

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Respuesta inmune contra SARS-CoV-2 en personas con VIH convalecientes de COVID-19

Recibido: 15/7/22 Aceptado: 29/9/22

María Belén Vecchione*^{1,2}, Denise Giannone*^{1,2}, Alejandro Czernikier^{1,2}, Yésica Longueira^{1,2}, Gabriela Turk^{2,3}, Natalia Laufer^{2,3}, María Florencia Quiroga^{2,3}

RESUMEN

Desde principios de la pandemia de SARS-CoV-2 se ha debatido el curso de la enfermedad COVID-19 en personas con VIH. Por un lado, la inmunodeficiencia derivada de la infección por VIH y la mayor prevalencia de comorbilidades estarían asociadas al desarrollo de enfermedad grave. Por otro lado, la disfunción inmunológica podría evitar una respuesta inflamatoria exacerbada.

En este trabajo de revisión analizamos la evidencia disponible en cuanto a la relación entre la manifestación clínica de COVID-19 y la respuesta inmune humoral y celular contra SARS-CoV-2 en el contexto de la coinfección con VIH. La bibliografía sugiere que las personas con VIH que reciben tratamiento antirretroviral logran respuestas eficaces contra SARS-CoV-2, a pesar de presentar algunas de las funciones celulares alteradas. Esto sugiere un impacto significativo de la terapia antirretroviral, no solo en el control del VIH sino en potenciar la inmunidad para restringir otras infecciones.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, VIH, inmunidad humoral, respuesta celular, respuestas de anticuerpos.

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Paraguay 2155, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² CONICET – Universidad de Buenos Aires. Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS). Paraguay 2155, Piso 11, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Paraguay 2155, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Ambas autoras contribuyeron equitativamente.

Autora para correspondencia: María Florencia Quiroga. Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA INBIRS. Universidad de Buenos Aires - CONICET Paraguay 2155, Piso 11 - fquiroga@fmed.uba.ar

Fuentes de apoyo: Este trabajo fue financiado por la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación (Agencia I+D+i) de Argentina a través de un llamado extraordinario de financiamiento para mejorar la respuesta nacional al COVID-19 (Proyecto COVID N° 11, IP 285).

Introducción

La diseminación masiva del coronavirus de tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), agente etiológico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ha generado preocupación en todo el mundo. Desde el inicio de la pandemia se puso en debate la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad en las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta preocupación cobra más relevancia debido al gran número de infecciones por VIH a nivel mundial (1), lo que podría acarrear que exista un número significativo de personas seropositivas que se coinfecten con SARS-CoV-2. El curso natural de la infección por VIH resulta en una pérdida progresiva de linfocitos T CD4+, con una consecuente alteración en la respuesta inmune, que puede conducir al desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (2, 3). Debido al inmunocompromiso de estas personas y a la vulnerabilidad frente a diversos patógenos e infecciones oportunistas, podría esperarse un mayor riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2 y desarrollar formas severas de la enfermedad COVID-19. Sin embargo, la administración de terapia antirretroviral (TAR) con adherencia óptima es altamente efectiva para tratar la infección por VIH, ya que la supresión de la replicación viral es acompañada por una mejora del recuento de linfocitos T CD4+ y de la función inmune (2, 4). Así, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de las alteraciones que ocasiona el VIH sobre el curso de la infección por SARS-CoV-2 en personas que estén o no recibiendo TAR, incluyendo resultados generados previamente por nuestro grupo de investigación.

Desarrollo

Curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 en personas con VIH

En la literatura existen diversos estudios sobre el curso de la infección por SARS-CoV-2 en personas con VIH (PCV), pero sus hallazgos son controversiales. Algunas publicaciones indican que la presentación clínica y la resolución de COVID-19 son similares entre PCV con infección crónica controlada (recuento de CD4 > 200 células/ μ L y carga viral indetectable) y la población seronegativa (5–11). Por el contrario, otros reportes describen

que las PCV tienen un mayor riesgo de padecer manifestaciones graves en el curso de COVID-19 (12–16). En términos generales, las personas con inmunosupresión severa a causa de la infección por VIH y una carga viral alta tienen un riesgo aumentado de padecer complicaciones durante las infecciones virales y bacterianas (2, 3). Es más, los recuentos más bajos de células T CD4+ se correlacionaron con un mayor riesgo de complicaciones durante el curso de la infección por SARS-CoV-2 (9, 13, 17), aunque también otros autores han sugerido que el estado de inmunocompromiso no está asociado a un peor pronóstico de COVID-19 (17–25).

De la misma manera, la edad de la persona afectada parece ser determinante sobre la gravedad de las manifestaciones clínicas durante el curso de COVID-19. En general, las personas mayores de 60 años con comorbilidades tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad respiratoria grave que requiera hospitalización, mientras que la mayoría de los jóvenes y niños presentan cuadros leves o asintomáticos (26). Las comorbilidades subyacentes a la edad como diabetes, cardiopatías y obesidad, entre otras, condicionan la respuesta inmunitaria del huésped frente al SARS-CoV-2 y predisponen al desarrollo de una enfermedad grave por COVID-19 (27). En particular, las PCV experimentan un número mayor de manifestaciones asociadas con el envejecimiento prematuro (2), por lo que podría esperarse un peor pronóstico de COVID-19.

Nuestro grupo de trabajo ha realizado un estudio sobre parámetros de la respuesta inmune humoral y celular anti-SARS-CoV-2 en una cohorte de PCV convalecientes de COVID-19 con carga viral para VIH indetectable, comparando los hallazgos con individuos VIH negativos. Tanto las personas seronegativas como aquellas con VIH en TAR mostraron una frecuencia y variedad similar de síntomas (23), en coincidencia con reportes previos en los que la fiebre, la tos, la fatiga y la disnea fueron los más reiterados (11, 28–30). Los datos existentes en la literatura indican que las personas con VIH con recuentos conservados de células T CD4+ y viremia controlada no presentan una mayor gravedad de COVID-19, sino que la probabilidad de desarrollar un cuadro clínico severo aumenta con la edad y las comorbilidades preexistentes, al igual que en la población general (28–31). Los resultados aparentemente contradictorios encontrados en la literatura podrían atribuirse a diversos factores confundidores, tales como el estrato socioeconómico, el nivel educativo y la etnia, que podrían interferir en la posibilidad

de acceso al sistema de salud y en la predisposición a determinadas complicaciones, impactando de esta manera en los diferentes análisis (31-33).

Linfopenia e inflamación sistémica en el curso de COVID-19 e impacto de la infección por VIH en estos procesos

Es sabido que el daño al tejido pulmonar asociado a la infección por SARS-CoV-2 se produce en gran medida debido a una respuesta inmunitaria desregulada del huésped. La producción excesiva de citoquinas proinflamatorias tales como TNF- α , IL-6, IL-8 y CXCL10 puede conducir a la llamada "tormenta de citoquinas", con hiperpermeabilidad vascular, falla multiorgánica y muerte (34-36). Entre las diferentes poblaciones celulares que intervienen en el desarrollo de esta respuesta inflamatoria exacerbada se encontró que los macrófagos derivados de monocitos CD14+CD16+ productores de IL-6 se hallaban expandidos en pacientes con COVID-19 internados en terapia intensiva, en comparación con individuos que no requirieron hospitalización (36, 37). Enmarcándonos en la coinfección VIH/SARS-CoV-2, al estudiar dicha población celular en pacientes convalecientes de COVID-19 no observamos diferencias significativas entre individuos VIH positivos y VIH negativos, aunque se detectaron porcentajes aumentados de monocitos clásicos CD14++CD16- en personas con VIH (38). Estos hallazgos reflejan diferencias en la distribución dentro de este compartimento celular, aunque aún no está dilucidado el significado del aumento de monocitos clásicos en circulación periférica y su papel en el sostenimiento de una respuesta inflamatoria.

Como se mencionó previamente, la fase aguda de la infección por VIH se caracteriza por una disminución importante del recuento de células T CD4+, que puede persistir durante la fase crónica si no se instaura el TAR (2). Estos linfocitos tienen un rol importante en el desencadenamiento de la respuesta inmune humoral y celular, ya que interactúan con células B y T CD8+ (39). Una colaboración deficiente por parte de los linfocitos T CD4+ podría retardar la eliminación de SARS-CoV-2 en personas con VIH, conduciendo a la sobreestimulación celular y a la consecuente "tormenta de citoquinas", promoviendo la progresión de la enfermedad. Sin embargo, las células T CD4+ participan tanto del proceso inflamatorio (ej. Th1, Th17) como del mecanismo de regulación de la inmunidad innata (células T regulatorias), por lo que su depleción debido a la infección por VIH podría causar tanto una disminución como un incremento en

la secreción de dichas citoquinas en respuesta a un segundo patógeno (es decir, frente a la infección por SARS-CoV-2) (18, 27).

En el transcurso de la infección crónica por VIH diversos factores solubles desempeñan un papel importante en la activación inmunitaria inducida por el virus, entre ellos las citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, ciertas quemoquinas como CXCL10, así como los interferones del tipo I (IFN- α) y II (IFN- γ) (40-42). Estos mediadores también se producen durante la infección aguda por SARS-CoV-2 en personas VIH negativas, y aumentan en plasma de forma rápida pero transitoria, aunque algunos de ellos se mantienen en niveles elevados durante la etapa de convalecencia (21, 43, 44). Sin embargo, ha sido propuesto por otros autores que la inflamación crónica que surge como consecuencia de la infección por VIH (2, 45) podría estar relacionada con el desarrollo de síntomas prolongados de COVID-19 (15).

Un trabajo retrospectivo analizó muestras provenientes de PCV bajo TAR durante la etapa aguda de COVID-19. De esta manera, se encontraron niveles más altos de marcadores de activación inmunitaria e inflamación en los individuos que fallecieron a causa de la infección por SARS-CoV-2, comparado con aquellos que se recuperaron de COVID-19 (15). Esto sugiere que la infección por VIH podría predisponer a los individuos a cursar manifestaciones graves de COVID-19, con un riesgo aumentado en aquellos individuos con marcadores elevados de inflamación y desregulación inmunitaria. No obstante, en una cohorte de estudio que se encontraba en TAR, nosotros observamos que PCV convalecientes de COVID-19 presentaron niveles sistémicos significativamente disminuidos de IL-8, IFN- γ , TNF- α , IL-17A e IL-6 en comparación con los individuos VIH negativos, lo que sugiere una respuesta proinflamatoria reducida tanto en el compartimento monocito/macrófago como en la población de linfocitos T (23). Por último, en dicha cohorte detectamos niveles más altos de CXCL10 en personas con infección por VIH. Hipotetizamos que el incremento en esta quemoquina podría deberse a un desbalance previo al desarrollo de COVID-19, originado en la infección preexistente por VIH (46).

En conclusión, aunque no se ha esclarecido aún si la coinfección con SARS-CoV-2 exagera las vías inflamatorias en PCV, nuestros hallazgos señalan el desarrollo de una respuesta de citoquinas con un menor perfil proinflamatorio en individuos recibiendo TAR, lo que podría prevenir

la aparición de formas graves de COVID-19. Esta hipótesis también se ha postulado en el caso de personas bajo inmunosupresión farmacológica para el tratamiento de otras patologías (18).

Producción de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en el contexto de la infección por VIH-1

La infección por SARS-CoV-2 gatilla la generación de una respuesta inmune coordinada que involucra tanto la producción de anticuerpos neutralizantes como el desarrollo de la inmunidad celular. En las personas con VIH, la frecuencia y funcionalidad de poblaciones celulares responsables de generar las respuestas de anticuerpos, como los linfocitos B y T cooperadores foliculares (Tfh, por sus siglas en inglés), se encuentran alterados (47-49). Por esta razón, algunos autores han hipotetizado que la respuesta serológica a la infección natural por SARS-CoV-2 podría estar atenuada en las PCV. En esta línea, ciertos reportes informaron que los títulos de anticuerpos neutralizantes y las concentraciones de IgG específicos para SARS-CoV-2 se encontraban más bajos en PCV en comparación con individuos VIH negativos (12). Sin embargo, en otros trabajos se ha encontrado que la tasa de seroconversión luego de la infección natural por SARS-CoV-2, la concentración y la duración de anticuerpos en suero son similares (23, 28, 50).

En consonancia con estos hallazgos, nuestro grupo ha descrito que en PCV en TAR recuperados de COVID-19, la proporción de linfocitos B y la magnitud de la secreción de anticuerpos IgG totales y neutralizantes anti-SARS-CoV-2 fue similar a la observada en individuos VIH negativos, aunque mostraban una menor frecuencia de células productoras de anticuerpos (23).

Por otro lado, se ha descrito que durante la infección por VIH, las células Tfh se encuentran expandidas y exhiben un estado disfuncional que, en muchos casos, persiste incluso después de un tratamiento antirretroviral exitoso (48, 51). Esta población celular de linfocitos T que expresa CD4 y CXCR5 colabora con las células B para la producción de anticuerpos (52). Resultados de nuestro grupo de trabajo indican que las PCV convalecientes de COVID-19 presentaban mayores porcentajes de células Tfh con respecto a individuos VIH negativos. Sin embargo, la proporción del subconjunto que expresa el marcador CXCR3, previamente asociado al desarrollo de una

respuesta protectora de anticuerpos en otras infecciones virales (52–54) y probablemente relevante en la infección por SARS-CoV-2, fue similar entre ambos grupos (23).

Apoyando esta teoría, otros autores han reportado que la frecuencia de células Tfh CXCR3+ se correlaciona de manera directa con los títulos de anticuerpos neutralizantes en individuos convalecientes de COVID-19 (55). Sin embargo, en la cohorte de personas VIH positivas reclutadas por nuestro grupo de trabajo, no observamos esta correlación positiva. En este contexto, hipotetizamos que las diferencias en la frecuencia de Tfh circulantes podría ser un rasgo preexistente debido a la infección crónica por VIH, tal como fue reportado por otros autores (48, 51). Nuestras observaciones, junto a otras publicaciones, sugieren que las personas VIH positivas bajo TAR pueden montar respuestas humorales eficientes contra patógenos nuevos, a pesar de exhibir un fenotipo y funcionalidad alterado en ciertas poblaciones celulares que participan de la producción de anticuerpos.

Inmunidad celular durante la convalecencia de COVID-19 en PCV: fenotipo de poblaciones linfocitarias involucradas en la respuesta inmune a SARS-CoV-2

Una de las características de la infección por VIH es la activación inmunitaria crónica, junto con la aparición de células T y B específicas que muestran signos de agotamiento o senescencia (56). Por ello, se ha propuesto que la activación y agotamiento de estas poblaciones celulares podría demorar la eliminación de SARS-CoV-2 y promover la progresión de la enfermedad a formas graves (2, 39, 57).

Nuestro grupo ha reportado que PCV convalecientes de COVID-19 exhiben mayores proporciones de células T CD4+ que exhibían y expresaban el marcador PD-1, comparado con la población VIH seronegativa (38). Esta misma observación fue reportada por otros autores (21). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre individuos VIH positivos y VIH negativos en cuanto a la frecuencia de linfocitos T CD4+ que expresaban CD57 (otro marcador utilizado para identificar a las células con signos de agotamiento), en la coexpresión de PD-1/CD57, ni en los marcadores de activación HLA-DR y CD38 (38). Estos resultados podrían interpretarse como rasgos de una activación celular prolongada y sostenida de esta

subpoblación linfocitaria en convalecientes de COVID-19, debido a la infección por el VIH, como se encuentra ampliamente descrito en la literatura (40, 45).

Por otro lado, se ha reportado que en los casos graves de COVID-19 se observa una disminución de las células T CD4+ de memoria (CD45RO+) (58) y un aumento en la subpoblación proinflamatoria Th17 (CD4+CCR6+) circulantes durante la fase aguda, (59) sugiriendo entonces que estas variaciones en las subpoblaciones linfocitarias podrían estar asociadas a la patogenia durante la infección por SARS-CoV-2.

En nuestra cohorte de PCV convalecientes de COVID-19 encontramos un aumento significativo de las células de memoria central (CD4+CD27+CD45RA-CD62L+) y de linfocitos con fenotipo Th1 (CD4+CXCR3+), en comparación con los individuos VIH negativos. Ambos grupos presentaron proporciones similares de las subpoblaciones Th17 y Th1* (CD4+CCR6+CXCR3+, una subpoblación de linfocitos Th1 con capacidad de secretar IL-17, expandida en la tuberculosis humana) (38, 60). En otro trabajo se reportó una disminución de células T CD4+ vírgenes en la fase de convalecencia de COVID-19 en PCV, cuando se compara con una cohorte VIH negativa (5). Previamente se informó que en PCV la activación crónica altera la distribución de células memoria/efectora debido a una disminución de células vírgenes por apoptosis o diferenciación hacia un fenotipo de memoria (49). Estas observaciones evidencian que la infección por VIH tendría un impacto tanto sobre la respuesta de memoria contra el SARS-CoV-2 como en el fenotipo de linfocitos T helper (Th) en pacientes convalecientes de COVID-19. Asimismo, se ha sugerido que la escasa disponibilidad de células T CD4+ vírgenes podría influir en el alcance y/o magnitud de la respuesta de las células T a la infección por SARS-CoV-2 (50). Apoyando esta hipótesis, datos recientemente publicados han demostrado un vínculo entre las células T CD4+ vírgenes, la edad y la gravedad de la enfermedad de COVID-19 en personas mayores (61). Aún queda por dilucidar si estos cambios en el compartimento de las células T CD4+ podrían exacerbar el resultado clínico de COVID-19.

Durante la infección por VIH se observa una disfuncionalidad de linfocitos T CD8+ y células asesinas naturales (*natural killer*, NK), lo que repercute en sus funciones citotóxicas y en la producción de citoquinas, afectando la inmunidad antiviral (62, 63). La desregulación de las células NK además involucra un incremento en la renova-

ción celular, activación y diferenciación de esta población (64). En particular, un reporte informa una mayor frecuencia de receptores de activación en células NK de PCV que presentaban inmunocompromiso más severo durante la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2 (10). Conjuntamente, las células NK activadas podrían promover el reclutamiento y la activación de macrófagos con perfil inflamatorio a través de la producción de GM-CSF, TNF- α e IFN- γ (36), por lo que un fenotipo de hiperactividad podría desempeñar un papel deletéreo en la lesión pulmonar durante la infección por SARS-CoV-2.

Por otra parte, el recuento de células T CD8+ periféricas se encuentra incrementado durante la infección por VIH no tratada y, en menor grado, en individuos con TAR. De hecho, una proporción mayor de células T CD8+ por sobre los niveles de linfocitos T CD4+ (menor relación CD4/CD8) es considerado un indicador de mal pronóstico (2). Estas observaciones, sumado al hecho de que aproximadamente un 80% de los pacientes que cursaron infección aguda por SARS-CoV-2 presentaron linfopenia (65, 66), reafirman la asociación de la supresión/disfunción inmune causados por el VIH con un curso clínico de COVID-19 desfavorable (36, 49, 57). Por el contrario, aquellos pacientes que cursaron la enfermedad de forma más leve mostraron un recuento elevado de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos de SARS-CoV-2, demostrando la importancia del balance de estas poblaciones en la presentación clínica de la enfermedad (61).

En nuestro reporte, así como en otros informes, se ha observado que la infección por VIH durante el curso de COVID-19 parece inducir en células NK y linfocitos T CD8+ un marcado estado de activación (10, 13, 38, 67). No obstante, a pesar de que nosotros detectamos un incremento en la expresión de PD-1 en células NK en el grupo de PCV convalecientes de COVID-19 comparado con dadores VIH negativos (38), otros autores no observaron diferencias en el perfil de agotamiento/senescencia asociados a la progresión de COVID-19 en PCV (44, 68). Nuestros datos sugieren, entonces, que la activación de estas poblaciones celulares, cuyas funciones son esenciales en la respuesta antiviral, podría compensar las alteraciones en la inmunidad adaptativa derivadas de la infección crónica por VIH, de manera tal de sostener una respuesta efectiva contra SARS-CoV-2.

Inmunidad celular durante la convalecencia de

COVID-19 en PCV: análisis de la respuesta celular de memoria contra SARS-CoV-2

Conjuntamente con una adecuada producción de anticuerpos, una respuesta robusta mediada por células T es importante para un control eficiente de SARS-CoV-2. De acuerdo con la literatura publicada, existen respuestas de magnitud variable en la producción de IFN- γ *in vitro* evaluada mediante ensayos de ELISPOT frente a antígenos de SARS-CoV-2 en la mayoría de los donantes VIH positivos y negativos, remarcando el hecho de la existencia de una respuesta inmune celular mensurable en todos los individuos estudiados, independientemente de su status serológico para SARS-CoV-2 (38, 50). Nosotros observamos que la respuesta contra las proteínas Spike (S), Nucleocápside (N) y el dominio RBD de la proteína S se encuentra disminuida en personas con VIH. Sin embargo, no se observaron discrepancias en el número de células productoras de IFN- γ cuando se estimularon células mononucleares de PCV con diferentes conjuntos de péptidos de SARS-CoV-2, en comparación con los resultados observados en donantes VIH negativos (38).

Otros autores han observado una correlación positiva entre la magnitud de la respuesta de las células T en personas con VIH y los valores de la proporción CD4/CD8, lo que podría indicar que una reconstitución inmune incompleta luego del TAR generaría respuestas de memoria celulares subóptimas (50). La bibliografía analizada, conjuntamente con los datos generados por nuestro grupo de trabajo, sugieren que sería posible alcanzar una inmunidad celular eficiente contra el SARS-CoV-2, incluso en un entorno de inmunocompromiso derivado de la infección por VIH acompañado de TAR.

Conclusiones

Los datos disponibles hasta el momento indican que la infección por VIH en personas bajo tratamiento antirretroviral no implicaría un mayor riesgo de gravedad de COVID-19. Sin embargo, una viremia no controlada, los recuentos bajos de células T CD4+ (<200 células/ μ L) y las comorbilidades asociadas con el VIH se corresponden con peores resultados clínicos en el curso de la infección por SARS-CoV-2.

Estos datos señalan la importancia del tratamiento antirretroviral no solo en el control del VIH sino para potenciar la inmunidad con la consiguiente mejora en la capacidad

de restringir nuevas infecciones. De todas maneras, se requieren más estudios para comprender cómo las alteraciones relacionadas con el VIH influyen en la inmunidad luego de cursar COVID-19, y cómo se verá afectada la respuesta inmune frente a la vacunación en las PCV. Globalmente, los hallazgos reportados en el contexto de la infección por VIH podrían sugerir una inmunidad celular y humoral alternativa al SARS-CoV-2, en lugar de una respuesta desregulada. Asimismo, nuestras observaciones aportan herramientas para el diseño de estrategias vacunales personalizadas en las PCV, para así lograr una inmunidad anti-SARS-CoV-2 protectora a largo plazo.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro sincero agradecimiento a los donantes de la colección COVID-19 del Biobanco de Enfermedades Infecciosas (BBEI) que participaron de nuestro estudio de la respuesta inmune contra SARS-CoV-2 en PCV, a Melina Salvatori y Sabrina Azzolina por el procesamiento de las muestras, al Dr. Horacio Salomón por el apoyo continuo y a la Dra. Silvia Balinotti del Hospital "Prof. Dr. Luis Güemes" por su colaboración.

Referencias

- World Health Organisation (2021) Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021
- Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S (2015) HIV infection. *Nat Rev Dis Prim* 1:15035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
- Vaillant AAJ, Gulick PG (2021) HIV Disease Current Practice.
- McCune JM (2001) The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* 410:974–979. <https://doi.org/10.1038/35073648>
- Byrd KM, Beckwith CG, Garland JM, et al (2020) SARS-CoV-2 and HIV coinfection: clinical experience from Rhode Island, United States. *J Int AIDS Soc* 23:. <https://doi.org/10.1002/jia2.25573>
- Cooper T, Woodward B, Alom S, Harky A (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. *HIV Med* 21:567–577. <https://doi.org/10.1111/hiv.12911>
- Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zervou FN, et al (2020) Outcomes Among HIV-Positive Patients Hospitalized With COVID-19. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 85:6–10. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002423>
- Venturas J, Zamparini J, Shaddock E, et al (2021) Comparison of outcomes in HIV-positive and HIV-negative patients with COVID-19. *J Infect* 83:217–227. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.020>
- Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, et al (2020) Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV* 7:e554–e564. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30164-8)
- Mondi A, Cimini E, Colavita F, et al (2021) COVID-19 in people living with HIV: Clinical implications of dynamics of the immune response to SARS-CoV-2. *J Med Virol* 93:1796–1804. <https://doi.org/10.1002/jmv.26556>
- Stoeckle K, Johnston CD, Jannat-Khah DP, et al (2020) COVID-19 in Hospitalized Adults With HIV. *Open Forum Infect Dis* 7:1–7. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa327>
- Spinelli MA, Lynch KL, Yun C, et al (2021) SARS-CoV-2 seroprevalence, and IgG concentration and pseudovirus neutralising antibody titres after infection, compared by HIV status: a matched case-control observational study. *Lancet HIV* 8:e334–e341. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00072-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00072-2)
- Karim F, Gazy I, Cele S, et al (2021) HIV status alters disease severity and immune cell responses in Beta variant SARS-CoV-2 infection wave. *Elife* 10:1–19. <https://doi.org/10.7554/eLife.67397>
- Mellor MM, Bast AC, Jones NR, et al (2021) Risk of adverse coronavirus disease 2019 outcomes for people living with HIV. *AIDS* 35:F1–F10. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002836>
- Ho H, Peluso MJ, Margus C, et al (2021) Clinical Outcomes and Immunologic Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in People With Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Dis* 223:403–408. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa380>
- Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, et al (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. *Lancet HIV* 8:e24–e32. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30305-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30305-2)
- Nomah DK, Reyes-Urueña J, Díaz Y, et al (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. *Lancet HIV* 8:e701–e710. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00240-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00240-X)
- Minotti C, Tirelli F, Barbieri E, et al (2020) How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect* 81:e61–e66. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.026>
- Kanwugu ON, Adadi P (2021) HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective. *J Med Virol* 93:726–732. <https://doi.org/10.1002/jmv.26321>
- Maggiolo F, Zoboli F, Arosio M, et al (2021) SARS-CoV-2 infection in persons living with HIV: A single center prospective cohort. *J Med Virol* 93:1145–1149. <https://doi.org/10.1002/jmv.26352>
- Sharov KS (2021) HIV/SARS-CoV-2 co-infection: T cell profile, cytokine dynamics and role of exhausted lymphocytes. *Int J Infect Dis* 102:163–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.049>
- Hoffmann C, Casado JL, Härter G, et al (2021) Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med* 22:372–378. <https://doi.org/10.1111/hiv.13037>
- Giannone D, Vecchione MB, Czernikier A, et al (2022) SARS-CoV-2 humoral and cellular immune responses in COVID-19 convalescent individuals with HIV. *J Infect* 1:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.05.026>

24. Venturas J, Zamparini J, Shaddock E, et al (2021) Comparison of outcomes in HIV-positive and HIV-negative patients with COVID-19. *J Infect* 83:217–227. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.020>
25. SeyedAlinaghi S, Karimi A, MohsseniPour M, et al (2021) The clinical outcomes of COVID-19 in HIV-positive patients: A systematic review of current evidence. *Immunity, Inflamm Dis* 9:1160–1185. <https://doi.org/10.1002/iid3.497>
26. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L (2021) Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19:141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
27. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al (2020) COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:782–792. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
28. Ambrosioni J, Blanco JL, Reyes-Urueña JM, et al (2021) Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV. *Lancet HIV* 8:e294–e305. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00070-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00070-9)
29. Lee KW, Yap SF, Ngeow YF, Lye MS (2021) COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 18:3554. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073554>
30. Massarvva T (2021) Clinical outcomes of COVID-19 amongst HIV patients: a systematic literature review. *Epidemiol Health* 43:e2021036. <https://doi.org/10.4178/epih.e2021036>
31. del Amo J, Polo R, Moreno S, et al (2022) SARS-CoV-2 infection and coronavirus disease 2019 severity in persons with HIV on antiretroviral treatment. *AIDS* 36:161–168. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003132>
32. Waters LJ, Pozniak AL (2021) COVID-19 death in people with HIV: interpret cautiously. *Lancet HIV* 8:e2–e3. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30332-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30332-5)
33. Lee MJ, Snell LB, Douthwaite ST, et al (2022) Clinical outcomes of patients with and without HIV hospitalized with COVID-19 in England during the early stages of the pandemic: a matched retrospective multi-centre analysis (RECEDE-C19 study). *HIV Med* 23:121–133. <https://doi.org/10.1111/hiv.13174>
34. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395:1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
35. Liu Z, Long W, Tu M, et al (2020) Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect* 81:318–356. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.054>
36. Merad M, Martin JC (2020) Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 20:355–362. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
37. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al (2020) Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 7:998–1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
38. Giannone D, Vecchione MB, Czernikier A, et al (2022) SARS-CoV-2 humoral and cellular immune responses in COVID-19 convalescent individuals with HIV. Prepr (Version 1) available Res Sq. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1229520/v1>
39. Gatechompol S, Avihingsanon A, Puthcharoen O, et al (2021) COVID-19 and HIV infection co-pandemics and their impact: a review of the literature. *AIDS Res Ther* 18:28. <https://doi.org/10.1186/s12981-021-00335-1>
40. Moir S, Chun TW, Fauci AS (2011) Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 6:223–248. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130254>
41. Li Q, Estes JD, Schlievert PM, et al (2009) Glycerol monolaurate prevents mucosal SIV transmission. *Nature* 458:1034–1038. <https://doi.org/10.1038/nature07831>
42. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al (2006) Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 12:1365–1371. <https://doi.org/10.1038/nm1511>
43. Zhou F (2020) Clinical Course And Risk Factors For Mortality Of Adult In Patients With COVID-19 In Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *J Med Study Res* 3:01–02. <https://doi.org/10.24966/MSR-5657/100015>
44. Li M, Guo W, Dong Y, et al (2020) Elevated Exhaustion Levels of NK and CD8+ T Cells as Indicators for Progression and Prognosis of COVID-19 Disease. *Front Immunol* 11:1–10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.580237>
45. Paiardini M, Müller-Trutwin M (2013) HIV-associated chronic immune activation. *Immunol Rev* 254:78–101. <https://doi.org/10.1111/imr.12079>
46. Lei J, Yin X, Shang H, Jiang Y (2019) IP-10 is highly involved in HIV infection. *Cytokine* 115:97–103. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.11.018>

47. Moir S, Fauci AS (2017) B-cell responses to HIV infection. *Immunol Rev* 275:33–48. <https://doi.org/10.1111/imr.12502>
48. Lindqvist M, van Lunzen J, Soghoian DZ, et al (2012) Expansion of HIV-specific T follicular helper cells in chronic HIV infection. *J Clin Invest* 122:3271–3280. <https://doi.org/10.1172/JCI64314>
49. Peng X, Ouyang J, Isnard S, et al (2020) Sharing CD4+ T Cell Loss: When COVID-19 and HIV Collide on Immune System. *Front Immunol* 11:1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596631>
50. Alrubayyi A, Gea-Mallorquí E, Touizer E, et al (2021) Characterization of humoral and SARS-CoV-2 specific T cell responses in people living with HIV. *Nat Commun* 12:5839. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26137-7>
51. Phetsouphanh C, Xu Y, Zaunders J (2015) CD4 T Cells Mediate Both Positive and Negative Regulation of the Immune Response to HIV Infection: Complex Role of T Follicular Helper Cells and Regulatory T Cells in Pathogenesis. *Front Immunol* 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00681>
52. Zhang J, Liu W, Wen B, et al (2019) Circulating CXCR3+ Tfh cells positively correlate with neutralizing antibody responses in HCV-infected patients. *Sci Rep* 9:10090. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46533-w>
53. Bentebibel S-E, Lopez S, Obermoser G, et al (2013) Induction of ICOS + CXCR3 + CXCR5 + T H Cells Correlates with Antibody Responses to Influenza Vaccination. *Sci Transl Med* 5:1–11. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005191>
54. Martin-Gayo E, Cronin J, Hickman T, et al (2017) Circulating CXCR5+CXCR3+PD-1^{lo} Tfh-like cells in HIV-1 controllers with neutralizing antibody breadth. *JCI Insight* 2. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89574>
55. Zhang J, Wu Q, Liu Z, et al (2021) Spike-specific circulating T follicular helper cell and cross-neutralizing antibody responses in COVID-19-convalescent individuals. *Nat Microbiol* 6:51–58. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00824-5>
56. Moir S, Fauci AS (2009) B cells in HIV infection and disease. *Nat Rev Immunol* 9:235–245. <https://doi.org/10.1038/nri2524>
57. González-Domenech CM, Pérez-Hernández I, Gómez-Ayerbe C, et al (2021) A Pandemic within Other Pandemics. When a Multiple Infection of a Host Occurs: SARS-CoV-2, HIV and Mycobacterium tuberculosis. *Viruses* 13:931. <https://doi.org/10.3390/v13050931>
58. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al (2020) Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 75:1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
59. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al (2020) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 8:420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
60. Sallusto F (2016) Heterogeneity of Human CD4 + T Cells Against Microbes. *Annu Rev Immunol* 34:317–334. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112056>
61. Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, et al (2020) Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell* 183:996–1012.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
62. Perdomo-Celis F, Taborda NA, Rugeles MT (2019) CD8+ T-Cell Response to HIV Infection in the Era of Antiretroviral Therapy. *Front Immunol* 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01896>
63. Mikulak J, Oriolo F, Zaghi E, et al (2017) Natural killer cells in HIV-1 infection and therapy. *AIDS* 31:2317–2330. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001645>
64. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, et al (2010) The immune response during acute HIV-1 infection: Clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol* 10:11–23. <https://doi.org/10.1038/nri2674>
65. Wang D, Hu B, Hu C, et al (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc* 323:1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
66. Zhou Y, Zhang Z, Tian J, Xiong S (2020) Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. *Ann Cardiothorac Surg* 9:428–436. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.03.26>
67. Mondini A, Cimini E, Colavita F, et al (2021) COVID-19 in people living with HIV: Clinical implications of dynamics of the immune response to SARS-CoV-2. *J Med Virol* 93:1796–1804. <https://doi.org/10.1002/jmv.26556>
68. Ghasemzadeh M, Ghasemzadeh A, Hosseini E (2022) Exhausted NK cells and cytokine storms in COVID-19: Whether NK cell therapy could be a therapeutic choice. *Hum Immunol* 83:86–98. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.09.004>

SARS-CoV-2 immunity in PWH

Since the beginning of SARS-CoV-2 pandemic, the course of COVID-19 in people with HIV has been debated. On the one hand, the immunodeficiency derived from HIV infection and the higher prevalence of comorbidities would be associated with severe disease. On the other hand, due to its immunological dysfunction, an exacerbated inflammatory response might be avoided.

In this review, we analyzed the evidence regarding the clinical manifestation of COVID-19 and the humoral and cellular immune response against SARS-CoV-2 during HIV coinfection. The literature suggests that people with HIV on antiretroviral treatment achieved effective responses against SARS-CoV-2, despite having altered cell functions. This indicates a remarkable impact of antiretroviral therapy, not only in controlling HIV but also in boosting immunity to restrict other infections.

Keywords: HIV/SARS-CoV-2 coinfection, COVID-19, SARS-CoV-2, HIV, humoral immunity, cellular responses, antibody responses.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>