Revisión narrativa
Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 534-541.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7935

Reactivación de herpes virus en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2

Reactivation of herpes virus in times of pandemic by SARS-CoV-2.

Ismar Jeniree Marte-Colina,[1] Sandra Carlina Vivas-Toro[2]

Resumen

En la ciudad china de Wuhan, a finales de 2019, dio inicio una infección por un virus desconocido, que con posteriores estudios se denominó SARS-CoV-2, ocasionando una pandemia que ha generado la mayor crisis mundial en los últimos años, causando gran número de muertes, con múltiples manifestaciones sistémicas pero que, además, ha tenido cuadros clínicos cutáneos; recientemente se reportaron casos de personas con infecciones por COVID-19 que posteriormente tuvieron manifestaciones cutáneas por herpes virus como coinfección, los reportados con más frecuencia fueron el herpes simple tipos 1 y 2, varicela zoster, herpes zoster y herpes virus 6 y 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, por lo que es importante que el personal de salud esté informado de esta afección que aumenta la mortalidad.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; herpes simple; varicela zoster; herpes zoster.

Abstract

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 level; recently there have been reports of people who had COVID-19 infections and later had skin manifestations due to herpes virus as a co-infection; the most frequent were 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.

KEYWORDS: *COVID-19; SARS-CoV-2; Herpes simplex; Varicella zoster; Herpes zoster.*

[1] Médico residente de segundo año del posgrado de dermatología.
[2] Internista-Dermatóloga. Profesora ordinaria. Coordinadora del programa de posgrado de Dermatología. Jefa del Servicio de Dermatología.
Ciudad Hospitalaria Doctor Enrique Tejera, Universidad de Carabobo, Carabobo, Venezuela.

Recibido: enero 2022

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia
Ismar Jeniree Marte Colina
ismarmarte@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Marte-Colina IJ, Vivas-Toro SC. Reactivación de herpes virus en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 534-541.

ANTECEDENTES

La pandemia por COVID-19 se ha calificado como "la verdadera catástrofe" sucedida en los últimos 100 años; el comité internacional de expertos en taxonomía de virus lo denomina síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) como 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, la creación de herramientas terapéuticas como antivirales y vacunas eficaces, con el objetivo de revertir o minimizar la hecatombe biológica iniciada.[1]

Por otro lado, los herpes virus conforman una gran familia neurotrópica de virus envueltos en doble hebra de ADN. Los nueve herpesvirus humanos son el virus del herpes simple 1 (VHS-1), VHS-2, virus varicela zoster, citomegalovirus humano (HCMV), herpes virus humano (HHV) 6A, HHV-6B, virus de Epstein-Barr, HHV-7 y herpes virus del sarcoma de Kaposi.[2,3]

ASOCIACIÓN DE SARS-CoV-2 CON HERPES VIRUS

Recientemente varias publicaciones advirtieron de las manifestaciones cutáneas de COVID-19 en asociación con los herpesvirus humanos. En un estudio realizado por Xu y colaboradores informaron el primer caso de reactivación de herpes virus humano (HHV) subfamilia alfa-virus del herpes simple (HSV)-1 y virus de la varicela zoster en pacientes afectados por COVID-19 y éstos asumieron que la reactivación del virus de herpes simple estaba vinculada con la inmunosupresión asociada con la infección por SARS-CoV-2.[4]

En ese mismo orden de ideas se han propuesto cuatro mecanismos para explicar la reactivación de los herpes virus durante SARS-CoV-2:

1. Desregulación inmunológica relacionada con SARS-CoV-2: está asociada con desregulación inmunitaria única, que incluye citopenias de células CD4, células NK y estimulación sostenida de interleucinas inflamatorias, como interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α). La desregulación inmunológica hace que los herpes virus salgan de la latencia y viajen de manera anterógrada a las superficies epiteliales, donde el virus realiza las etapas de replicación y lítica.[5]

   Curiosamente, se ha propuesto una posible relación entre la IL-6, que está sobrerrepresentada en pacientes con COVID-19, y la reactivación de los herpes virus.[5]

2. Efecto directo de SARS-CoV-2 en las neuronas: tiene un potencial mecanismo neurotrópico que explica las manifestaciones neurológicas, tales como pérdida del gusto y olfato, dolor de cabeza, mareos, meningitis, enfermedad cerebrovascular y síndrome de Guillain-Barré agudo. EL SARS-CoV-2 tiene afinidad para unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2); por tanto, las células que expresan este receptor ACE2, como las neuronas y células gliales, son vulnerables.[5]

3. Estrés psicológico relacionado con SARS-CoV-2: se ha postulado al estrés como perjudicial para la vigilancia de las células T citotóxicas de las neuronas infectadas de forma latente, en consecuencia, se activa y comienza la replicación de virus latentes. Otras hipótesis incluyen recaída de catecolaminas

y glucocorticoides relacionada con el estrés y sus efectos directos e indirectos en la reactivación de los herpes virus.[5]

4. Fiebre relacionada con SARS-CoV-2: la fiebre es un desencadenante ambiental estrechamente vinculado con la reactivación de los herpes virus humanos a través de un efecto directo en la infección latente en las neuronas y la secreción de citocinas pirógenas, incluida la IL-6.[5]

Es conveniente realizar la identificación temprana de esta coinfección, ya que puede afectar el pronóstico de los pacientes y ser un riesgo potencialmente mortal; por lo que es muy importante evaluar la incidencia acumulada, los factores de riesgo y el pronóstico de la reactivación de los herpes virus en casos graves de COVID-19 en pacientes con alta tasa de inmunodeficiencia.[4]

Otras complicaciones del herpes virus humano en pacientes con COVID-19 incluyen la aparición de herpes zoster necrótico en la segunda rama del nervio trigémino, como lo describieron en el departamento de neurología del hospital Sao Lucas de Río Janeiro, Brasil, Ferreira y su grupo en 2020**,** donde reportaron un caso de coinfección de herpes zoster y COVID-19, se trataba de un paciente con afectación de las tres divisiones del trigémino, lesiones en la mucosa intraoral, quien tres días después del inicio de la neuralgia tuvo episodios febriles y erupción pápulo-vesicular, le indicaron tratamiento con aciclovir y pregabalina, obteniendo alivio clínico del dolor, pero con hipogeusia y fotosensibilidad; la serología arrojó IgM para varicela zoster y la resonancia magnética demostró inflamación del nervio trigémino; como antecedente epidemiológico el paciente había realizado un viaje hacia los Emiratos Árabes y había tenido contacto con un amigo que llegó desde Estados Unidos, por lo que se decidió realizar hisopado nasofaríngeo, que fue positivo para SARS-CoV-2. Los autores concluyeron que la infección por COVID-19 podría ser un factor de estrés y fomentar la reactivación retrógrada 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 correactivación de virus podría agravar el curso de la enfermedad, por lo que además de la sospecha de infección bacteriana secundaria, también debe considerarse la infección viral.[6,7]

Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 induce la reactivación de otros herpes virus. Se ha asociado con casos de pitiriasis rosada y erupciones similares a ésta después de la infección aguda, por reactivación de HHV-6 o HHV-7. Así lo demostraron Ferreira y su grupo en el departamento de dermatología de la Universidad Emory, en Atlanta, Georgia, donde presentaron dos casos de pacientes femeninas de 23 y 39 años, sin antecedentes médicos de importancia y asintomáticas desde el punto de vista respiratorio, quienes inicialmente tuvieron placas eritematosas, de bordes regulares, bien definidos, con escamas finas en su superficie por dentro de la periferia de la lesión, localizadas en el tórax, el abdomen y los flancos con una distribución típica siguiendo las líneas de clivaje, que condujeron al diagnóstico clínico de pitiriasis rosada. En los estudios de laboratorio los hallazgos estaban dentro de los límites normales y la prueba de reagina plasmática no fue reactiva; sin embargo, una prueba de reacción en cadena de la polimerasa realizada para SARS-CoV-2 fue positiva, lo que destacó la necesidad de realizar pruebas de SARS-CoV-2 en pacientes con pitiriasis rosada, incluso si están asintomáticas, para llegar al diagnóstico apropiado y evitar la trasmisión viral.[8]

Se requieren más estudios para confirmar el vínculo causal, incluido el examen de tejidos y estudios serológicos en busca de evidencia de la reactivación de HHV-6 y HHV-7. Además, puede aparecer pitiriasis rosada en los pacien-

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7935

tes algunas semanas después de las primeras manifestaciones clínicas de COVID-19. En estos casos, es posible que la linfopenia desempeñe un papel importante en la reactivación viral.[9]

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 epítopo viral. Debido a 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.[9]

En agosto de 2021 Van Dam y colaboradores 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 manifestaron una erupción pápulo-vesicular en los dermatomas s2 y s3, reacción de cadena de polimerasa (PCR) positiva para virus de varicela zoster, tratados con valaciclovir durante 10 días y posteriormente recibieron la segunda dosis sin ninguna complicación. El informe europeo reportó 4103 casos de herpes zoster posvacunación con Tozinamerán, que representan un 1.3% del total de eventos notificados.[10]

El ensayo BNT162 b1, ahora llamado Tozinamerán, mostró disminución de linfocitos los primeros días después de la inyección con dosis de 30 µg en el 45.5% de los pacientes, lo que desencadenó reactivación del virus de varicela zoster, de esta forma los autores concluyeron que la linfopenia podría estar causada por el 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 funcionabilidad no se relaciona, ya que normalmente los interferones de tipo 1 inhiben la replicación del virus de varicela zoster, por lo que plantean que sería interesante evaluar si en los pacientes con virus de varicela zoster después de la vacunación se ha alterado la respuesta al interferón.[10]

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 COVID-19. La reactivación pudiera estar relacionada con el proceso inflamatorio que ocurre tras la vacunación.[11]

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, 82 de ellos pos-COVID-19 en un periodo de menos de tres meses de haber tenido la infección, 4 pacientes con COVID-19 activo y 37 pacientes con manifestaciones posvacuna. **Figuras 1 a 6**

DISCUSIÓN

Los avances en las investigaciones de la pandemia por SARS-CoV-2 son esperanzadores, ya que han permitido reconocer el espectro de esta enfermedad. Las manifestaciones cutáneas por SARS-CoV-2, a pesar de no tener un valor predictivo certero en la estratificación de gravedad de la enfermedad, pudiesen aportar información que apoyen la sospecha de mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Se ha demostrado que hay una estrecha relación entre la infección por herpesvirus y COVID-19. Aunque la naturaleza exacta de esta asociación aún no se ha aclarado, se ha sugerido su aparición como secundaria a estados de inmuno-

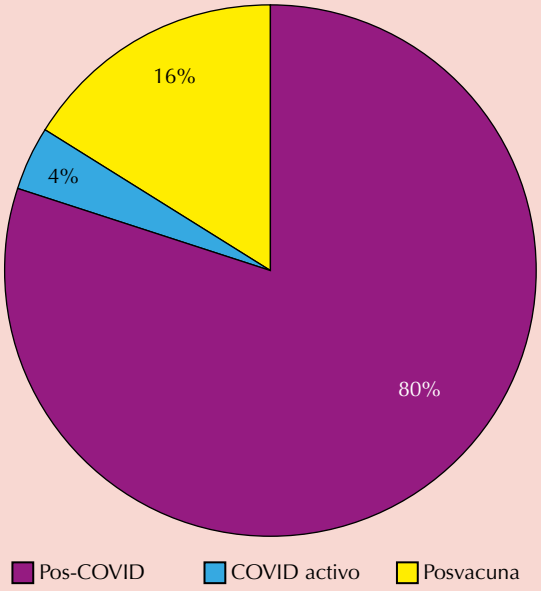

Figura 1. Pacientes con SARS-CoV-2 y herpes virus. Fuente: Archivos de historias médicas de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Universidad de Carabobo, Venezuela.

Figura 3. Paciente masculino de 48 años de edad con diagnóstico de pitiriasis rosada de Gibert, un mes posterior a la infección por SARS-CoV-2.

Figura 2. Paciente masculino de 70 años de edad con diagnóstico de herpes zoster 15 días posterior a la infección por SARS-CoV-2.

Figura 4. Paciente masculino de 50 años de edad con diagnóstico de herpes zoster, 2 meses posterior a la infección por SARS-CoV-2.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7935

Figura 5. Paciente masculino de 45 años de edad con diagnóstico de herpes zoster facial, 48 horas posterior a la vacunación con Vero Cell (BBIBP-CorV).

Figura 6. Paciente masculino de 76 años de edad con diagnóstico de herpes zoster, dos meses después de la infección por SARS-CoV-2.

supresión inducidos por SARS-CoV-2. En algunos casos el reconocimiento de las lesiones descritas en la piel puede ser de ayuda para tomar medidas preventivas en pacientes asintomáticos con manifestaciones cutáneas asociadas con SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Sun J, He WT, Wang L, Lai A, et al. COVID-19: Epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. Trends Mol Med 2020; 26: 483-495. DOI: 10.1016/j.molmed.2020.02.008.
2. Connolly S, Jardetzky T, Longnecker R. The structural basis of herpesvirus entry. Nat Rev Microbiol 2021; 19: 110-121. DOI: 10.1038/s41579-020-00448-w.
3. Microbiiologia. Word Press Blog. HERPESVIRIDAE; 2013 Jun 2 (consultado 2022 enero 21] Disponible en: https://microbiiologia.wordpress.com/2013/06/02/herpesviridae/.
4. Xu R, Zhou Y, Cai L, Wang 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: 1145-1147. DOI: 10.1111/bjd.19484.
5. Shanshal M, Ahmed H. COVID-19 and herpes simplex virus infection: A cross-sectional study. Cureus 2021; 13: e18022. DOI: 10.7759/cureus.18022.
6. Katz J, Yue S, Xue W. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients. Ir J Med Sci 2021; 11: 1-5. DOI: 10.1007/s11845-021-02714-z.
7. Study C. COVID-19 and herpes zoster co-infection presenting with trigeminal neuropathy. Eur J Neurol 2020; 27: 1748-1750. DOI: 10.1111/ene.14361.
8. Johansen M, Chisolm S, Aspey L, Brahmbhatt M. Pityriasis rosea in otherwise asymptomatic confirmed COVID-19–positive patients: A report of 2 cases. JAAD Case Reports 2021; 7: 93-94.
9. Cyrenne B, Al-Mohammedi F, DeKoven J, Alhusayen R. Pityriasis rosea-like eruptions following vaccination with BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. J Eur Acad Dermatology Venereol 2021; 35: 2-7. DOI: 10.1016/j.jdcr.2020.10.035.
10. Van Dam C, Lede I, Schaar J, Al-Dulaimy M, et al. Herpes Zoster after COVID-vaccination. Int J Infect Dis 2021; 111: 169-171. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.08.048.
11. Tejada F, Lloret Á, Tirado M. COVID-19 vaccines and herpes infection. Med Clin 2021; 27: 1-2. DOI: 10.1016%2Fj.medcle.2021.05.005.

EVALUACIÓN

1. El virus SARS-CoV-2 pertenece a la familia:
   a) Coronaviridae
   b) β-coronavirus
   c) Herpesviridae
   d) Retrovirus

2. Los herpesvirus pertenecen a la familia:
   a) Coronaviridae
   b) β-coronavirus
   c) Retrovirus
   d) Herpesviridae

3. ¿Donde se describió por primera vez la infección COVID-19?
   a) China en la ciudad de Wuhan
   b) España en la ciudad de Madrid
   c) continente europeo
   d) continente americano

4. ¿Con qué está asociada la reactivación de herpes virus en pacientes con la infección por SARS-CoV-2?
   a) estado de inmunosupresion asociada con la infección por SARS-CoV-2
   b) efecto indirecto de SARS-CoV-2 en las neuronas
   c) perfecto estado inmunológico del paciente con SARS-CoV-2
   d) excelente respuesta inmunológica del paciente

5. La desregulación inmunológica relacionada con SARS-CoV-2 incluye:
   a) citopenias de células CD8
   b) citopenias de células CD4, células NK
   c) inhibición sostenida de interleucina 6 (IL-6)
   d) Inhibición de factor de necrosis tumoral α (TNF-α)

6. Con respecto a la inmunidad innata en COVID-19:
   a) las barreras constitutivas del sistema respiratorio forman la última línea de defensa inmunitaria
   b) son inactivados los receptores tipo Toll (TLR)
   c) implica la detección de patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs)
   d) inhibe la respuesta inflamatoria, mediada por interleucinas (IL-1, IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), transcripción, traducción y secreción de interferones (IFNs) tipo I

7. Con respecto a la inmunidad adaptativa en COVID-19:
   a) la 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
   b) la activación tardía de la reacción inmunitaria adaptativa es benéfica y evita casos severos
   c) la inactivación de linfocitos B y la consecuente respuesta de anticuerpos son muy relevantes en el control de la infección viral
   d) se produce aumento en los porcentajes de monocitos, eosinófilos y basófilos

8. ¿Qué hace la desregulación inmunológica por SARS-CoV-2 con respecto a los herpes virus?

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7935

a) que los herpes virus no salgan de la latencia
b) que los herpes virus salgan de la latencia y viajen de manera anterógrada a las superficies epiteliales
c) impide la replicación de los herpes virus
d) que los virus viajen retrógradamente a las superficies epiteliales

9. ¿Por qué relacionan al estrés psicológico con la reactivación de herpes virus en pacientes con SARS-CoV-2?
   a) ocasiona disminución de la vigilancia de las células T citotóxicas de las neuronas infectadas de forma latente
   b) ocasiona aumento de la vigilancia de las células T citotóxicas de las neuronas infectadas de forma latente
   c) hay aumento de catecolaminas y glucocorticoides relacionado con el estrés y sus efectos directos e indirectos en la reactivación de los herpes virus
   d) hay disminución de catecolaminas y glucocorticoides relacionada con el estrés y sus efectos directos e indirectos en la reactivación de los herpes virus

10. ¿Qué alteración hematológica se asocia con la reactivacion de los herpes virus con la aplicación de las vacunas anti-COVID-19?
    a) linfocitosis los primeros días posteriores a la aplicación de las vacunas
    b) eosinofilia los primeros días posteriores a la aplicación de las vacunas
    c) linfopenia los primeros días posteriores a la aplicación de las vacunas
    d) trombocitosis los primeros días posteriores a la aplicación de las vacunas

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.
El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2022 a la siguiente dirección electrónica: **articulos@nietoeditores.com.mx**
Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2023