

- |  |  |
|--|--|
| <p>24 Nejman <i>et al.</i> The human tumor microbiome is composed of tumor typespecific intracellular bacteria Science [Internet] 202 ; 368(6494): 973–980. <a href="https://doi.org/10.1126/science.aay9189">https://doi.org/10.1126/science.aay9189</a>.</p> <p>25 Savage N. The complex relationship between drugs and the microbiome. Nature. [Internet] 2020; 577(7792): S10-S11. <a href="https://doi.org/10.1038/d41586-020-00196-0">https://doi.org/10.1038/d41586-020-00196-0</a></p> <p>26 Nejad HR, <i>et al.</i> Ingestible osmotic pill for in-vivo sampling of gut microbiome. Advanced Intelligent Systems. [Internet] 201 ;1 (5):1-11. <a href="https://doi.org/10.1002/aisy.201900053">https://doi.org/10.1002/aisy.201900053</a></p> | <p>27 Marcos R, Ruiz L, Blanco A. <i>et al.</i> Precision modification of the human gut microbiota targeting surface-associated proteins. Sci Rep [Internet] 2021;11(1270):1-13. <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-020-80187-3">https://doi.org/10.1038/s41598-020-80187-3</a></p> <p>28 Russo E, Nannini G, Dinu M, Pagliai G, Sofi F, Amedei A. Exploring the food-gut axis in immunotherapy response of cancer patients. World J Gastroenterol [Internet] 2020; 26(33):4919-4932. <a href="https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i33.4919">https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i33.4919</a></p> |
|--|--|
- 

**Trabajo inscrito en la categoría de trabajos orales del SEMINARIO SELECTO “DR. JUAN DI PRISCO”**

## **CONVERSACIONES DE HERPES VIRUS EN TIEMPOS DE PANDEMIA POR SARS-COV 2.**

**Ismar Marte Colina<sup>1</sup>, Sandra Vivas Toro<sup>2</sup>.**

1. Residente del Postgrado de Dermatología Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” - Universidad de Carabobo Facultad de Ciencias de la Salud
2. Médico Internista. Dermatóloga. Jefe de Servicio y Director de Postgrado de Dermatología Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” - Universidad de Carabobo Facultad de Ciencias de la Salud

### **Resumen:**

En la ciudad China de Wuhan a finales del año 2019, se dio inicio a una infección por un virus desconocido, que con posteriores estudios fue denominado SARS-CoV- 2, ocasionando una pandemia que ha generado la mayor crisis a nivel mundial en los últimos años, ocasionando un gran número de muertes, con múltiples manifestaciones sistémicas pero que además ha tenido cuadros clínicos a nivel cutáneo. Recientemente se han reportado casos de personas que presentan infecciones por la COVID -19 y posteriormente tiene manifestaciones cutáneas por herpes virus como coinfección, siendo más frecuentemente reportados, los herpes simple tipo 1 - 2, varicela zoster, herpes zoster y herpes virus 6 - 7, generando aún más complicaciones en los pacientes, aunque la patogenia de esta asociación no está del todo clara , se cree que es secundaria al estado de inmunosupresión inducido por el SARS\_CoV- 2, siendo importante que el personal de salud este informado sobre esta entidad que aumenta la mortalidad.

**Palabras clave:** herpes virus, pandemia, infección, SARS-CoV 2.

### **CONVERSATIONS ABOUT HERPES VIRUS IN TIMES OF PANDEMIC BY SARS-COV-2.**

#### **Summary**

In the Chinese city of Wuhan at the end of 2019, an infection by an unknown virus began, which with subsequent studies was called SARS-CoV-2, causing a pandemic that has generated the largest crisis worldwide in recent years, causing a large number of deaths, with

multiple systemic manifestations but which has also had clinical pictures at the skin. Recently there have been reports of people who have COVID-19 infections and later have skin manifestations due to herpes virus as a co-infection, being more frequent reported, herpes simplex type 1 - 2, varicella zoster, herpes zoster and herpes virus 6 - 7, generating even more complications in patients, although the pathogenesis of this association is not entirely clear, it is believed to be secondary to the state of immunosuppression induced by SARS-CoV-2, being important that health personnel are informed about this entity that increases mortality.

**Key words:** herpes virus, pandemic, coinfection, SARS-CoV.

### Introducción

La pandemia por la Covid-19 ha sido calificada como "la verdadera catástrofe" sucedida en los últimos 100 años; aunque su origen es una pregunta sin respuesta, los expertos la reconocen como el estresor psicosocial que desplazó a la pobreza de esta denominación. Se describió por primera vez como un brote de neumonía por Coronavirus, originado en la ciudad de China de Wuhan a finales del 2019. Luego fue decretado como una emergencia sanitaria y catalogado como una pandemia a nivel Internacional por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 11 de marzo del 2020. La magnitud de la propagación es 219 millones de casos confirmados en todo el mundo, con 4,55 millones de muertes.<sup>1</sup>

El comité internacional de expertos en taxonomía de virus lo denomina, síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus.<sup>2</sup> (SARS-CoV-2) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) COVID - 19. Este virus es altamente letal, razón por la cual, la comunidad científica ha orientado las investigaciones en forma acelerada, hacia la comprensión de la respuesta inmunitaria (RI), la creación de herramientas terapéuticas como antivirales y vacunas eficaces, con el objetivo de revertir o minimizar la hecatombe biológica iniciada <sup>2</sup>.

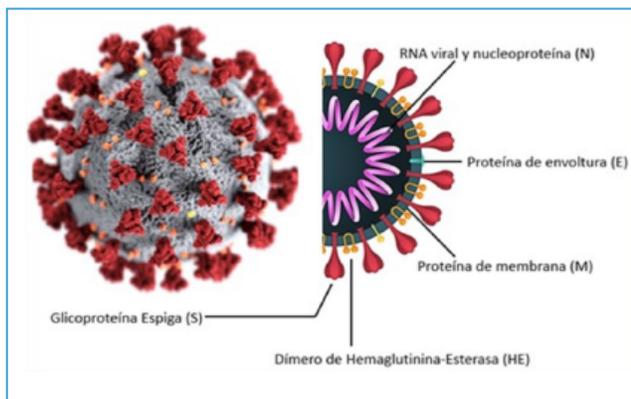
Las etapas de la enfermedad incluyen fase temprana, fase pulmonar, fase de hiperinflamación y fase de recuperación. En la fase de hiperinflamación requieren asistencia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), en esta situación se aumenta exponencialmente la vulnerabilidad de los sujetos afectados a coinfecciones de orden nosocomial (bacterias, hongos y virus). Entre los virus que mayor prevalencia reportan como coinfección de la COVID -19 se encuentran la familia herpes virus<sup>3</sup>.

### 1. CAUSAS PARA PADECER COVID- 19.

Se han demostrado 3 factores para la difusión de un virus: la fuente de infección, la ruta de transmisión y la susceptibilidad por parte del humano para adquirir la infección. En la COVID- 19 los pacientes presentan síntomas de leves a moderados, pero aproximadamente el 15% de los casos progresa a neumonía grave y alrededor del 5% eventualmente desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), choque séptico o insuficiencia multi orgánica. El reconocimiento de portadores asintomáticos sería muy útil en el manejo de este brote, por cuanto su periodo de incubación varía entre 0 y 24 días con una media de 3.0 días, entendiéndose un riesgo de transmisión muy largo <sup>4,5</sup>.

El SARS-CoV-2, a pesar de su origen zoonótico, se trasmite de persona a persona, la susceptibilidad se describe en hombres mayores de 65 años con enfermedades concomitantes; estas características se asocian a alteraciones de la inmunidad cuya etiología consiste en la falla de los factores protectores del cromosoma X y del potencial inmunosupresor de las hormonas sexuales masculinas <sup>5</sup>.

El virus SARS-CoV-2 pertenece a los  $\beta$ -coronavirus subtipo Sarbecovirus, familia Coronaviridae, orden Nidovirales del reino Riboviria. Son virus ARN de cadena sencilla envueltos con un diámetro de 80-120 nm. El ácido ribonucleico (ARN) genómico relativamente grande está cubierto, poliadenilado y asociado con proteínas de la nucleocápside, dentro de un virión envuelto. La envoltura está provista de la típica glicoproteína superficial S, que da al virus su característica apariencia de corona. Dicho genoma de ARN aumenta las probabilidades de mutaciones adaptativas y no existe inmunidad previa en las personas; otorgando a COVID-19 la característica presencia de infecciones asintomáticas, formas subclínicas, elevada replicación viral y el alto grado de plasticidad y recombinación genética.<sup>6-8</sup> (ver figura 1).



**Figura 1. Respuesta inmunitaria del coronavirus**

**• RESPUESTA INMUNITARIA.**

Cuando ocurre una infección viral, se activa la respuesta inmune; la cual resulta eficaz al destruir el virus, sin embargo, si la respuesta inmunitaria es subóptima o aberrante y excesiva, aumenta la probabilidad de un grave desenlace. El desequilibrio de los factores pro y antiinflamatorios, los fallos de mecanismos de control, y además si se añaden los mecanismos de evasión viral se puede asumir que el sistema inmunológico es una pieza clave en la patogenia de la COVID-19<sup>9</sup>.

**• RESPUESTA INMUNE INNATA.**

Las barreras constitutivas del sistema respiratorio forman la primera línea de defensa inmunitaria, entre ellas se pueden enumerar: la tos, el estornudo, integridad del epitelio, el mucus, sustancias microbicidas y surfactante pulmonar (SP). En la infección por SARS-CoV-2, las proteínas del SP se unen a la glicoproteína superficial del germen para detener la infección y así impedir la propagación a nivel alveolar (acción microbicida). En ocasiones por un mecanismo de evasión la infección se consolida en el neumocito. El virus entra en las células epiteliales respiratorias del huésped a través de la proteína S (glucoproteína de pico transmembrana) y se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2)<sup>10,11</sup>.

Por consiguiente, la inmunidad innata antiviral implica la detección de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), a través de las células dendríticas que van a trasladar la información

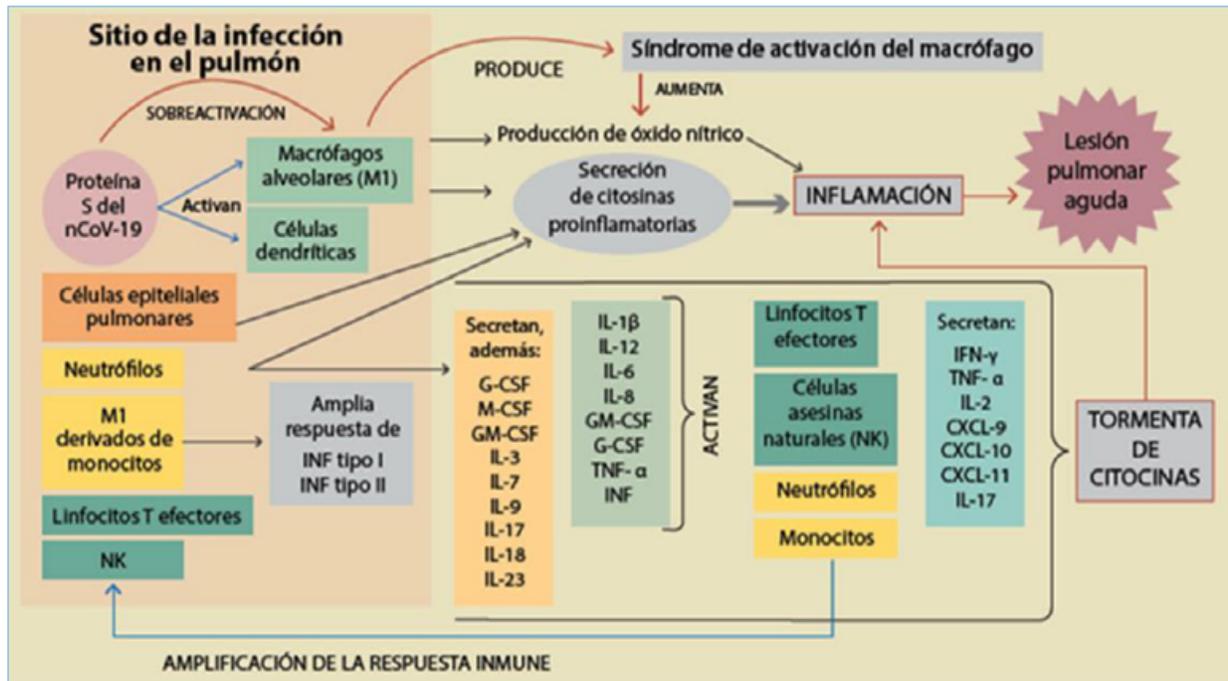
molecular a los órganos linfoides secundarios estimulando la respuesta inmune adaptativa. En este acontecimiento, son activados los receptores tipo Toll (TLR) siendo relevantes en la captación de ácidos nucleicos de origen viral el TLR3 y TLR7; induciendo respuesta inflamatoria, mediada por interleucinas (IL-1, IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), transcripción, traducción y secreción de interferones (IFNs) tipo I, contribuyendo a la activación de fagocitosis mediada por macrófagos y la actividad citotóxica de los linfocitos NK; hay presentación de antígenos al complejo de histocompatibilidad (HLA I y II), lo que conlleva a la expresión de moléculas de estimulación, e inhibiendo la replicación viral<sup>12,13</sup>.

Es importante destacar que el SARS - COV - 2, suprime la secreción y efecto de los IFNs tipo I a través de diferentes mecanismos, de la misma forma reduce la expresión de HLA en las células dendríticas y macrófagos y, por tanto, la presentación de antígenos a los linfocitos T, lo que permite al virus se replique en células huésped sin oposición, demostrando la severidad de la enfermedad<sup>14</sup>.

Como consecuencia del síndrome de activación de macrófagos (SAM), se presenta la tormenta de citocinas, ocasionada por sepsis viral, y se asocia a formas severas de la COVID- 19. Ocurre el aumento en sangre de citocinas en número y concentración (potencialmente mortal), en asociación con algunas prostaglandinas y sustancias vasoactivas elevadas, (mayor inflamación). Los pacientes con un SAM fulminante pueden representar aquellos donde las vías reguladoras como la IL-10 están comprometidas; conduciendo a inflamación incontrolada y daño pulmonar extenso. Además, aparece la fiebre, hay aumento de proteínas de fase aguda, aumento de las moléculas de adhesión en el sistema vascular y endotelial, edema, activación del sistema de coagulación generando a su vez coagulación intravascular diseminada, aumento del catabolismo celular y disminución del gasto cardíaco con daño multiorgánico<sup>11,15,16</sup> ( ver figura 2 ).

**• RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA. - INMUNIDAD ADAPTATIVA CELULAR:**

Los actores fundamentales en la respuesta antiviral por parte del sistema adquirido son los anticuerpos y los linfocitos T CD8+. Se ha demostrado que si bien el infiltrado inflamatorio en el intersticio pulmonar es fundamentalmente de linfocitos citotóxicos T CD8+, la



**Figura 2. Respuesta inmunitaria al COVID -19<sup>16</sup>**

eliminación de los linfocitos T CD4+ produce una severa neumonitis como consecuencia de la reducción de la producción de anticuerpos anti-SARS efectivos y de la migración de linfocitos citotóxicos a los pulmones, lo que retrasa el aclaramiento de la carga viral.<sup>14</sup> Al igual que en otras infecciones virales, la activación temprana de la reacción inmunitaria adaptativa es beneficiosa y evita casos severos. La ausencia de una potente respuesta de las células T antivirales en pacientes de tercera edad, podría dar lugar a respuestas innatas no reguladas. Quizás esto se deba a falta de clones vírgenes específicos, como expresión de la inmunosenescencia. Por lo que es importante señalar que la activación de linfocitos B y la consecuente respuesta de anticuerpos son muy relevantes en el control de la infección viral. Esta respuesta inmune alterada facilita la replicación del virus y el aumento de la carga viral, provocando que linfocitos NK y T CD8 + se agotan y, por tanto, el coronavirus no puede eliminarse. Además, se produce una reducción en los porcentajes de monocitos, eosinófilos y basófilos <sup>11,12,17</sup>.

**INMUNIDAD ADAPTATIVA HUMORAL.**

La respuesta inmunitaria de tipo humoral prevé la producción

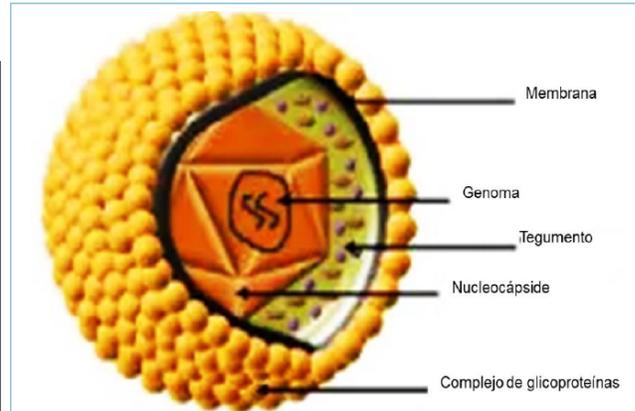
de anticuerpos neutralizantes (AcN) capaz de evitar la diseminación viral, el efecto de los microorganismos invasores y prevenir las reinfecciones futuras. El perfil de AcN contra el virus SARS-CoV - 2 tiene un patrón típico de producción de IgM e IgG, uniéndose a las proteínas S y N situadas en la superficie del virus, bloqueando la infección. La comunidad científica lleva tiempo estudiando la respuesta defensiva mediante anticuerpos neutralizantes y su respuesta para inducir inmunidad efectiva y duradera. Hasta ahora se sabe que IgM desaparece al final de la semana 12 e IgG persiste más tiempo, indicando que pueden desempeñar un papel protector. En los pacientes con COVID-19, los niveles totales de IgA, IgG e IgM están dentro del rango normal. Solo en los pacientes críticos disminuye ligeramente la IgM. La respuesta tardía y débil de los AcN se asocian con un resultado desfavorable<sup>18</sup>. Se puede inferir que el tipo de respuesta inmunitaria y los mecanismos virales de evasión, van a determinar el curso de la enfermedad, comprender la secuencia temporal de la respuesta inmunitaria, permite elegir estrategias inmunoterapéuticas oportunas y que no perjudiquen la respuesta inmune inducida naturalmente. La clave en la persistencia de la infección pudiese ser ocasionada por una respuesta innata inadecuada o deficiente en el

sistema de los interferones, mecanismos inflamatorios no óptimos y disfunción de los macrófagos en las etapas iniciales. Esta situación junto con alteraciones de la respuesta adaptativa, evidenciada por marcada linfopenia con desproporción en las concentraciones de las subpoblaciones linfocitarias a favor de células vírgenes que siguen una cinética temporal inadecuada, explican en parte el desenlace fatal de algunos pacientes<sup>18</sup>.

**2. CAUSA PARA PADECER HERPES VIRUS.**

Los Herpes Virus Humanos (HHV) conforman una gran familia neurotrópica de virus envueltos en doble hebra de ADN, núcleo icosaédrico cubierto por una capa lipoproteica, cápside tegumentaria, 200 nm de diámetro, y la membrana nuclear deriva de una capa bilipídica que contiene glicoproteína viral. Los nueve herpes virus humanos son el virus del herpes simple 1(VHS-1), VHS-2, virus varicela zóster (VZV), citomegalovirus humano (HCMV), herpes virus humano 6<sup>a</sup> (HHV6A), HHV6B, virus de Epstein-Barr (EBV), HHV7 y herpes virus del sarcoma de Kaposi (KSHV)<sup>19,20</sup> (ver figura 3).

La unión inicial del virus a la célula huésped está mediado por múltiples glicoproteínas, siendo el heterodímero gH-gL y la proteína de fusión viral gB necesarias para todos los herpes virus. Después de la infección primaria, pueden formular una infección latente. Sin embargo, una vez que el equilibrio de interacción entre la inmunidad del huésped y el virus está roto, la siguiente batalla en el sistema inmunológico podría ser complicado y feroz, involucrando manifestaciones cutáneas como erupción vesicular, úlceras en



**Figura 3. Estructura de los Herpes Virus**

mucosa oral y genital<sup>19</sup> (ver tabla 1).

**3. ASOCIACIÓN COVID – 19 Y HERPES VIRUS.**

Por lo antes expuesto, se recomienda que el diagnóstico diferencial de COVID-19 asociado con erupción vesicular debe también incluir infecciones diseminadas por VHS o VZV. El exantema pápulo vesicular similar a la varicela es una enfermedad rara pero específica de COVID- 19 como manifestación cutánea asociada<sup>21</sup>.

Recientemente varias publicaciones han advertido de las manifestaciones cutáneas de la COVID- 19 en asociación con los herpes virus humanos. En un estudio realizado por Xu y col. informaron el primer caso reactivación de herpes virus humano HHV subfamilia alfa - virus del herpes simple (HSV) -1 y virus de la varicela zoster (VZV), en pacientes afectados por COVID-19, y estos

**Tabla 1. Clasificación de herpes virus**

Subfamilia	Virus	Unión al receptorde proteínas.	Receptores.
Alphaherpesvirinae	Herpes simple 1 y 2.	gD	Entrada del virus del herpes mediador, nectina 1 y 3- O- sulfatado, sulfato de heparán
	Varicela zoster.	gH-gL	Integrinas
Betaherpesvirinae	Citomegalovirus humano	gH-gL-UL128-UL130-UL131A (pentamer) gH-gL-gO (trimer)	Neuropilina Derivado de plaquetas, factor de crecimiento receptor- α
	Herpesvirus humanos. 6 <sup>a</sup> and 6B	gH-gL-gQ1-gQ2	CD46 (para herpesvirus humanos 6 <sup>a</sup> ) y CD134 (para herpervirus humanos 6B)
	Herpesvirus tipo 7	gH-gL-gO	Desconocido
Gammaherpesvirinae	Virus Epstein-Barr.	gH-gL-gp42 gH-gL	HLA clase II EphA2
	Herpesvirus sarcoma de Kaposi	gH-gL	EphA2 y EphA4

Fuente: <sup>19</sup>

asumieron que la reactivación del virus de herpes simple estaba relacionada con la inmunosupresión asociada con la infección por SARS-CoV-2, por lo tanto, recomendaron que se tiene que realizar una identificación temprana de estas coinfecciones, ya que pueden afectar el pronóstico de los pacientes, y ser un riesgo potencialmente mortal; por lo cual es muy importante evaluar la incidencia acumulada, los factores de riesgo y el pronóstico de la reactivación del virus del herpes en casos graves de COVID-19 en pacientes con alta tasa de inmunodeficiencia <sup>22</sup>.

Así mismo, en el servicio de dermatología del instituto de docencia e investigación Sírío-Libanês de São Paulo (Brasil), relataron un caso de paciente femenina de 73 años, con diagnósticos previos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial sistémica y cáncer de mama, ameritando hospitalización durante 2 meses debido a neumonía por SARS CoV 2, mostró disminución progresiva de linfocitos, alcanzando recuento de 350 linfocitos/mm<sup>3</sup>. El día 58, se observaron ulceraciones ovaladas con bordes ligeramente elevados y bien delimitado, con fondo limpio y confluyente en la región perianal, la reacción en cadena de la polimerasa del hisopo de la lesión fue positivo para el virus del herpes tipo 2, prescribieron 250 mg de aciclovir intravenoso 3 veces al día. Es importante que el paciente negó episodios similares anteriores, además de no ser sexualmente activo durante muchos años, a pesar de la mejora de la afección cutánea después del tratamiento instituido, el mismo evolucionó hasta la muerte debido a complicaciones secundarias a participación sistémica por SARS- CoV 2 <sup>23</sup>.

En su discusión establecen que las infecciones anogenitales por VHS en pacientes de edad geriátrica es extremadamente rara; por otro lado, las manifestaciones atípicas del VHS son relativamente frecuentes en pacientes inmunodeprimidos y las formas graves de COVID- 19 pueden causar linfopenia, favoreciendo la aparición de infecciones oportunistas. En ausencia de antecedentes de herpes anogenital, sugiere infección primaria, que posiblemente puede estar favorecido por la linfopenia, sin embargo, el 81 % de las infecciones primarias por HSV 2 son subclínicas, no es posible excluir la hipótesis de reactivación viral. Creen que la inmunosupresión celular causado por el SARS CoV 2 puede estar asociado con la manifestación exuberante HSV 2 pero se necesitan más estudios <sup>23</sup>. Otras complicaciones de HHV en COVID-19 incluyen pacientes que han desarrollado un herpes zóster necrótico en la segunda rama del nervio trigémino. Así como los describe el departamento de

neurología del hospital Sao Lucas de Rio Janeiro, Brasil; Ferreira y col. en el año 2020, donde reportaron 1 caso de coinfección de herpes zoster y COVID – 19, tratándose de paciente masculino con afectación de las 3 divisiones del trigémino, lesiones en la mucosa intraoral, quien 3 días posteriores del inicio de la neuralgia presentó episodios febriles y erupción pápulo vesicular , le indicaron tratamiento con aciclovir y pregabalina, obteniendo mejoría clínica del dolor, pero con hipogeusia, fotosensibilidad , la serología arroja IgM para varicela zoster, y la resonancia magnética demostró inflamación del nervio trigémino; el paciente como antecedente epidemiológico había realizado un viaje hacia los Emiratos Árabes y el contacto con un amigo que llegó desde los Estados Unidos de Norteamérica, por lo que deciden realizar hisopado nasofaríngeo, positivo para SARS-Cov 2. Por lo que concluyen que la infección por COVID- 19 podría ser un factor de estrés y fomentar la reactivación retrograda del herpes zoster desde la cavidad nasal donde se albergan las ramas maxilar y oftálmica del nervio trigémino afectando el ganglio sensorial y su nervio cutáneo. La co-reactivación de virus podría agravar el curso de la enfermedad, por lo que además de la sospecha de una infección bacteriana secundaria, también se debe considerar la infección viral <sup>21,24</sup>.

Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 induce la reactivación de otros herpes virus. Se ha asociado con casos de Pitiriasis Rosada (PR) y erupciones similares a PR después de la infección aguda, por reactivación de HHV-6 o HHV-7. Así como lo demostraron en el departamento de dermatología, de la universidad Emory, en Atlanta, Georgia; donde presentaron dos casos de pacientes femeninas de 23 y 39 años respectivamente, sin antecedentes médicos de importancia, y asintomáticas desde el punto de vista respiratorio, quienes inicialmente presentaron placas eritematosas, de bordes regulares , bien definidos, con escamas finas en su superficie por dentro de la periferia de la lesión, localizada en tórax, abdomen , y flancos con una distribución típica siguiendo las líneas de clivaje, que condujeron a el diagnóstico clínico de PR. En los laboratorios los hallazgos estaban dentro de los límites normales y la prueba de reagin plasmática no fue reactiva; sin embargo, una prueba de reacción en cadena de la polimerasa realizada para SARSCoV- 2 fue positivo, por lo que destacan la necesidad de realizar pruebas de SARs-CoV-2 en pacientes que presentan PR, incluso si están asintomáticas, para diagnóstico apropiado y evitar la trasmisión viral <sup>25</sup>. Se requieren más estudios para confirmar el vínculo causal,

incluido el examen de tejidos y estudios serológicos en busca de evidencia de la reactivación HHV-6 y HHV-7. Además, puede aparecer PR, en los pacientes algunas semanas después las primeras manifestaciones clínicas de COVID-19. En estos casos, es posible que la linfopenia desempeñe un papel importante en la reactivación viral<sup>26</sup>. Otra posible causa de reactivación de herpes virus en el contexto, es la vacunación contra SARS- COV- 2, siendo una respuesta mediada por células T desencadenada por el mimetismo molecular de un epítipo viral. Dados los porcentajes de vacunación mundial contra COVID-19 con vacunas de ARNm, es importante que los médicos y los pacientes reconozcan los posibles efectos adversos<sup>26</sup>. En lo que respecta a las inmunizaciones, desde el 31 de diciembre de 2020, la OMS dio luz verde a la inclusión de la vacuna Comirnaty de Pfizer/BioNTech. El 15 de febrero del 2021 incluyó también en esa lista la vacuna Covishield del SII y la vacuna AZD1222 AstraZeneca (desarrolladas por AstraZeneca/Oxford y fabricadas por el Serum Institute de la India y SK Bio, respectivamente). Posteriormente, el 12 de marzo, aceptó la inclusión de la vacuna Janssen/Ad26.COVID.S desarrollada por Johnson & Johnson. El 30 de abril se añadió a la lista la vacuna mRNA-1273 de Moderna, y el 7 de mayo, la vacuna de Sinopharm/ Vero cell que fabrica el Beijing Bio-Institute of Biological Products Co Ltd, una filial del China National Biotec Group (CNBG). Por último, el 1 de junio se autorizó el uso de emergencia de la vacuna CoronaVac de Sinovac. Las vacunas de Pfizer y Moderna utilizan tecnología RNAm, mientras que las de AstraZeneca y Janssen son de vector adenovirus<sup>27</sup>. En la Gerencia de Atención Integrada (GAI) de Albacete. se habían vacunado hasta la fecha del estudio 34.672 personas, de las cuales, el 93,1% de los pacientes que han desarrollado herpes han sido vacunados con la vacuna Comirnaty y el 6,1% con la Moderna. Este resultado es acorde con los datos de vacunación, ya que el 85,6% de la población de esta área de salud ha sido vacunado con Comirnaty, el 3,1% con Moderna y el 11,3% con AstraZeneca. A la vista de estos resultados, no parece que el desarrollo de infección por herpes esté relacionado específicamente con una de las vacunas utilizadas, aunque es de resaltar que no se ha encontrado en ningún paciente vacunado con AstraZeneca<sup>28</sup>.

Van Dam y col<sup>29</sup>. en agosto de 2021, el departamento de medicina interna de Netherland, en los Países Bajos, describieron como efecto secundario las erupciones de herpes zoster después de la vacunación con Tozinamerán (Comirnaty de Pfizer/BioNTech), en dos pacientes de 29 y 34 años de edad, ambos profesionales de la salud quienes dos semanas después de la vacunación presentaron

erupción pápulo vesicular en los dermatomas S2 y S3, reacción de cadena de polimerasa (PCR) positiva para VZV, tratados con Valaciclovir por 10 días, y posteriormente recibieron la segunda dosis sin ninguna complicación. El informe europeo reportó 4.103 casos de herpes zoster post vacunación con Tozinamerán, 1.3 % del total de eventos notificados<sup>29</sup>. El ensayo BNT162 b1 ahora llamado Tozinamerán, mostró disminución de linfocitos los primeros días después de la inyección con dosis 30 mcg en el 45.5% de los pacientes, lo cual desencadenó reactivación de VZV, de esta forma los autores concluyeron que la linfopenia podría estar causada por un aumento de los interferones tipo 1 esto provocaría el enrollamiento y adhesión de linfocitos al endotelio y en consecuencia menor cantidad de células T en sangre, sin embargo, la funcionalidad no se relaciona, ya que normalmente los interferones de tipo 1 inhiben la replicación de VZV, por lo que plantean que sería interesante evaluar si los pacientes con VZV después de la vacunación se les ha alterado la respuesta al interferón<sup>29</sup>. Es bien conocido, que las situaciones de inmunosupresión pueden favorecer la reactivación del herpes, aunque este mecanismo no parece el producido por la vacuna frente a la COVID-19. La reactivación pudiera estar relacionada con el proceso inflamatorio que se desarrolla tras la vacunación<sup>28</sup>. El servicio de dermatología de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", no escapa ante tal realidad, siendo cada vez más frecuente la atención de pacientes con manifestaciones cutáneas propias de herpes virus y el antecedente relevante de infección por SARS-CoV 2. Se ha registrado una casuística de 123 pacientes, de los cuales 82 de ellos post COVID-19 en un período de menos de 3 meses de haber tenido la infección, 4 pacientes con COVID-19 activo y 37 pacientes con manifestaciones post vacuna. ( Figuras 4,5,6 y 7)



**Figura 4. Paciente masculino, 48 años de edad, diagnóstico pitiriasis rosada de Gilbert, 1 mes posterior a infección por SARS-COV-2**



**Figura 5. Paciente masculino, 45 años de edad, diagnóstico Herpes Zoster focal, 48 horas posterior a vacunación con Vero cell (BBIBO-CorV)**



**Figura 6. Paciente masculino, 70 años de edad, diagnóstico Herpes Zoster, 15 días posterior a infección por SARS-COV-2**



**Figura 7. Paciente masculino, 50 años de edad, diagnóstico Herpes Zoster, 2 meses posterior a infección por SARS-COV-2**



**Figura 8. Paciente masculino, 76 años de edad, diagnóstico Herpes Zoster, 2 meses posterior a infección por SARS-COV-2**

## CONCLUSIÓN

El conocimiento sobre la pandemia por COVID- 19 es esperanzador, los avances en las investigaciones han permitido reconocer el espectro de esta enfermedad y sus asociaciones. Resulta impresionante la posición del virus como estresor social de mayor magnitud que la pobreza. Las manifestaciones cutáneas por COVID-19, a pesar de no tener un valor predictivo certero en la estratificación de la gravedad de la enfermedad, pudiesen aportar información que apoyen la sospecha de un mayor riesgo de complicaciones asociadas. En algunos casos los reconocimientos de las lesiones descritas en piel, pueden ser de ayuda para tomar medidas preventivas en pacientes asintomáticos que presenten manifestaciones cutáneas asociadas a SARS- COV-2. Se ha

demostrado que hay una fuerte relación entre la infección de herpes virus y COVID-19. Aunque la naturaleza exacta de dicha asociación aún no se ha aclarado, se ha sugerido su aparición como secundaria a estados de inmunosupresión inducidos por SARS-COV- 2; se necesitan investigaciones más profundas, estudios epidemiológicos longitudinales y evidencias clínicas minuciosas que reporten mecanismos patogénicos y opciones terapéuticas. Sería recomendable realizar la identificación temprana de estas coinfecciones, y monitorizar el valor biológico de la coinfección o postinfección. Teniendo en cuenta que la infección por herpes puede parecerse a COVID-19 en algunos casos, los médicos deben incluir los herpes en el diagnóstico diferencial, especialmente debido a la amplia disponibilidad de medicamentos anti herpéticos, una opción aún inexistente para contagio de COVID-19●

## Referencias

- Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395:497–506.
- Sun J, He WT, Wang L, *et al.* COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Me.* 2020;26(5):483–495.
- Khadke S, Ahmed N, Ahmed N, *et al.* Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents. *Virology.* 2020;17(1): 1–18.
- Elsaie M, Youssef E, Nada H. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID-19 infection. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):18–20.
- Chuan Q, Zhou L, Hu Z, *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15):762–768.
- Shereen M, Khan S, Kazmi A, *et al.* COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020; 24:91–98.
- Lai C, Shih T, Ko W, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):1–8.
- Maguiña C, Gastelo R, Tequen A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19 The new Coronavirus and Covid-19 pandemic. *Rev Med Hered.* 2020;31:125–31.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, *et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–8.
- Abbas A, Litchman A. *Immunología celular y molecular.* Elsevier España. 2015;3: 51–86.
- Maldonado M, Aibar J. COVID-19 pandemic as a risk factor for the reactivation of herpes viruses. *Epidemiology and Infection.* 2021; 145: 1–5.
- Promptchara, E., Ketloy, C., & Palaga T. Immune responses in COVID-19. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020; 38: 1–9.
- Li G, Fan Y, Lai Y, *et al.* Coronavirus infections and immune responses. *NCBI.* 2020; 92(4): 424–432.
- Shokri S, Mahmoudvand S, Taherkhani R, *et al.* Modulation of the immune response by Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Cellular Physiology.* 2019; 234: 2143–2151.
- Zhang Y, Yu L, Tang LL, *et al.* A Promising Anti-Cytokine-Storm Targeted Therapy for COVID-19: The Artificial-Liver Blood-Purification System. *Engineering.* 2021;7(1):11–3.
- Súarez A, Villegas C. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. *Rev la Fac Med.* 2020;63(4):7–18.
- Ababneh M, Alrwashdeh M, Khalifeh M. Recombinant adenoviral vaccine encoding the spike 1 subunit of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus elicits strong humoral and cellular immune responses in mice. *Veterinary World.* 2019; 12: 1554–1562.
- Rithanya M, Brundha M. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of covid-19-a review. *International Journal of Current Research and Review.* 2020; 12: 69–73.
- Connolly S, Jardtzyk T, Longnecker R. The structural basis of herpesvirus entry. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(2):110–121.
- Microbiologia. Word Press Blog (2013) HERPESVIRIDAE. [documento en línea, consultado en octubre de 2021] Disponible en: <https://microbiologia.wordpress.com/2013/06/02/herpesviridae/>
- Katz J, Yue S, Xue W. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci.* 2021; Jul11: 1–5.
- Xu R, Zhou Y, Cai L, *et al.* Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br J Dermatol.* 2020;183(6):1145–1147.
- Pelo P, Tipo H, Paciente E, *et al.* Primo infecção pelo herpesvírus tipo 2 em paciente com covid-19. *TERA CILAD V 21.* 2020;8(2007):128071. Portugués.
- Study C. COVID-19 and herpes zoster co-infection presenting with trigeminal neuropathy. *Eur J Neurol.* 2020;27: 1748–1750.
- Johansen M, Chisolm S, Aspey L, *et al.* Pityriasis rosea in otherwise asymptomatic confirmed COVID-19-positive patients: A report of 2 cases. *JAAD Case Reports.* 2021; 7: 93–94.
- Cyrenne B, Al-Mohammed F, DeKoven J, *et al.* Pityriasis rosea-like eruptions following vaccination with BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *J Eur Acad Dermatology Venereo.* 2021; 35: 2–7.
- Organización mundial de la salud (2021). Enfermedad por el coronavirus (COVID-19): Vacunas. 2021. [https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease\(covid19\)vaccines?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=CjwKCAjwjdOIBA\\_EiwAHz8xm3xDyJGIqY1BN7TNvskpIiv\\_9k4KfkmKz5kRKECuGVMgFnhjVrf7ghoCIDEQAvD\\_BwE](https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease(covid19)vaccines?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=CjwKCAjwjdOIBA_EiwAHz8xm3xDyJGIqY1BN7TNvskpIiv_9k4KfkmKz5kRKECuGVMgFnhjVrf7ghoCIDEQAvD_BwE).
- Tejada F, Lloret Á, Tirado M. COVID-19 vaccines and herpes infection. *Med Clin.* 2021; 27:1–2.
- Van Dam, CS, Lede I, Schaar J, *et al.* Herpes zoster después de la vacuna COVID. *Revista Internacional de Enfermedades Infecciosas.* 2021;111: 169–171.