

# Inmunodeficiencias en contexto de infección por SARS-CoV-2

Nicolás Faúndes G.<sup>(1)</sup>, Karen Genskowsky V.<sup>(2)</sup>, Valeria Palma P.<sup>(1)</sup>

*<sup>(1)</sup>Sección de Inmunología, Alergias y VIH, Departamento de Medicina, HCUCH*

*<sup>(2)</sup>Estudiante de Medicina, Universidad de Valparaíso*

## SUMMARY

SARS-CoV-2 infection in the people has been characterized by great variability in the clinical manifestations, ranging from an asymptomatic infection in some individuals to a fatal disease in others. Recently, the importance of human genetics in determining clinical response has been highlighted. Within this context there are patients who don't become infected despite viral exposure and others who, being young without comorbidities, develop a severe disease. On the other hand, it's under constant investigation whether the presence of a concomitant primary or secondary immunodeficiency determines a different clinical course.

## INTRODUCCIÓN

Ha sido ampliamente descrito que existe una gran variabilidad individual en las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2, pudiendo ir desde una infección asintomática hasta una enfermedad letal. La letalidad de esta infección aumenta de manera constante con cada década de vida después de los 50 años y en función del género y comorbilidades preexistentes, las que contribuyen a un curso más severo de la enfermedad<sup>(1-3)</sup>.

Estudios recientes han destacado la importancia de la genética humana en la determinación de la respuesta clínica a distintas enfermedades infecciosas. Dentro de este contexto se puede evidenciar individuos que no se infectan a pesar de la exposición viral y, por otra parte, aquéllos que siendo jóvenes sin comorbilidades desarrollan una enfermedad que amenaza su vida<sup>(1)</sup>.

## **PACIENTES SIN DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIA QUE CURSAN CON COVID-19 GRAVE**

El término “casos graves idiopáticos” hace referencia a aquellos individuos que son jóvenes, no presentan comorbilidades conocidas asociadas y que cursan con cuadro clínico de mayor severidad. Se ha estimado que alrededor del 5% de todos los casos graves corresponderían a adultos menores de 50 años previamente sanos<sup>(2)</sup>.

Se han planteado diversas hipótesis que intentan explicar esta condición:

- **Carga viral y virulencia:** esta hipótesis plantea que los pacientes pueden ser infectados con mayores cantidades de virus o una cepa más virulenta del SARS-CoV-2; sin embargo, se ha desestimado el rol de una mayor virulencia dado que de existir, daría lugar a grupos de gravedad entre contactos cercanos. Por su parte, la carga viral inicial más alta tendría un rol mayor, donde los niveles más altos de inóculo generalmente se asociarían con una enfermedad más grave<sup>(2)</sup>.
- **Condiciones ambientales:** la presencia o ausencia de un elemento en el aire inhalado pueden agravar la infección. Se ha destacado la importancia de la contaminación global; no obstante, existe heterogeneidad clínica tanto en áreas contaminadas como no contaminadas<sup>(2)</sup>.
- **Cambios somáticos:** hace referencia a la influencia de distintos factores genéticos y epigenéticos, como también la historia de infecciones previas y el rol del sistema inmune<sup>(2)</sup>.
- **Predisposición monogénica:** se ha podido identificar una serie de errores innatos de la inmunidad (EII) monogénicos que subyacen a enfermedades infecciosas potencialmente mortales en individuos previamente sanos.

La inmunopatología de la enfermedad puede implicar un deterioro de los mecanismos inmunitarios específicos a un agente infeccioso o varios microorganismos diferentes<sup>(2)</sup>.

## **PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIA QUE CURSAN CON COVID-19 GRAVE**

### **Errores innatos de la inmunidad (EII) y Covid-19**

Existe incertidumbre sobre el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en personas con EII. Los que padecen esta condición son una población en riesgo teórico de desarrollar enfermedad grave por Covid-19; no obstante, existen pocos estudios y de baja calidad de evidencia como para establecer conclusiones definitivas al respecto. Por su parte, algunos autores han reportado que la infección por SARS-CoV-2 puede no haber tenido un gran impacto en estos pacientes<sup>(3,4)</sup>.

Se ha establecido que la heterogeneidad genética es un factor esencial que contribuye a la susceptibilidad interindividual en el desarrollo de una condición de mayor gravedad. Han sido descrito más de 430 EII monogénicas y se ha informado que sólo algunas de ellas confieren una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2<sup>(1,3)</sup>.

Cualquier variante genética que dé como resultado una respuesta inmune desregulada o exagerada puede contribuir a la inmunopatología que conduce a manifestaciones clínicas potencialmente mortales. Diversos genes pueden estar involucrados en mecanismos de desregulación inmunológica, autoinflamación o autoinmunidad, lo que podría implicar una ganancia de función o la pérdida de inhibición de varios genes<sup>(4-6)</sup>.

Un extenso estudio que incluyó 94 pacientes con EII dio cuenta de que los factores de riesgo aso-

ciados a Covid-19 grave en estos pacientes fueron muy similares a los de la población general. Esto da cuenta de que quizás el estado de inmunosupresión inherente de los pacientes estudiados pudo no haber sido un factor de riesgo predominante para el Covid-19 grave<sup>(3)</sup>.

En el contexto de la evidencia actual, pareciera que existe una redundancia del sistema inmunológico para la defensa del huésped contra la infección por SARS-CoV-2. Es decir, ciertos componentes de la inmunidad adaptativa no parecen ser esenciales para controlar la infección por SARS-CoV-2, sino que más bien estas inmunodeficiencias adaptativas pueden incluso contribuir a un curso más leve al reducir las secuelas inmunomediadas<sup>(3)</sup>.

### **INMUNODEFICIENCIAS QUE COMPROMETEN AL SISTEMA INMUNE INNATO Y SARS-COV-2**

#### **Interferón del tipo I (IFN)**

Se ha propuesto que la producción deficiente de IFN tipo I puede mermar la respuesta inmune innata durante la infección temprana por SARS-CoV-2, dando lugar a un curso más severo de la enfermedad. Es decir, diversos datos resaltan la importancia de mantener la vía de IFN tipo I intacta para lograr una respuesta inmune efectiva contra el SARS-CoV-2<sup>(6-10)</sup>.

En este contexto, se puede concluir que cualquier mutación genética que altere algún componente de esta respuesta podría predisponer a la progresión de la enfermedad Covid-19. En consecuencia, vale la pena considerar que el resultado clínico puede estar influenciado por mutaciones de los PRR (receptores de reconocimiento de patrón) y las vías de señalización inmunológica involucradas en el reconocimiento de SARS-CoV-2, incluidos RIG-I, MDA5 y TLR3, IRF3 e IRF7, así como moléculas implicadas en la función efectora del IFN de tipo I y III, como el IFNAR1/2 (receptor de IFN), la

janus quinasa (JAK) o activadores de la transcripción como los STAT<sup>(6,11)</sup>.

Un estudio evaluó la hipótesis de que el desarrollo de Covid-19 grave podría ser causado por errores innatos monogénicos de inmunidad al SARS-CoV-2. Los resultados demostraron que al menos el 3,5% de los pacientes con neumonía Covid-19 potencialmente mortal tenían defectos genéticos conocidos en algún componente de las vías del IFN<sup>(11)</sup>.

Por otra parte, otro estudio intentó dilucidar, si los pacientes que desarrollaron Covid-19 y presentaron una evolución grave tenían auto-Ac anti IFN tipo I y si estos anticuerpos tenían un rol en la patogenia. Se logró identificar que un 10,2% de los pacientes con neumonía grave tenían auto-Ac neutralizantes de tipo IgG contra interferones tipo I, específicamente IFN- $\omega$  e IFN- $\alpha$ . Estos auto-Ac son capaces de neutralizar las altas concentraciones de los correspondientes IFN de tipo I y, por ende, su capacidad para interferir en la infección por SARS-CoV-2. Destaca además que todos los pacientes analizados tenían niveles de IFN- $\alpha$  en suero bajos o indetectables durante la enfermedad aguda. Estos auto-Ac estaban presentes antes de la infección en los pacientes evaluados y estaban ausentes en individuos con infección leve o asintomática por SARS-CoV-2. Hallazgos adicionales de este estudio muestran que un 94% de los pacientes que presentaban estos auto-Ac correspondían a hombres y alrededor de la mitad, eran >65 años<sup>(12)</sup>.

#### **Sistema del complemento**

La lectina de unión a manosa (MBL) es un PRR que se une a estructuras de carbohidratos específicas en la superficie microbiana, activando las vías terminales del complemento. En pacientes con déficit de MBL en suero, se ha descrito un aumento de la susceptibilidad a una amplia gama

de infecciones virales y bacterianas principalmente en niños. Un solo estudio ha identificado que las personas que portan un haplotipo de baja producción de MBL tienen un mayor riesgo de adquirir SARS-CoV-2<sup>(6,13,14)</sup>.

### **INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES Y SARS-COV-2**

El impacto de los EII asociados con deficiencias de anticuerpos no está completamente aclarado; sin embargo, se puede obtener información importante de una descripción de la patología pulmonar grave y el curso de la enfermedad Covid-19 en pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDCV), agammaglobulinemia pura, entre otras<sup>(6)</sup>.

Se ha podido observar que los pacientes con agammaglobulinemia experimentaron una enfermedad relativamente leve; sin embargo, los pacientes con niveles de inmunoglobulina bajos asociados a una condición de desregulación inmunitaria como parte de la IDCV, experimentaron una enfermedad más grave. Esto sugiere un rol patogénico asociado a un fenotipo anormal de las células inmunitarias B, las cuales presentan una producción excesiva de IL-6 que contribuiría en la patogenia del Covid-19<sup>(6,15)</sup>.

Por otra parte, ha sido demostrado que existiría un aumento de la activación de la proteína tirosina quinasa de Bruton (BTK) en los monocitos de pacientes que cursan con Covid-19 severo. Dentro de este contexto, ha sido evaluado el rol que tendrían los inhibidores de la BTK, los que conducirían a una reducción de la inflamación y, por ende, del daño pulmonar generado durante fases agudas de la infección<sup>(16)</sup>.

En el caso particular de los pacientes que son portadores de agammaglobulinemia ligada al cromosoma

X (en la que existe una afectación de la proteína BTK), se ha objetivado una reducción de la actividad inflamatoria (menores niveles de PCR, fibrinógeno, dímero D, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ ) en comparación con pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDCV)<sup>(16)</sup>.

### **INMUNODEFICIENCIAS CELULARES Y SARS-COV-2**

En cuanto al papel de las células T en la protección contra el Covid-19 grave, se ha planteado que cualquier condición que afectase cuantitativa o cualitativamente la función de los linfocitos T, pudiera significar un mayor riesgo de infección viral grave<sup>(6)</sup>; sin embargo, no hay mucha evidencia que sugiera que los pacientes con defectos primarios de células T tengan necesariamente un riesgo significativamente mayor de cursar con una enfermedad más severa. Cómo ya lo hemos descrito previamente, la evidencia del rol de los defectos de las células T en la prevalencia y la gravedad de Covid-19 es escasa<sup>(6)</sup>.

### **ROL DE OTRAS MOLÉCULAS**

#### **Complejo mayor de histocompatibilidad (HLA)**

Se sabe que variantes genéticas en los principales loci de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) influyen en la susceptibilidad del huésped a las enfermedades infecciosas<sup>(6,17)</sup>.

Han sido tipificados diversos haplotipos HLA relacionados con enfermedad más severa por SARS-CoV-2; sin embargo, ningún estudio es completamente concluyente. Algunos alelos posiblemente involucrados serían: HLA-B\*4601, HLA-B\*0703 y HLA-DRB1\*0301<sup>(6)</sup>.

Lo anterior da cuenta que las variaciones genéticas en las moléculas de HLA que influyen en

las especificidades de unión para los péptidos del SARS-CoV-2 podrían conferir un curso clínico más grave de la enfermedad<sup>(6)</sup>.

## **INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS Y COVID-19**

### **VIH Y SARS-CoV-2**

En el mundo se estima que existen alrededor de 40 millones de personas que viven con VIH (PV-VIH). La edad avanzada y las enfermedades crónicas coexistentes como la hipertensión, diabetes y obesidad se asocian con manifestaciones graves y una mayor mortalidad por Covid-19, lo que pone a muchas PVVIH en mayor riesgo<sup>(19,20)</sup>.

Las estimaciones actuales de la prevalencia de coinfección entre VIH y Covid-19 provienen de estudios observacionales en varios países y se estima en aproximadamente 9.7%. Esto nos permite concluir que no hay evidencia de que la prevalencia de Covid-19 en PVVIH sea significativamente diferente de la descrita en población general<sup>(19,21)</sup>.

Estudios han señalado que las PVVIH que desarrollan Covid-19 tienen una mediana de edad aproximadamente una década más baja que las personas sin VIH, a pesar de presentar una prevalencia similar de comorbilidades. Esto probablemente esté relacionado con el hecho de que la edad biológica de las PVVIH está avanzada varios años, lo que plantea la posibilidad de que el umbral de edad para determinar el alto riesgo entre estas personas pueda diferir respecto a población general<sup>(19,22)</sup>.

Algunos estudios han señalado que la mortalidad por Covid-19 no difiere de la población general y que no existirían diferencias en la necesidad de hospitalización, admisión en la UCI, intubación, ventilación mecánica o mortalidad<sup>(19,23)</sup>.

No obstante lo anterior, la proporción de PVVIH notificadas con Covid-19 parecen tener una mayor multimorbilidad, la cual comprometería a casi dos tercios de los pacientes coinfectados. Este mismo estudio dio cuenta de una mayor mortalidad en aquellos PVVIH masculinos y con comorbilidad asociada. Por lo tanto, los PVVIH pueden tener un mayor riesgo de muerte o enfermedad grave con Covid-19 dada su edad y otras comorbilidades; sin embargo, aún no existe claridad si efectivamente existe un efecto sinérgico entre el ser portador de VIH y poseer alguna comorbilidad asociada<sup>(21,24)</sup>.

Algunos estudios han encontrado que los individuos que se enfermaban críticamente tendían a tener recuentos bajos de linfocitos T CD4 (<200 células /  $\mu$ l) asociado paralelamente a niveles más altos de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, IL-6 e IL-8)<sup>(19,25,26)</sup>.

Es importante destacar que la mayoría de los estudios sugieren que Covid-19 no debe ser considerada una infección oportunista (IO) dado que puede manifestarse en aquéllos con niveles de CD4+ normales. Sumado a esto, no han sido publicados informes de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) entre estos pacientes, por lo tanto, no existe justificación para retrasar el inicio de la terapia antirretroviral (TAR) en personas con Covid-19 que hayan sido diagnosticadas recientemente con VIH-1<sup>(19,27)</sup>.

Sigue siendo un tema de debate cuán protectores son los anticuerpos contra el SARS-CoV-2, cuánto duran y si ayudan a prevenir las reinfecciones. Algunos reportes sugieren que existiría una tasa más lenta en el desarrollo de anticuerpos protectores contra el SARS-CoV-2 en las personas con VIH-1<sup>(19)</sup>.

En conclusión, los datos disponibles hasta la fecha indican que las PVVIH pueden estar infectadas

con Covid-19 y se ven afectadas en gran medida por características similares de riesgo y progresión de la enfermedad que los pacientes no infectados por el VIH. La presencia de multimorbilidad y la edad avanzada parecen ser los factores importantes de morbilidad y mortalidad. Por otra parte, debe asegurarse que el acceso y suministro de la TAR sea seguro y se recomienda continuar considerando a las PVVIH como una población en la que se necesitan precauciones para prevenir el Covid-19<sup>(21)</sup>.

### **PACIENTES ONCOLÓGICOS Y SARS-COV-2**

Los pacientes con cánceres frecuentemente están inmunosuprimidos por la enfermedad base y el tratamiento al cual se están sometiendo. Muchos pacientes además poseen factores de riesgo adicionales como la edad avanzada y comorbilidades. A lo anterior se suma la dificultad en la administración de terapias en el contexto de las cuarentenas, las medidas de distanciamiento social y la interrupción de la atención médica de rutina debido a la pandemia<sup>(28,29)</sup>.

Estudios iniciales indicaron una prevalencia desproporcionadamente mayor de cáncer (principalmente cáncer de pulmón) en pacientes con Covid-19. Los datos han sugerido una tasa de letalidad del 5,6% en estos pacientes y un estudio comprobó que tenían un riesgo 3,5 veces mayor de Covid-19 grave<sup>(28,29)</sup>.

También se ha informado que se encontrarían en mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves, incluyendo la admisión a unidad de cuidados intensivos, la ventilación invasiva o la muerte. Por su parte, la administración de terapia o la realización de una cirugía contra el cáncer durante el mes anterior se asoció con un mayor riesgo de eventos graves<sup>(28,30)</sup>.

Se ha establecido que existiría de base un riesgo elevado de infección severa asociado a la ruptura de las barreras mucosas por mucositis inducida por quimioterapia, pero también por reserva fisiológica reducida causada por la malignidad misma o como consecuencia de cirugía o radioterapia<sup>(28,30,31)</sup>.

### **ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) Y SARS-COV-2**

Es de conocimiento que los pacientes con ERC, en especial aquéllos con enfermedad renal en etapa terminal y con terapia de reemplazo renal, tienen una función inmune deteriorada y esto podría contribuir a una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2. Por su parte, los receptores de trasplante de riñón que reciben terapia inmunosupresora pueden tener un riesgo particularmente mayor de adquirir Covid-19<sup>(32)</sup>.

Los primeros informes describieron ERC preexistente en solo el 0,7% de todos los pacientes con Covid-19, mientras que la prevalencia fue del 1,7% en pacientes con neumonía grave. Es importante destacar que los pacientes con ERC en etapa terminal e infectados por SARS-CoV-2 tienen más probabilidades de morir de complicaciones cardiovasculares que de neumonía<sup>(32,33)</sup>.

Diversos estudios han coincidido en que los receptores de trasplantes de riñón tendrían un riesgo particularmente alto de enfermedad grave por Covid-19 debido a la inmunosupresión crónica y las condiciones coexistentes. Estos pacientes presentarían menos fiebre como síntoma inicial, recuentos más bajos de células CD3, CD4 y CD8 (en contexto de inmunosupresión farmacológica), progresión clínica más rápida y mortalidad temprana más elevada<sup>(34)</sup>.

Por lo tanto, todo esto da cuenta de que el estado de inmunosupresión y la enfermedad renal crónica

pueden representar factores de riesgo adicionales. Por ello se sugiere que estos pacientes sean manejados de forma precoz, agresiva y considerar la hospitalización temprana en caso de neumonía<sup>(35,36)</sup>.

### **TRATAMIENTO INMUNOSUPRESORES Y SARS-COV-2**

Actualmente se desconoce, si los fármacos inmunosupresores son ventajosos o perjudiciales en pacientes con Covid-19 y en consecuencia, el efecto neto de estos medicamentos son objeto aún de debate. Se ha planteado que el rol protector, o en su defecto deletéreo, podría estar en contexto de la fase o estadio infeccioso en que se encuentre el paciente. Los fármacos inmunosupresores podrían ser perjudiciales en la fase inicial de Covid-19, dado que se requiere una respuesta inmune del huésped funcional para inhibir la replicación viral;

sin embargo, estos mismos medicamentos podrían tener un efecto beneficioso en la fase tardía y más grave de Covid-19, inhibiendo o suprimiendo esta etapa que se caracteriza por una respuesta inmune excesiva (la “tormenta de citocinas”), síndrome de distrés respiratorio agudo, falla multiorgánica y mortalidad<sup>(37)</sup>.

Han sido reportado casos de pacientes cursando inmunosupresión profunda en relación a tratamiento con tacrolimus, micofenolato y prednisona en los que el curso de la enfermedad, hallazgos de laboratorio y tomografía computarizada de pulmón se asemejan a la evolución de pacientes no inmunosuprimidos de similares características. En cohortes más grandes, la mortalidad de estos pacientes parece estar más relacionadas a la presencia de comorbilidades y a la edad, más que al grado de inmunosupresión<sup>(38,39)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Casanova JL, Su HC. COVID human genetic effort. a global effort to define the human genetics of protective immunity to SARS-CoV-2 infection. *Cell* 2020;181:1194-9.
2. Zhang SY, Zhang Q, Casanova JL, Su HC, COVID Team. Severe Covid-19 in the young and healthy: monogenic inborn errors of immunity? *Nat Rev Immunol* 2020;20:455-6.
3. Bosteels C, Lambrecht BN, Keller M, Mustillo PJ, Abraham RS, Gupta S *et al.* Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity : An international study. 2020;1-12.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J *et al.* clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
5. Carter-Timofte ME, Jørgensen SE, Freytag MR, Thomsen MM, Brinck Andersen NS, Al-Mousawi A *et al.* Deciphering the role of host genetics in susceptibility to severe Covid-19. *Front Immunol* 2020;11:1606.
6. Carter-Timofte ME, Jørgensen SE, Freytag MR, Thomsen MM, Brinck Andersen NS, Al-Mousawi A *et al.* Deciphering the role of host genetics in susceptibility to severe Covid-19. *Front Immunol* 2020;11:1606.
7. Cameron MJ, Ran L, Xu L, Danesh A, Bermejo-Martin JF, Cameron CM *et al.* Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Virol* 2007;81:8692-706.
8. Dahl H, Linde A, Strannegård O. In vitro inhibition of SARS virus replication by human interferons. *Scand J Infect Dis* 2004;36:829-31.
9. Haagmans BL, Kuiken T, Martina BE, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G *et al.* Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. *Nat Med* 2004;10:290-3.
10. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet* 2003;362:293-4.
11. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J *et al.* Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening Covid-19. *Science* 2020;370:eabd4570.
12. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y *et al.* Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening Covid-19. *Science* 2020;370:eabd4585.
13. Austin G, Kulasekararaj IL, Large J, Posadas K, Eagleton, Helen JLV *et al.* Terminal complement inhibition dampens the inflammation during Covid-19. *Br J Haematol* 2020;190:e141-e143.
14. p WK, Chan KH, Law HK, Tso GH, Kong EK, Wong WH *et al.* Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect Dis* 2005;191:1697-704.
15. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I *et al.* A possible role for B cells in Covid-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:211-213.e4.
16. Ho HE, Mathew S, Peluso MJ, Cunningham-Rundles C. Clinical outcomes and features of Covid-19 in patients with primary immunodeficiencies in New York City. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:490-493.e2.



17. Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, Zhernakova A. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biol* 2017;18:76.
18. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X *et al.* Relationship between the ABO Blood Group and the Covid-19 Susceptibility. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1150.
19. Prabhu S, Poongulali S, Kumarasamy N. Impact of Covid-19 on people living with HIV: A review. *J Virus Erad* 2020;6:100019.
20. Tal S, Spectre G, Kornowski R, Perl L. Venous thromboembolism complicated with Covid-19: what do we know so far? *Acta Haematol* 2020;143:417-24.
21. Mirzaei H, McFarland W, Karamouzian M, Sharifi H. Covid-19 among people living with HIV: A systematic review. *AIDS Behav* 2021;25:85-92.
22. Vizcarra P, Pérez-elías MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F *et al.* Description of Covid-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *The Lancet HIV* 2020;7(8).
23. Davies MA. HIV and risk of Covid-19 death: a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *MedRxiv [Preprint]* 2020 Jul 3:2020.07.02.20145185.
24. Lesko CR, Bengtson AM. HIV and Covid-19: Intersecting epidemics with many unknowns. *Am J Epidemiol* 2021;190:10-6.
25. Mascolo S, Romanelli A, Carleo MA, Esposito V. Could HIV infection alter the clinical course of SARS-CoV-2 infection? When less is better. *J Med Virol* 2020;92:1777-8.
26. Härter G, Spinner CD, Roider J, Bickel M, Krznaric I, Grunwald S *et al.* Covid-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection* 2020;48:681-6.
27. Wang M, Luo L, Bu H, Xia H. One case of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in a patient co-infected by HIV with a low CD4<sup>+</sup> T-cell count. *Int J Infect Dis* 2020;96:148-50.
28. Weinkove R, McQuilten ZK, Adler J, Agar MR, Blyth E, Cheng AC *et al.* Managing haematology and oncology patients during the Covid-19 pandemic: interim consensus guidance. *Med J Aust* 2020;212:481-9.
29. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of Covid-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol* 2020;21:e180.
30. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-7.
31. Chen Z, Xiong H, Li JX, Li H, Tao F, Yang YT *et al.* [Covid-19 with post-chemotherapy agranulocytosis in childhood acute leukemia: a case report]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020;41:341-3.
32. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;318:F1454-F1462.
33. Wang H. Maintenance Hemodialysis and Covid-19: Saving Lives With Caution, Care, and Courage. *Kidney Med* 2020;2:365-6.
34. Goldfarb DA. Re: Covid-19 and Kidney Transplantation. *J Urol* 2020;204:607-8.
35. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A *et al.* A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int* 2020;97:1083-8.
36. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S *et al.* Successful recovery of Covid-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant* 2020;20:1859-63.

37. Schoot TS, Kerckhoffs APM, Hilbrands LB, van Marum RJ. Immunosuppressive drugs and Covid-19: A review. *Front Pharmacol* 2020;11:1333.
38. Thng ZX, De Smet MD, Lee CS, Gupta V, Smith JR, McCluskey PJ *et al.* Covid-19 and immunosuppression: a review of current clinical experiences and implications for ophthalmology patients taking immunosuppressive drugs. *Br J Ophthalmol* 2021;105:306-10.
39. Peter Horby, Wei Shen Lim JRE, Marion Mafham, Jennifer L. Bell, Louise Linsell, D. Phil, Natalie Staplin CB. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 -Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;1-11.

#### **CORRESPONDENCIA**



Dr. Nicolás Faúndes Gandolfo  
Sección de Inmunología, Alergias y VIH  
Departamento de Medicina  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Dr. Carlos Lorca Tobar 999  
Independencia, Santiago  
E-mail: nicolas.faundes@gmail.com  
Fono: 562 2978 8567