonía viral, insuficiencia respiratoria, daño sistémico y finalmente la muerte. Este aumento de citocinas está validada con menor intensidad en la infección aguda por VIH, en la que la alta viremia desencadena una fuerte activación del sistema inmunitario. Los tratamientos antivirales restauran el aumento del interferón, citoquinas y quimioquinas, aunque algunos pacientes muestran marcadores inflamatorios y de activación persistentes de un nivel bajo nivel (Ambrosioni *et al.*, 2021).

En pacientes hospitalizados con Covid-19 la administración de antirretrovíricos como lopinavir reforzado con ritonavir (LPV/r) no se asoció con una reducción de la mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria o el riesgo de precisar ventilación mecánica invasiva o de muerte (RECOVERY collaborative Group, 2020); Vizcarra *et al.*, (2020) reconocieron que personas infectadas por el VIH pueden tener un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 o enfermedad grave, especialmente las personas con comorbilidades, recuentos de células CD4 más bajos o carga viral de ARN del VIH no suprimida. Por el contrario, la inmunosupresión o el uso regular de antirretrovirales como ya que los inhibidores de la proteasa, los inhibidores de la transferencia inversa nucleósidos o los inhibidores de la transferencia inversa no nucleósidos (NNRTI) podrían modificar el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y la presentación clínica en esta población. Por su parte, Heskin *et al.*, (2022) consideran que, si bien el ritonavir se ha administrado de manera experta en el contexto de la terapia antirretroviral combinada contra el VIH, los potentes efectos de refuerzo e inducción del fármaco han dado lugar a varios problemas de interacción con los medicamentos concomitantes, que incluyen agentes recetados, de venta libre y recreativos. El uso concomitante de ritonavir con algunos medicamentos está absolutamente contraindicado debido al riesgo de interacciones clínicamente significativas que podrían provocar eventos adversos potencialmente mortales. Dichos agentes incluyen estatinas, esteroides, hipnóticos sedantes, anticoagulantes y terapias antiarrítmicas, muchas de las cuales se prescriben por separado en poblaciones de mayor edad (≥ 70 años) con mayor riesgo de complicaciones por la infección por SARS-CoV-2. A pesar de que el tratamiento de pacientes con Covid-19 con agentes antivirales reforzados con ritonavir probablemente sea una medida a corto plazo, el

potencial de interacciones farmacológicas clínicamente significativas permanece. Por ejemplo, los efectos inhibidores son evidentes en períodos cortos de tiempo. Se recomienda a todos los médicos la familiarización de las posibles interacciones mediante el uso de guías de referencia dedicadas, como el verificador de interacción de medicamentos antirretrovirales de la Universidad de Liverpool y las pautas de tratamiento antirretroviral existentes y manteniendo un estrecho contacto con colegas con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH, para reducir el potencial de eventos adversos iatrogénicos clínicamente significativos o que amenazan la vida.

Asimismo, Xu *et al.*, (2020) refieren que los estudios del SARS-CoV en 2003 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio-CoV en 2015 en pacientes con VIH a menudo tienen menores riesgos de infección y de progresión a enfermedad grave, lo que podría deberse a la supresión de la replicación del coronavirus por la terapia antirretroviral (TAR), pero mayor duración de la enfermedad, lo que podría deberse a su estado de supresión inmunitaria. Las personas con VIH pueden tener un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 o Covid-19 grave, especialmente aquellas con comorbilidad, recuento bajo de CD4 o carga alta de ARN del VIH. Por el contrario, la inmunosupresión y el recuento bajo de CD4 podrían proteger a individuos infectados con VIH de desarrollar la tormenta de citoquinas observada en pacientes con Covid-19.

¿El VIH es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes Covid-19?

Según Jassat *et al.*, (2021) metanálisis recientes han confirmado la asociación del VIH con la mortalidad por Covid-19; no obstante, los estudios considerados no fueron concluyentes sobre si el VIH o la tuberculosis son factores de riesgo para la gravedad de la enfermedad en pacientes con Covid-19. En esta investigación la proporción de letalidad hospitalaria no ajustada para personas con VIH fue de 24,7 % (3,407/13,793); en comparación con 22,2 % (30,697 /137,986) para personas no infectadas por el VIH (OR=0,83 IC 95%=0,79-0,87). En esta revisión sistemática, se evaluaron los factores pronósticos para un mal resultado en pacientes con enfermedad infecciosa por Covid-19.

Izcovich *et al.* (2022) encontraron 49 variables que brindan información valiosa para el pronóstico de mortalidad y/o enfermedad grave por Covid-19. Los factores pronósticos identificados incluyen características sociodemográficas (edad, sexo masculino y tabaquismo), enfermedad médica e información del historial del paciente (comorbilidades que incluyen afecciones respiratorias, cardíacas y endocrinológicas crónicas), hallazgos del examen físico (síntomas relacionados con la insuficiencia respiratoria, así como deterioro del estado clínico general), de laboratorio (múltiples biomarcadores y alteraciones en las pruebas de laboratorio básicas) y radiológicos (patrón de consolidación y derrame pleural). En general, el riesgo de enfermedad grave por Covid-19 o muerte resultó más alto en los pacientes de mayor edad y en aquellos con afecciones médicas previas, incluidas la EPOC y la enfermedad cardiovascular, como algunos de los predictores más relevantes. Además, aquellos pacientes que presentaban signos y síntomas clínicos que sugerían insuficiencia respiratoria o biomarcadores de laboratorio que mostraban inflamación o daño orgánico también tenían un mayor riesgo de enfermedad grave por Covid-19 o muerte.

Cabello *et al.* (2021) analizaron 63 pacientes con infección por VIH y Covid-19 confirmado o sospechoso. La mediana de edad fue de 46 años (RIC: 37-56 años), y el 88,9% eran hombres. La mediana de duración de la infección por el VIH fue de 10,8 años (RIC: 6,5-16,8 años), y el 96,8% estaba en tratamiento antirretroviral. El 84,1% tenía comorbilidades previas. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (66,1%), tos (66,1%) y disnea (46,8%). Se encontró neumonía en el 47,5%, el 28,6% de los pacientes tenían enfermedad grave y el 32,3% ingresaron en el hospital. La tasa de ingreso en la UCI y la tasa de mortalidad fueron ambas del 3,17%. Se observó una asociación significativa entre la edad, la hipertensión arterial, el sobrepeso y la diabetes mellitus y la gravedad de la Covid-19. No se observó asociación entre los factores relacionados con el VIH y la gravedad de la Covid-19. La tasa de Covid-19 en pacientes con VIH fue del 1,68%. Se observaron tasas similares de hospitalización (31,74 % frente a 32,57 %) e ingreso en UCI (3,17 % frente a 2 %) con pacientes no infectados por el VIH. También se observó una menor tasa de mortalidad durante la hospitalización (10% vs 21,37%) y una menor tasa de mortalidad global (3,17% vs 6,96%).

Por su parte, Hatmi *et al.*, (2021) realizaron búsquedas en PubMed, OVID Medline, biblioteca Cochrane, centros de recursos Covid-19 de The New England Journal of Medicine, AHA y LITCOVID. La certeza de las evidencias se evaluó mediante el enfoque GRADE. Se realizó un metanálisis según el modelo de efectos aleatorios. Setenta y una revisiones sistemáticas elegibles están incluidas en el estudio. Un total de 86,5% de ellos tenían calidad alta y 13,5% calidad media. Los resultados del metanálisis se presentaron en formato tabular y los resultados restantes se presentan en forma de narración. Covid-19 involucra los vasos sanguíneos, los pulmones, el corazón, el sistema nervioso, el hígado, el sistema gastrointestinal, los riñones, los ojos y otros órganos e infecta a adultos y niños, recién nacidos, mujeres embarazadas y ancianos, transmitidos por vía aérea y gotitas. Las comorbilidades asociadas al Covid-19 son HTA 20,7%, ECV 9,6%, DM 9,55%, enfermedades respiratorias 7% y tabaquismo 9%. Los factores pronósticos de mortalidad entre los casos de Covid-19 son lesión cardíaca aguda, ECV diagnosticada, DM, enfermedad respiratoria e HTA. Los factores pronósticos de la gravedad de la enfermedad son la ECV y la HTA. Los factores pronósticos para la progresión de la enfermedad fueron fiebre, dificultad para respirar y tabaquismo. No existe un tratamiento antiviral específico. Estos datos clínicos sugieren que el riesgo de mortalidad entre las personas con VIH está asociado a factores conocidos para la Covid-19, como la edad avanzada y la presencia de afecciones comórbidas, como enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas y obesidad (Guo *et al.*, 2020).

¿La tuberculosis es un factor pronóstico de gravedad y mortalidad en pacientes Covid-19?

En el caso de personas infectadas con Covid-19 y TB, los síntomas mostrados son muy similares: tos, fiebre y dificultad para respirar. En ambos casos, el objetivo principal son los pulmones y, aunque ambos patógenos se transmiten a través del contacto cercano, el período de incubación es más largo en la TB que en Covid-19. y en TB suele tener un inicio lento. La experiencia en infección por Covid-19 en pacientes con TB es bastante limitada, pero se prevé que estas personas coinfectadas con TB y Covid-19 puedan presentar peores resultados de tratamiento, especialmente si se llega a interrumpir el tratamiento de TB (OPS, 2020).

Cuando una persona se ha infectado con *M. tuberculosis* tiende a TB, y por lo tanto tiene mayor susceptibilidad de contagiarse por Covid-19 (Singh *et al.*, 2020). Quizás este fenómeno se asocie al proceso inflamatorio crónico que ocurre en los pulmones de los individuos infectados o que han desarrollado la TB. En ese sentido, la *M. tuberculosis* afecta la capacidad pulmonar y por supuesto compromete las defensas ante la presencia de otros patógenos que puede inducir a infecciones respiratorias como SARS-CoV-2. Es muy posible que el daño producido por Covid-19 sea ya por la presencia de la TB que determinan ampliamente un pronóstico contrario en estos pacientes, quienes podrían llegar a manifestar complicaciones graves. La respuesta inflamatoria, ya intensificada por ambas infecciones, genera la producción de efectos nocivos al pulmón colocando la vida del paciente en riesgo.

Song *et al.* (2021) realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Embase, Cochrane, CNKI y Wanfang en busca de estudios relevantes publicados hasta el 18 de diciembre de 2020. Se incluyeron 36 estudios. De 89 pacientes con Covid-TB, 19 (23,46%) fallecieron y 72 (80,90%) eran hombres. La mediana de edad de los no supervivientes ($53,95 \pm 19,78$ años) fue mayor que la de los supervivientes ($37,76 \pm 15,54$ años) ($p < 0,001$). Los no supervivientes tenían más probabilidades de presentar hipertensión (47,06 vs. 17,95 %) o síntomas de disnea (72,73 % vs. 30 %) o lesiones bilaterales (73,68 vs. 47,14 %), infiltrados (57,89 vs. 24,29 %), árbol en yema (10,53 % frente a 0 %), o un recuento de leucocitos más alto (12,9 [10,5–16,73] frente a 8,015 [4,8–8,97] $\times 10^9/L$) que los supervivientes ($p < 0,05$). En cuanto al tratamiento, el 88,52% recibió terapia antituberculosa, el 50,82% recibió antibióticos, el 22,95% recibió terapia antiviral, el 26,23% recibió hidroxiquina y el 11,48% recibió corticoides. Los OR combinados de muerte o enfermedad grave en el grupo con Covid-TB y el grupo sin TB fueron 2,21 (IC del 95 %: 1,80, 2,70) y 2,77 (IC del 95 %: 1,33, 5,74) ($P < 0,01$), respectivamente. En resumen, parece haber algunos predictores de peor pronóstico entre los casos de TB-Covid. Un nivel moderado de evidencia sugiere que los pacientes con Covid-TB tienen más probabilidades de sufrir una enfermedad grave o la muerte que los pacientes con Covid-19.

De los Datos provenientes de la Red Global de Tuberculosis señalan que la tasa de mortalidad en pacientes coinfectados puede alcanzar el 10,6% (Motta *et al.*, 2020). De hecho, pocos los estudios han llevado un estudio estadístico riguroso que considere el impacto de la coinfección Covid-19 y TB. En China, un país con alta carga de TB, ha estimado una prevalencia de TB en pacientes con Covid-19 entre el 0,37% al 4,47% (Gao *et al.*, 2021). Filipinas, otro país con alta carga de TB, ha resaltado que el riesgo de muerte de pacientes con Covid-19 y esta enfermedad de TB, que alcanza unas 2,17 veces más alta que en pacientes sin TB. La probabilidad de recuperación en estos pacientes coinfección es de 25% menor que en quienes tienen sólo Covid-19 (Sy *et al.*, 2020).

Algunos consideran que la probabilidad de infección por SARS-CoV-2 podría motivar la reactivación de TB latente (Pathak *et al.*, 2020), y en este contexto, se ha documentado que el tratamiento para combatir Covid-19 propicia un ambiente idóneo para la progresión de TB latente (Mousquer *et al.*, 2021). Las razones estimadas de hospitalización y muerte fueron mayores en los pacientes Covid-19 coinfectados con tuberculosis ($0,0289 \pm 0,0087$ y $0,0098 \pm 0,0031$) en relación con los VIH positivos ($0,015 \pm 0,0057$ y $0,0069 \pm 0,0024$) (Arceo-Gómez *et al.*, 2021).

Jassat *et al.* (2021) estudiaron 219,265 personas ingresadas con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio y datos de resultados hospitalarios conocidos, 51,037 (23,3%) fallecieron. Las comorbilidades más comúnmente observadas entre las personas con datos disponibles fueron hipertensión en 61,098 (37,4 %) de 163,350, diabetes en 43,885 (27,4 %) de 159,932 y VIH en 13,793 (9,1 %) de 151,779. Se notificó tuberculosis en 5,282 (3,6%) de 146,381 personas. El aumento de la edad fue el predictor más fuerte de la mortalidad hospitalaria por Covid-19. Otros factores asociados fueron la infección por VIH (relación ajustada 1,34, IC 95 % 1,27–1,43), tuberculosis pasada (1,26, 1,15–1,38), tuberculosis actual (1,42, 1,22–1,64) y tuberculosis pasada y actual (1,48, 1,32–1,67) en comparación con nunca tuberculosis, así como otros factores de riesgo descritos para Covid-19, como el sexo masculino; raza no blanca; hipertensión subyacente, diabetes, enfermedad cardíaca crónica, enfermedad renal crónica y malignidad en los últimos 5 años; y tratamiento en el sector de la salud pública. Después de ajustar por otros factores, las personas con VIH que no recibían terapia antirretroviral (TAR; razón de probabilidad ajustada 1,45, IC del 95 %: 1,22–1,72) tenían más probabilidades de morir en el hospital que las personas con VIH que recibían TAR. Entre las personas con VIH, la prevalencia de otras comorbilidades fue del 29,2% en comparación con el 30,8% entre las personas no infectadas por el VIH. El aumento del número de comorbilidades se asoció con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria por Covid-19 tanto en personas con VIH como en personas no infectadas por el VIH.

Por su parte, estudios llevados en Sur-Africa por Madhi & Nel, (2021) determinaron que las personas ingresadas en el hospital con datos disponibles, los números absolutos de muertes por Covid-19 asociadas con diabetes subyacente ($n=14,707$) e hipertensión ($n=19,668$), que se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de muerte por

Covid-19, superó con creces las muertes en personas con VIH (n=3,407) o tuberculosis pasada y presente (n=307). Además, el grupo de mayor edad se asoció de forma independiente con una mayor probabilidad de muerte por Covid-19, incluidas probabilidades 5,32 más altas entre las personas de 40 a 59 años (16,285 muertes) y 20,67 probabilidades más altas entre las personas de 80 años o más (6,015). Muertes en comparación con personas menores de 20 años. Estos datos son consistentes con la experiencia global, lo que indica que incluso en un entorno africano con alta prevalencia de VIH y tuberculosis, la edad avanzada y las enfermedades no transmisibles son los principales factores de riesgo de muerte por Covid-19.

Consideraciones finales

La OMS también está monitoreando la situación de rápida evolución de la epidemia de Covid-19 y necesita asesorar a los países en las regiones endémicas de malaria sobre cómo establecer y ejecutar de manera efectiva políticas de salud pública. Se deben implementar medidas preventivas para Covid-19, incluido el rastreo de casos y contactos, la cuarentena y la detección, así como la educación para fomentar las buenas prácticas de higiene de manos. Se deben tomar medidas adicionales y preventivas para el control de la malaria en estos países, anticipando el desafío potencial que enfrentaría el sistema de salud pública durante un brote de Covid-19. La asignación de recursos debe optimizarse siempre que sea posible para garantizar la mínima interrupción del control de la malaria en caso de que sea necesario el manejo de Covid-19. La gestión de los suministros médicos y el almacenamiento de mascarillas quirúrgicas y otros equipos de protección deben realizarse con antelación y el personal médico debe recibir la formación adecuada en su uso. En casos de emergencia, se podría considerar la administración masiva de medicamentos y la distribución de MTI para el alivio a corto plazo de la malaria en áreas hiperendémicas. Tales medidas también ayudarían a los esfuerzos en el manejo de Covid-19 al reducir la presión sobre los recursos médicos y minimizar los factores de confusión en el diagnóstico (Wang *et al.*, 2020).

Las personas identificadas como de alto riesgo de mortalidad hospitalaria por Covid-19 (personas mayores y aquellas con comorbilidades crónicas y personas con VIH, particularmente aquellas que no están en TAR) se beneficiarían de los programas de prevención de Covid-19, como la priorización de vacunas y la atención temprana referencia y tratamiento.

Por otra parte, la situación de los penales y prisioneros debe ser considerada por la coexistencia de la Covid-19, TB y VIH entre la población privada de libertad. Según Kinner *et al.*, (2020), las prisiones concentran individuos que son susceptibles a infección y mayor riesgo de complicaciones. El Covid-19 tiene una mayor mortalidad en personas mayores y en aquellos con enfermedades crónicas o inmunosupresión. En particular, la multimorbilidad es normativa entre las personas en prisión, a menudo con un inicio más temprano y mayor gravedad que en la población general, y las poblaciones penitenciarias cada vez son de mayor edad en muchos países. Además, una inadecuada inversión en salud penitenciaria, hacinamiento sustancial en algunos entornos penitenciarios y rígidos procesos de seguridad tienen el potencial de retrasar el diagnóstico y el tratamiento. Como tal, los brotes de Covid-19 en entornos de custodia son de importancia para la salud pública, por al menos dos razones: primero, que los brotes explosivos en estos entornos tienen la potencial para abrumar los servicios de atención de la salud de las prisiones y impone exigencias adicionales a un especialista sobrecargado instalaciones en la comunidad; y segundo, que, se calcula que al menos 30 millones de personas quedan en libertad cada año a nivel mundial, donde las prisiones son un vector para la comunidad transmisión que afectará desproporcionadamente comunidades marginadas.

Conflicto de intereses

No se reporta conflicto de intereses.

Agradecimientos

A nuestra casa de estudios.

Referencias

- Achan, J., Serwanga, A., Wanzira, H., Kyagulanyi, T., Nuwa, A., Magumba, G., Kusasira, S., Sewanyana, I., Tetteh, K., Drakeley, C., Nakwagala, F., Aanyu, H., Opigo, J., Hamade, P., Marasciulo, M., Baterana, B., & Tibenderana, J. K. (2022). Current malaria infection, previous malaria exposure, and clinical profiles and outcomes of COVID-19 in a setting of high malaria transmission: an exploratory cohort study in Uganda. *The Lancet. Microbe*, 3(1), e62–e71. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00240-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00240-8)
- Ambrosioni, J., Blanco, J. L., Reyes-Urueña, J. M., Davies, M. A., Sued, O., Marcos, M. A., Martínez, E., Bertagnolio, S., Alcamí, J., Miro, J. M., & COVID-19 in HIV Investigators (2021). Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV. *The lancet. HIV*, 8(5), e294–e305. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00070-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00070-9)
- Arceo-Gomez, E. O., Campos-Vazquez, R. M., Esquivel, G., Alcaraz, E., Martinez, L. A., & Lopez, N. G. (2022). The income gradient in COVID-19 mortality and hospitalisation: An observational study with social security

administrative records in Mexico. *Lancet regional health. Americas*, 6, 100115. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100115>

- Bertagnolio, S., Thwin, S. S., Silva, R., Nagarajan, S., Jassat, W., Fowler, R., Haniffa, R., Reveiz, L., Ford, N., Doherty, M., & Diaz, J. (2022). 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. *The lancet. HIV*, 9(7), e486–e495. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(22\)00097-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00097-2)
- Bhaskaran, K., Rentsch, C. T., MacKenna, B., Schultze, A., Mehrkar, A., Bates, C. J., Eggo, R. M., Morton, C. E., Bacon, S. C. J., Inglesby, P., Douglas, I. J., Walker, A. J., McDonald, H. I., Cockburn, J., Williamson, E. J., Evans, D., Forbes, H. J., Curtis, H. J., Hulme, W. J., Parry, J., & Goldacre, B. (2021). 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. *The lancet. HIV*, 8(1), e24–e32. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30305-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30305-2)
- Boulle, A., Davies, MA., Hussey, H., Ismail, M., Morden, E., & Vundle, Z. (2020) Risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19) death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Clinical Infectious Diseases* 73, e2005–e2015. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1198>
- Cabello, A., Zamarró, B., Nistal, S., Victor, V., Hernández, J., Prieto-Pérez, L., Carrillo, I., Álvarez, B., Fernández-Roblas, R., Hernández-Segurado, M. (2021). COVID-19 in people living with HIV: A multicenter case-series study. *International Journal of Infectious Diseases*, (102), 310–315. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.060>
- Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., Ma, K., Xu, D., Yu, H., Wang, H., Wang, T., Guo, W., Chen, J., Ding, C., Zhang, X., Huang, J., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 368, m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
- Cilloni, L., Fu, H., Vesga, J. F., Dowdy, D., Pretorius, C., Ahmedov, S., Nair, S. A., Mosneaga, A., Masini, E., Sahu, S., & Arinaminpathy, N. (2020). The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis. *EClinicalMedicine*, 28, 100603. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100603>
- Clark, A., Jit, M., Warren-Gash, C., Guthrie, B., Wang, H. H. X., Mercer, S. W., Sanderson, C., McKee, M., Troeger, C., Ong, K. L., Checchi, F., Perel, P., Joseph, S., Gibbs, H. P., Banerjee, A., Eggo, R. M., & Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group (2020). Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *The Lancet. Global health*, 8(8), e1003–e1017. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30264-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30264-3)
- Danser, A. H. J., Epstein, M., & Battle, D. (2020). Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 75(6), 1382–1385. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>
- Dryden, M., Mudara, C., Vika, C., Blumberg, L., Mayet, N., Cohen, C., Tempia, S., Parker, A., Nel, J., Perumal, R., Groome, M. J., Conradie, F., Ndjeka, N., Sigfrid, L., Merson, L., & Jassat, W. (2022). Post-COVID-19 condition 3 months after hospitalisation with SARS-CoV-2 in South Africa: a prospective cohort study. *The Lancet. Global health*, 10(9), e1247–e1256. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00286-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00286-8)
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., & China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Guo, W., Ming, F., & Dong, Y. (2020). A Survey for COVID-19 among HIV/AIDS Patients in Two Districts of Wuhan, China. Preprint research paper, *The Lancet*. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550029>
- Hadi, Y. B., Naqvi, S. F. Z., Kupec, J. T., & Sarwari, A. R. (2020). Characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with HIV: a multicentre research network study. *AIDS (London, England)*, 34(13), F3–F8. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002666>
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M., Lely, A., Navis, G. & van Goor, H. (2004) Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 203 (2), 631–7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Hatmi, Z.N. (2021) A Systematic Review of Systematic Reviews on the COVID-19 Pandemic. *SN Compr. Clin. Med.*, 3, 419–436. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00749-y>

- Heskin, J., Pallett, S. J. C., Mughal, N., Davies, G. W., Moore, L. S. P., Rayment, M., & Jones, R. (2022). Caution required with use of ritonavir-boosted PF-07321332 in COVID-19 management. *Lancet* (London, England), 399(10319), 21–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02657-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02657-X)
- Hogan, A. B., Jewell, B. L., Sherrard-Smith, E., Vesga, J. F., Watson, O. J., Whittaker, C., Hamlet, A., Smith, J. A., Winskill, P., Verity, R., Baguelin, M., Lees, J. A., Whittles, L. K., Ainslie, K. E. C., Bhatt, S., Boonyasiri, A., Brazeau, N. F., Cattarino, L., Cooper, L. V., Coupland, H., & Hallett, T. B. (2020). Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *The Lancet. Global health*, 8(9), e1132–e1141. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30288-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30288-6)
- Huang, J., Xie, N., Hu, X., Yan, H., Ding, J., & Liu, P. (2020). Epidemiological, virological and serological features of COVID-19 cases in people living with HIV in Wuhan City: A population-based cohort study. *Clinical Infectious Diseases* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1186>
- Izcovich, A., Ragusa, M. A., Tortosa, F., Marzio, M. A. L., Agnoletti, C., Bengolea, A., Ceirano, A., Espinosa, F., Saavedra, E., Sanguine, V., Tassara, A., Cid, C., Catalano, H. N., Agarwal, A., Foroutan, F., & Rada, G. (2022). Correction: Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PloS one*, 17(5), e0269291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269291>
- Jassat, W., Cohen, C., Tempia, S., Masha, M., Goldstein, S., Kufa, T., Murangandi, P., Savulescu, D., Walaza, S., Bam, J. L., Davies, M. A., Prozesky, H. W., Naude, J., Mnguni, A. T., Lawrence, C. A., Mathema, H. T., Zamparini, J., Black, J., Mehta, R., Parker, A., & DATCOV author group (2021). Risk factors for COVID-19-related in-hospital mortality in a high HIV and tuberculosis prevalence setting in South Africa: a cohort study. *The lancet. HIV*, 8(9), e554–e567. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00151-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00151-X)
- Johns Hopkins University. (2020). Coronavirus Resource Center 2020. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/> (Acceso agosto 2022).
- Wai, A. K., Chan, C. Y., Cheung, A. W., Wang, K., Chan, S. C., Lee, T. T., Luk, L. Y., Yip, E. T., Ho, J. W., Tsui, O. W., Cheung, K. W., Lee, S., Tong, C. K., Yamamoto, T., Rainer, T. H., & Wong, E. L. (2022). Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *The Lancet regional health. Western Pacific*, 30, 100602. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100602>
- Kinner, S. A., Young, J. T., Snow, K., Southalan, L., Lopez-Acuña, D., Ferreira-Borges, C., & O'Moore, É. (2020). Prisons and custodial settings are part of a comprehensive response to COVID-19. *The Lancet. Public health*, 5(4), e188–e189. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30058-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30058-X)
- Madhi, S. & Nel, J. (2021). Epidemiology of severe COVID-19 from South Africa. *The Lancet HIV*. 8(9), E524-E526. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00183-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00183-1)
- Maza-Arnedo, F., Paternina-Caicedo, A., Sosa, C. G., de Mucio, B., Rojas-Suarez, J., Say, L., Cresswell, J. A., de Francisco, L. A., Serruya, S., Lic, D. C. F. P., Urbina, L., Hilaire, E. S., Munayco, C. V., Gil, F., Rousselin, E., Contreras, L., Stefan, A., Becerra, A. V., Degraff, E., Espada, F., & Colomar, M. (2022). Maternal mortality linked to COVID-19 in Latin America: Results from a multi-country collaborative database of 447 deaths. *Lancet regional health. Americas*, 12, 100269. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100269>
- Migliori, G. B., Thong, P. M., Akkerman, O., Alffenaar, J. W., Álvarez-Navascués, F., Assao-Neino, M. M., Bernard, P. V., Biala, J. S., Blanc, F. X., Bogorodskaya, E. M., Borisov, S., Buonsenso, D., Calnan, M., Castellotti, P. F., Centis, R., Chakaya, J. M., Cho, J. G., Codecasa, L. R., D'Ambrosio, L., Denholm, J., & Goletti, D. (2020). Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January-April 2020. *Emerging infectious diseases*, 26(11), 2709–2712. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203163>
- Mndala, L., Monk, E. J. M., Phiri, D., Riches, J., Makuluni, R., Gadama, L., Kachale, F., Bilesi, R., Mbewe, M., Likaka, A., Chapuma, C., Kumwenda, M., Maseko, B., Ndamala, C., Kuyere, A., Munthali, L., Henrion, M. Y. R., Masesa, C., & Lissauer, D. (2022). Comparison of maternal and neonatal outcomes of COVID-19 before and after SARS-CoV-2 omicron emergence in maternity facilities in Malawi (MATSurvey): data from a national maternal surveillance platform. *The Lancet. Global health*, 10(11), e1623–e1631. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00359-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00359-X)
- Motta, I., Centis, R., D'Ambrosio, L., García-García, J. M., Goletti, D., Gualano, G., Lipani, F., Palmieri, F., Sánchez-Montalvá, A., Pontali, E., Sotgiu, G., Spanevello, A., Stochino, C., Taberner, E., Tadolini, M., van den Boom, M., Villa, S., Visca, D., & Migliori, G. B. (2020). Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*, 26(4), 233–240. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.002>

- Nomah, D. K., Reyes-Urueña, J., Díaz, Y., Moreno, S., Aceiton, J., Bruguera, A., Vivanco-Hidalgo, R. M., Llibre, J. M., Domingo, P., Falcó, V., Imaz, A., Cortés, C., Force, L., Letang, E., Vilaró, I., Casabona, J., Miro, J. M., & PISCIS study group (2021). Sociodemographic, clinical, and immunological factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe COVID-19 outcomes in people living with HIV: a retrospective cohort study. *The lancet. HIV*, 8(11), e701–e710. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00240-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00240-X)
- OPS. (2020). Tuberculosis y COVID-19: lo que el personal de salud y las autoridades deben saber detalles. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15759:tuberculosis-and-covid-19-what-health-workers-and-authorities-need-to-know&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0 (Acceso agosto 2022)
- Ozonoff, A., Schaeffer, J., Jayavelu, N. D., Milliren, C. E., Calfee, C. S., Cairns, C. B., Kraft, M., Baden, L. R., Shaw, A. C., Krammer, F., van Bakel, H., Esserman, D. A., Liu, S., Sesma, A. F., Simon, V., Hafner, D. A., Montgomery, R. R., Kleinstein, S. H., Levy, O., Bime, C., & IMPACC study group members (2022). Phenotypes of disease severity in a cohort of hospitalized COVID-19 patients: Results from the IMPACC study. *EBioMedicine*, 83, 104208. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104208>
- Petrone, L., Petruccioli, E., Vanini, V., Cuzzi, G., Gualano, G., Vittozzi, P., Nicastrì, E., Maffongelli, G., Grifoni, A., Sette, A., Ippolito, G., Migliori, G. B., Palmieri, F., & Goletti, D. (2021). Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2. *International journal of infectious diseases*, 113 Suppl 1, S82–S87. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.090>
- RECOVERY Collaborative Group. (2020). Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*, 396(10259), 1345–1352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
- RECOVERY Collaborative Group (2022). Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 400(10349), 359–368. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01109-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01109-6)
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, 5(7), 802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Song, W. M., Zhao, J. Y., Zhang, Q. Y., Liu, S. Q., Zhu, X. H., An, Q. Q., Xu, T. T., Li, S. J., Liu, J. Y., Tao, N. N., Liu, Y., Li, Y. F., & Li, H. C. (2021). COVID-19 and Tuberculosis Coinfection: An Overview of Case Reports/Case Series and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*, 8, 657006. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.657006>
- Sy, K. T. L., Haw, N. J. L., & Uy, J. (2020). Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infectious diseases (London, England)*, 52(12), 902–907. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1806353>
- Tadolini, M., Codecasa, L. R., García-García, J. M., Blanc, F. X., Borisov, S., Alffenaar, J. W., Andréjak, C., Bachez, P., Bart, P. A., Belilovski, E., Cardoso-Landivar, J., Centis, R., D'Ambrosio, L., Luiza De Souza-Galvão, M., Dominguez-Castellano, A., Dourmane, S., Fréchet Jachym, M., Froissart, A., Giacomet, V., Goletti, D., & Migliori, G. B. (2020). Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *The European respiratory journal*, 56(1), 2001398. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>
- Visca, D., Ong, C. W. M., Tiberi, S., Centis, R., D'Ambrosio, L., Chen, B., Mueller, J., Mueller, P., Duarte, R., Dalcolmo, M., Sotgiu, G., Migliori, G. B., & Goletti, D. (2021). Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*, 27(2), 151–165. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>
- Vizcarra, P., Pérez-Elías, M. J., Quereda, C., Moreno, A., Vivancos, M. J., Drona, F., Casado, J. L., & COVID-19 ID Team (2020). Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *The lancet. HIV*, 7(8), e554–e564. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30164-8)
- Wang, J., Xu, C., Wong, Y. K., He, Y., Adegnik, A. A., Kremsner, P. G., Agnandji, S. T., Sall, A. A., Liang, Z., Qiu, C., Liao, F. L., Jiang, T., Krishna, S., & Tu, Y. (2020). Preparedness is essential for malaria-endemic regions during the COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*, 395(10230), 1094–1096. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30561-4)
- WHO. (2021). *Global Tuberculosis Report 2021*. Geneva, WHO, 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240037021> (Acceso agosto 2022).
- Xu, X. W., Wu, X. X., Jiang, X. G., Xu, K. J., Ying, L. J., Ma, C. L., Li, S. B., Wang, H. Y., Zhang, S., Gao, H. N., Sheng, J. F., Cai, H. L., Qiu, Y. Q., & Li, L. J. (2020). Clinical findings in a group of patients infected with the

2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ (Clinical research ed.)*, 368, m606. <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>

- Xu, Z., Zhang, C. & Wang, FS. (2020). COVID-19 in people with HIV. *The Lancet HIV*, 7(8) E524-E526. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30163-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30163-6)
- Yang, X., Sun, J., Patel, R. C., Zhang, J., Guo, S., Zheng, Q., Olex, A. L., Olatosi, B., Weissman, S. B., Islam, J. Y., Chute, C. G., Haendel, M., Kirk, G. D., Li, X., & National COVID Cohort Collaborative Consortium (2021). Associations between HIV infection and clinical spectrum of COVID-19: a population level analysis based on US National COVID Cohort Collaborative (N3C) data. *The lancet. HIV*, 8(11), e690–e700. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00239-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00239-3)
- Yusuf, S., Joseph, P., Rangarajan, S., Islam, S., Mente, A., Hystad, P., Brauer, M., Kutty, V. R., Gupta, R., Wielgosz, A., AlHabib, K. F., Dans, A., Lopez-Jaramillo, P., Avezum, A., Lanas, F., Oguz, A., Kruger, I. M., Diaz, R., Yusoff, K., Mony, P., & Dagenais, G. (2020). Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10226), 795–808. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32008-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32008-2)