

Revisión Sistemática

Virología

Kasmera 51:e5138571 2023

ISSN 0075-5222 E-ISSN 2477-9628

[doi:https://doi.org/10.56903/kasmera.5138571](https://doi.org/10.56903/kasmera.5138571)



Reactivación y coinfecciones virales en COVID-19: otro elemento a considerar. Revisión Sistemática

*Viral coinfections and reactivation in COVID-19: another element to be considered.
Systematic Review*

Ponce-Pincay Roberto ¹, Callejas Diana ²

¹Universidad Estatal del Sur de Manabí. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa. Manabí-Ecuador. ²Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Sede Esmeraldas. Carrera de Laboratorio Clínico. Esmeraldas. Esmeraldas-Ecuador.

Resumen

La COVID-19 es una enfermedad que afecta a la población mundial, representando un reto social y sanitario. El SARS-CoV-2 muestra afinidad por el sistema respiratorio, por ser la puerta de entrada y el sitio primario de replicación. Aunque las manifestaciones respiratorias sean las más frecuentes, se han reportado manifestaciones gastrointestinales, renales, neurológicas, cardíacas; entre otras. Un elemento que no ha recibido en la atención que merece es la reactivación y las coinfecciones virales. Como es bien sabido, el tratamiento de COVID-19 en sus formas graves y críticas incluyen productos biológicos, corticoesteroides, ventilación mecánica y la múltiple farmacoterapia, aunado a la fisiopatología propia de la enfermedad que es caracterizada por una tormenta de citoquinas; conlleva a que se reactiven infecciones virales que se consideran latentes y crónicas, agravando aún más el cuadro clínico. En esta revisión sistemática se ha encontrado que eventos hematológicos como la leucopenia y linfopenia junto al uso desmedido de esteroides, y la larga estancia hospitalaria puede conllevar a la reactivación de virus que pertenecen a la familia *Herpesviridae* (Virus Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV) y el virus del Herpes (VHS1/2)) así como virus hepatotropos (virus de la Hepatitis B (VHB) y C (VHC), que pueden complicar el pronóstico clínico.

Palabras claves: coinfección, COVID-19, inmunosupresores, linfopenia, infección latente.

Abstract

COVID-19 is a disease that affects the world's population, representing a social and health challenge. SARS-CoV-2 shows affinity for the respiratory system, as it is the gateway and primary site of replication. Although respiratory manifestations are the most frequent, gastrointestinal, renal, neurological, cardiac, and other manifestations have been reported. One element that has not received the attention it deserves is viral reactivation and viral coinfections. As is well known, the treatment of severe and critical forms of COVID-19 include biological products, steroids, mechanical ventilation and multiple pharmacotherapies, added to the pathophysiology of the disease itself, which is characterized by a cytokine storm, causes the reactivation of those viral infections that are considered latent and chronic, further aggravating the clinical picture. In this systematic review it has been found that hematological events such as leukopenia and lymphopenia together with the excessive use of steroids, and the long hospital stay can lead to the reactivation of viruses belonging to the *Herpesviridae* family (Epstein-Barr Virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV) and Herpes virus (HSV1/2)) as well as hepatotropic viruses (Hepatitis B virus (HBV) and C (HCV), which can complicate the clinical prognosis.

Keywords: coinfection, COVID-19, immunosuppressants, lymphopenia, latent infection.

Recibido: 02/01/2022

Aceptado: 29/08/2022

Publicado: 19/09/2023

Como Citar: Ponce-Pincay R, Callejas D. Reactivación y coinfecciones virales en COVID-19: otro elemento a considerar. Revisión Sistemática. Kasmera. 2023;51:e5138571. doi: [10.56903/kasmera.5138571](https://doi.org/10.56903/kasmera.5138571)

Autor de Correspondencia: Ponce-Pincay Roberto. E-mail: robertponce03@hotmail.com

Una lista completa con la información detallada de los autores está disponible al final del artículo.

©2023. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



Introducción

La COVID-19 es una enfermedad de etiología viral producida por el coronavirus de tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (abreviado como SARS-CoV-2 del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), que ha generado una gran atención a nivel mundial desde el mes de diciembre de 2019, cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue informada de un grupo de casos con neumonía viral en Wuhan, la República Popular China, convirtiéndose en la actualidad en la quinta pandemia después de la pandemia del flu en 1918 (1). A la fecha se han reportado 589 millones de casos y 6.43 millones de defunciones (OMS). El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo con envoltura, con un genoma de aproximadamente 30 kb que codifica para un conjunto de proteínas estructurales (proteína de membrana, proteína de nucleocápside, proteína de envoltura, y glicoproteína de espiga), proteínas no estructurales (implicadas en la transcripción y replicación viral) y proteínas accesorio (2,3).

Se ha observado en los pacientes con COVID-19 síntomas característicos como fiebre, tos, disnea, expectoración, hemoptisis, dolor abdominal, diarrea, opresión torácica, dolor de cabeza, mialgia, náuseas o vómitos, faringitis, anorexia, fatiga, ageusia, anosmia, escalofríos y dolor de garganta (4,5), siendo los síntomas más comunes tos, fiebre y disnea (6,7). Se han observado en menor grado síntomas como dolor de cabeza, mareo, diarrea, náuseas y vomito (6). No obstante, diversos estudios, señalan diferencias en la presentación clínica, producto de la etnia, observando que personas afroamericanas presentaban con menor probabilidad fiebre, tos, disnea, escalofríos, mialgia y dolor de cabeza, pero tenían una mayor propensión a presentar pérdida del gusto y del olfato en comparación con personas de ascendencia caucásica. Así mismo se determinó que los hispanos son más propensos a presentar una mayor variedad de síntomas con excepción de disnea, en comparación con afroamericanos y caucásicos (5).

Tomando en consideración, que la COVID-19 puede clasificarse según su presentación como leve, moderada, severa y crítica de acuerdo a los síntomas y evolución de la enfermedad, existen estudios que han reportado ciertos eventos y asociaciones con la severidad de la enfermedad (4). En este sentido, el motivo de que la fiebre, la tos y la disnea parecen ser los síntomas más comunes de la enfermedad (6,7), sugieren que los pacientes COVID-19 que presentan estos tres síntomas tienen riesgo de un curso clínico de evolución a enfermedad severa.

Aunado a esta presentación clínica, está el hecho de que los síntomas (fiebre, tos y disnea) se han asociado directamente con el desarrollo de una tormenta de citoquinas (8), la cual consiste en una respuesta inflamatoria exacerbada del huésped, en la que se secretan rápidamente una gran cantidad de citoquinas inflamatorias en respuesta a un estímulo infeccioso (2). Así mismo, la tormenta de citoquinas se asocia con un curso clínico de evolución más severo en el caso de infección por SARS-CoV-2 (8,10,11), existiendo reportes de expresión

diferencial de distintas citoquinas como IL-1ra, IL-6, M-CSF, HGF, IP-10, MCP-3, MIP-1a y MIG en pacientes con COVID-19 severo o estado crítico en comparación con pacientes que sufren una enfermedad más leve (11). Esto explica el por qué se ha observado que la tormenta de citoquinas en pacientes con COVID-19 podría estar relacionada con el desarrollo de neumonía, siendo la principal causa del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, del inglés *acute respiratory distress syndrome*) y de la insuficiencia orgánica múltiple en pacientes con COVID-19, que suele tener un desenlace mortal (12).

En virtud de lo antes mencionado, no es sorpresa que se hagan esfuerzos para impedir que se produzca una tormenta de citoquinas, mediante el empleo de medicamentos como tocilizumab (inhibidor de IL6), el cual ha demostrado reducir la frecuencia de hospitalizaciones en unidades de cuidados intensivos y muertes en pacientes con COVID-19 severo (13). De igual forma, otras terapias inmunomoduladoras como el uso de sarilumab (inhibidor de IL-6) o anakinra (inhibidor de IL-1) han demostrado ser eficaces en casos de pacientes con COVID-19 severo, aunque su eficacia dependerá del grado de insuficiencia respiratoria que presenten, pues la inhibición de IL-1 e IL-6 parece mejorar la supervivencia a largo plazo cuando la terapia se inicia en la fase temprana de neumonía por COVID-19, antes del establecimiento de ARDS, una vez establecido un fallo respiratorio severo, la eficacia de los inhibidores de IL-6 se pierde y la eficacia de anakinra se ve reducida (14). Por otra parte, además del estado altamente inflamatorio que promueve la tormenta de citoquinas, en pacientes con COVID-19, se ha observado un estado de linfopenia en donde el número absoluto de linfocitos T_{CD4+}/CD8⁺ se reduce por debajo del límite de normalidad, siendo esta diferencia más marcada en pacientes con COVID-19 severo (10).

En este punto existe una discrepancia, pues en contraste con la tormenta de citoquinas, que se asocia con un estado altamente inflamatorio, la linfopenia se asocia con un estado de inmunosupresión. Sin embargo, no existe, puesto que la tormenta de citoquinas se ha asociado con el agotamiento de las células T, sugiriéndose que algunas citoquinas liberadas por los macrófagos actúan como ligandos e interactúan con los receptores inhibitorios expresados por las células T_{CD8+} exhaustas (que expresan múltiples receptores inhibitorios), lo que conlleva al agotamiento de células T_{CD8+} (11). A su vez, las células T_{CD8+} exhaustas se producen como consecuencia del daño en la función de las células T_{CD4+}, lo que conlleva a la activación excesiva de células T_{CD8+} y su subsecuente agotamiento (10,15).

La infección por COVID-19 se asocia con una primera etapa compuesta por un estado súper inflamatorio (fase ebb) que luego deriva en un estado de inmunosupresión (fase Flow), generando serias consecuencias en pacientes coinfectados con otros patógenos como virus, bacterias y hongos, siendo de especial interés, la coinfección con virus que producen una enfermedad crónica como el virus de hepatitis C (VHC), virus de

hepatitis B (VHB), virus de inmunodeficiencia humana o Herpesvirus dado el riesgo de reactivación que podría existir (16-18).

Si bien las coinfecciones virales más frecuentemente identificadas corresponden a patógenos virales respiratorios como el virus sincitial respiratorio o virus de influenza A (19), existe evidencia de coinfección de SARS-CoV-2 con VHB, VHC o VIH (17,18), razón por la que debe considerarse el efecto que la coinfección con estos virus podría derivar en los pacientes. Diversos autores han reportado casos de reactivación de VHB en pacientes con SARS-CoV-2 (20-22) así como de reactivación de VHS (23). En este sentido, parece contradictorio que haya riesgo de reactivación viral en una enfermedad como la COVID-19 que se caracteriza por la predisposición a un alto estado inflamatorio como lo es la tormenta de citoquinas, no obstante, es un hecho factible puesto que precisamente por el riesgo asociado con la tormenta de citoquinas, se emplean diversas terapias inmunomoduladoras que se han relacionado con el riesgo de reactivación viral (23-25). Adicionalmente, si se considera la linfopenia que podría producirse durante la infección por SARS-CoV-2, es probable que pacientes susceptibles (que no usen antivirales para infecciones de base) puedan sufrir reactivación viral, lo que podría explicar hallazgos observados como el caso de un paciente infectado con SARS-CoV-2 que sufrió reactivación de VHB en ausencia de uso de inmunomoduladores (26).

Bajo este argumento, se ha observado que aquellos pacientes que estuvieron bajo ventilación mecánica tenían una tasa más elevada de mortalidad. Algunos reportes asocian el uso de la ventilación mecánica con la reactivación viral y la inmunosupresión (27). Del mismo modo, se sabe que el tratamiento de pacientes con COVID-19 incluyó el uso de corticoesteroides (CS). Aunque mostro un impacto positivo, también se ha informado que las dosis no optimizadas podrían ser peligrosas. Además, el tratamiento con CS puede provocar un retraso en la tasa de eliminación del virus, infecciones secundarias, aumento del uso de antibióticos y otras complicaciones (28).

Herpesvirus (VHS)

Los Herpesvirus están constituidos por una estructura bien definida, compuesta por una cápside icosaédrica rodeada de un tegumento que contiene entre 15 y 20 proteínas, que está en contacto directo con la envoltura que engloba diversas glucoproteínas. El genoma comprende una única molécula de ADN lineal de doble cadena con un tamaño entre 152 y 155 kbp. *Herpesviridae* se divide en tres subfamilias: alfa, beta y gamma (basadas en similitudes biológicas y genómicas). Dentro de los alfa herpesvirus se incluyen VHS-1, VHS-2 y virus varicela zoster (VZV). Estos dos virus (VHS-1 y VHS-2) comparten hasta un 40% de homología en su estructura genómica, alcanzando hasta un 83% en las regiones codificantes, lo que explica en gran medida la reactividad antigénica

cruzada entre ellos. Los seres humanos son los únicos reservorios conocidos (29).

Las infecciones por el VHS se encuentran entre las más frecuentes en humanos (30). Se han identificado dos tipos: las provocadas por VHS-1, que generalmente causa enfermedad bucolabial, y VHS-2, que se asocia con mayor frecuencia con infecciones genitales y del recién nacido. En general, la patogenia de la infección por VHS-1 sigue un ciclo de infección primaria de las células epiteliales, latencia principalmente en las neuronas y reactivación (31). El VHS-1 es responsable de establecer erupciones vesiculares primarias y recurrentes, principalmente en la mucosa orolabial y genital, con una amplia variedad de presentaciones, entre las que se han documentado herpes orolabial, sicosis herpética (foliculitis por VHS), herpes gladiatorum, panadizo herpético, infección ocular por HSV, encefalitis por herpes, erupción variceliforme de Kaposi (eccema herpético) e infección por VHS grave o crónica. La terapia antiviral limita el curso de la infección por VHS. Sin embargo, en ocasiones, la enfermedad puede poner en peligro la vida. Tal es el caso de la infección neonatal por VHS y de las infecciones del sistema nervioso central (32,33).

La respuesta inmunitaria intrínseca, innata y adaptativa son clave para controlar el virus; aunque también puede contribuir a la patogenia. El hecho de que ciertos individuos sean más propensos que otros a sufrir una enfermedad grave tras la infección por VHS puede explicarse por la existencia de polimorfismos genéticos y condiciones inmunopatológicas concomitantes. (34,35) Como todos los herpesvirus, el VHS tiene dos ciclos de replicación: lítico y latente. Durante la replicación lítica, el VHS produce partículas virales infecciosas para infectar otras células y organismo, mientras que durante la latencia hay una expresión génica limitada y falta de partículas virales infecciosas. El VHS establece latencia en las neuronas y puede causar enfermedad tanto durante la infección primaria como tras la reactivación. Los mecanismos que conducen a la latencia, la reactivación, los factores virales y del hospedador, que controlan estos procesos aún no se conocen por completo (36).

El estado de latencia viral se caracteriza por una represión importante de la transcripción de genes virales, salvo para un gen particular que está asociado a la latencia viral y se ha denominado LAT (latency associated transcript). Este transcrito viral no-codificante (no codifica proteínas), es procesado en ARN pequeños (micro-ARNs, miARNs) que regulan negativamente la expresión de genes virales inmediatamente tempranos (α) esenciales para el desencadenamiento de la transcripción y traducción de genes tempranos (β) y tardíos (γ). (37-39) de esta forma, el virus impide el desarrollo de una respuesta antiviral contra neuronas infectadas. Por otro lado, aparte de la acción de LAT, se ha propuesto que los mecanismos epigenéticos podrían regular y modular los estadios líticos y latentes del virus en células infectadas. Si bien no se conocen los eventos moleculares íntimos que conducen a la reactivación del virus en neuronas, algunos desencadenantes de la activación viral han sido

identificados. Estos factores modulan negativamente la expresión de LAT y por consiguiente promueven la transcripción y traducción de genes virales inmediatamente tempranos y tardíos que conducen a la reactivación del virus y síntesis de viriones. Se ha descubierto que varios de estos estímulos activadores están relacionados con injuria celular (40).

Por ejemplo, condiciones de hipoxia celular e inducción de apoptosis disminuyen significativamente los niveles de expresión de LAT de VHS-1 en neuronas, aumentando significativamente la expresión de genes virales que promueven la síntesis de viriones. Con ello, VHS serían capaces de "censurar" la viabilidad de las células que infectan, para promover su activación y puesta en marcha de la replicación antes de que estas células mueran (41,42). Una vez iniciada la expresión de genes virales tempranos y tardíos en neuronas, se formará la cápside viral que migra de forma anterógrada desde el soma celular hasta el terminal nervioso, por el axón, hasta el lugar donde ocurrió la infección inicial. La liberación de partículas en este sitio promoverá la infección de nuevas células epiteliales con la subsiguiente diseminación del virus en el tejido circundante, promoviendo la generación de nuevos focos de infección e ingreso del virus a nuevos terminales nerviosos, repitiendo así el ciclo infectante y el establecimiento continuo de latencia en el hospedero (43,44). Otro gatillo que promueve la reactivación del virus desde los sitios de latencia es la radiación ultra-violeta sobre la piel, posiblemente por inducción de injuria celular en los terminales nerviosos de neuronas infectadas con VHS. Se ha asociado también a la reactivación de VHS el estrés, la hipotermia, la hipertermia y fatiga. Por otro lado, la reactivación de VHS-2 en genitales se ha relacionado en parte con el ciclo hormonal en mujeres, un factor que no parece afectar la reactivación de VHS-1 en la región orofacial. Además, VHS-1 puede reactivarse en respuesta a fármacos inmunosupresores que modulan negativamente la respuesta inmune y la capacidad de ésta para reprimir recurrencias virales.

Citomegalovirus (CMV) y Virus de Epstein Barr

La infección por CMV es frecuente en todo el mundo, afectando a todos los grupos etarios, aunque su pico de incidencia se da en los primeros años de vida, la transmisión puede ocurrir por vía sexual, contacto con saliva u orina, exposición múltiple a sangre o restos de tejidos o perinatal, puede sobrevivir en saliva y en superficies durante un período de tiempo variable. Una vez se da la infección la excreción viral, en saliva y orina, se prolonga incluso varios años. Después de la infección primaria, el virus pasa a un estado de latencia, pudiendo aparecer recurrencias por reinfección con una cepa nueva o por reactivación de la replicación del CMV latente. Se ha descrito que entre el 50-85% de los adultos de 40 años han pasado la infección (45).

El virus contiene una nucleocápside con ADN de doble cadena lineal, que se encuentra contenida dentro una cápside proteica constituida por 162 capsómeros dispuestos en una matriz icosapentahédrica, posee una

capa proteica denominada tegumento, que contiene fosfoproteínas y una envoltura lipídica a la cual se insertan glucoproteínas virales que actúan como mediadores en la entrada del virus a la célula hospedadora. (46) El ADN de la cepa AD169 (cepa ATCC con ADN estándar del CMV) contiene 235 kb, ha permitido predecir 204 posibles marcos de lectura abierta (ORF) y codifica unas 178 proteínas (47). Ciertos estudios muestran una gran variabilidad genética de las cepas salvajes de CMV, incluso en un mismo individuo en cuanto a nucleótidos como aminoácidos. El genoma se divide en 2 regiones únicas denominadas "unique long" (UL) y "unique short" (US), cada una de las cuales está flanqueada por una secuencia repetida terminal, TRL y TRS, y por una secuencia repetida interna, IRL e IRS, respectivamente. En estas regiones se encuentran contenidos todos los genes del virus (48). Una vez que el virus penetra en la célula por fusión de membranas, se liberan la nucleocápside y las proteínas del tegumento, dando lugar al transporte de la nucleocápside hacia el núcleo, es allí donde se produce la liberación del ADN viral. En la expresión genómica de CMV se han identificado de 3 fases. En primer lugar se expresan los genes a o IE ("immediate early"), se originan los primeros ARNm en cuya síntesis intervienen ARN polimerasas celulares en donde se sintetizan las proteínas a, que conducen al virus al ciclo lítico, poseen amplia actividad reguladora a nivel de la replicación y transcripción de los genes "early" de la segunda fase, que codifican para las proteínas β , con una función enzimática reguladora en la replicación del ADN y la expresión final de los genes de la tercera y última fase que codifican para las proteínas γ , que se corresponden con las proteínas estructurales del virión, como las glucoproteínas de envuelta (gp), relacionanadas con la producción de anticuerpos neutralizantes, las proteínas de la cápside y las proteínas del tegumento, fosfoproteínas (pp). En la infección latente no se da una nueva progenie de virus, debido a que los genes IE están reprimidos con la finalidad de evadir los mecanismos de la respuesta inmune. Bajo ciertas circunstancias el CMV puede reactivarse y producir un nuevo ciclo lítico (46).

La infección en pacientes inmunocompetentes se caracteriza por la ausencia de síntomas. En los pacientes inmunodeprimidos y en infección congénita los cuadros clínicos suelen ser más graves, puesto que se comporta como patógeno oportunista; además, de los que tienen un déficit de la inmunidad celular, trasplantados o infección por el VIH, que poseen una alta morbimortalidad. El CMV es la principal causa de infección vírica congénita, estimándose que la infección está presente entre el 0,5-1 % de todos los recién nacidos, de los cuales aproximadamente un 10 % desarrollará síntomas. Es la primera causa infecciosa de sordera neurosensorial y retraso mental (49).

La mononucleosis por CMV, puede provocar hepatitis con incremento en el nivel sérico de las aminotransferasas y linfocitosis atípica similar a la de la mononucleosis infecciosa causada por el EBV. Se caracteriza por el predominio de los síntomas sistémicos y la fiebre. Los signos de aumento de tamaño ganglionar y la esplenomegalia.

Los signos y síntomas de enfermedad por CMV a menudo se solapan con otros procesos infecciosos, es por ello, que el diagnóstico se debe realizar mediante de una correlación entre la historia clínica, la presentación clínica y los datos obtenidos en el laboratorio. Es importante señalar que el CMV produce infección latente a lo largo de la vida, por lo tanto, se considera un reto diagnóstico distinguir enfermedad activa de infección latente o de reactivación asintomática.

Existen ciertos aspectos que deben tomarse en consideración para diferenciar el tipo de infección. La primoinfección se confirma mediante la seroconversión o detección simultánea de anticuerpos de tipo IgM e IgG con avididad funcional baja. La infección recurrente ocurre por la reaparición de la excreción vírica en un paciente que ha sido seropositivo en el pasado. La distinción entre reactivación de virus endógenos y reinfección por una cepa diferente de CMV requiere un análisis con enzima de restricción del ADN vírico o una medición de anticuerpos dirigidos en contra de epítomos específicos de la cepa del CMV (50).

La mononucleosis también está asociada a la presencia del VEB, la cual difiere en función del rango del grupo etario. El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 10 y 20 años con tasas de incidencia de 6 a 8 casos por cada 1000 habitantes/año (51). Dentro de las principales manifestaciones clínicas de la MI se encuentran: malestar general, fiebre, hepatomegalia, dolor abdominal, caracterizada por un episodio corto de fiebre con adenopatía cervical y faringitis con duración de 8 a 10 días. Así mismo se ha encontrado una asociación con cambios hematológicos como la presencia de linfocitosis (52). La Mononucleosis, en un 99% de los casos presenta una evolución con manejo sintomático de los pacientes, sin embargo, se han descrito ciertas complicaciones como la ruptura esplénica, anemia hemolítica, trombocitopenia, síndrome de Guillain-Barré, miocarditis, neumonía, nefritis e hipogammaglobulinemia (53). Otro aspecto importante incluye a los pacientes inmunodeprimidos o trasplantados en los cuales puede generar procesos linfoproliferativos, autoinmunes y neoplasias malignas (54).

Los mecanismos patogénicos involucrados en la aparición de tumores se relacionan con las proteínas codificadas por los genes expresados durante la infección latente. Las células B infectadas por el VEB expresan un grupo de genes de latencia dentro de los que se encuentran seis antígenos nucleares (EBNAs) y tres proteínas latentes de membrana (LMP1, LMP2A, LMP2B), siendo la proteína de latencia, LMP1 considerada la oncoproteína esencial para la inmortalización de las células B, además de compartir propiedades funcionales con los miembros de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral (55).

El VEB es relativamente grande (100 a 200 nm de diámetro) provisto de una nucleocápside con simetría icosaédrica, rodeada por una cubierta externa que contiene lípidos. Su genoma está constituido por una molécula de ADN bicatenario de 170 a 175 kpb, y codifica

100 proteínas (56). Se ha descrito que la principal vía de contagio del VEB es la saliva, infectando células epiteliales de la orofaringe y glándulas salivares en donde se da el proceso de replicación, con producción de viriones. Seguidamente el virus ingresa en el torrente circulatorio, siendo altamente linfotrópico. Es importante señalar que las células también pueden infectarse a través del contacto con células epiteliales previamente infectadas o directamente, al pasar el virus por las criptas amigdalares con la diseminación por el sistema linforeticular (57).

El virus es capaz de unirse a las células B mediante la interacción de la glicoproteína gp 350/220, que se encuentra en su envoltura, con el receptor celular tipo 2 del complemento (CR2/CD21) (58). Seguidamente se da la fusión con la membrana celular y la invasión a la célula huésped, la cual es facilitada por la unión de la glicoproteína gp42, a las moléculas de histocompatibilidad CPH clase II y la adición de tres glicoproteínas gB, gH y gL (59). Las células B infectadas por el virus expresan cuatro programas genéticos, que van a depender del estado de diferenciación y localización de las células B infectadas (60). El VEB puede permanecer latente, con reactivaciones esporádicas, debido a que la mayor parte de la población de los linfocitos B humanos infectados mantiene un estado latente de replicación y expresión genética viral, que bajo ciertas condiciones puede reactivarse, el virus coloniza las células del epitelio nasofaríngeo donde da inicio al ciclo lítico de replicación, generando una respuesta de tipo inflamatoria con exudado faríngeo, seguidamente el virus es transportado por vía linfática hasta los ganglios locales que genera linfadenopatía y/o esplenomegalia.

Virus hepatotropos

La hepatitis consiste en una inflamación del hígado que se produce como consecuencia del uso de sustancias tóxicas (como alcohol y ciertos medicamentos y/o drogas), enfermedades autoinmunes y agentes infecciosos como virus, siendo la hepatitis viral la principal causa de hepatitis a nivel mundial (61). La hepatitis viral puede ser causada tanto por virus hepatotropos, quienes infectan al hígado como órgano primario y virus no hepatotropos, quienes no infectan al hígado como órgano principal (62). Este grupo está constituido por los virus de hepatitis A, B, C, D y E, siendo de gran preocupación especialmente los virus de hepatitis B (VHB) y C (VHC), los cuales conllevan a una enfermedad crónica y son la principal causa de cirrosis hepática y de cáncer de hígado, estimándose que alrededor de 354 millones de personas en el mundo viven con estos virus (61,62). Se define como hepatitis crónica como aquella inflamación hepática que ha persistido por al menos 6 meses, distinguiéndose de la cirrosis debido a que esta última se caracteriza por una fibrosis generalizada acompañada por la formación de nódulos que deforman la arquitectura del órgano. En el caso de la hepatitis B (causada por el VHB), el diagnóstico de hepatitis crónica se hace mediante la detección positiva de antígeno de

superficie de HVB (HBsAg del inglés Hepatitis B surface antigen) (63), por lo que la desaparición en suero de dicho antígeno usualmente se asocia con la desaparición de los síntomas de la enfermedad (64-67). No obstante, la desaparición de HBsAg no necesariamente implica la desaparición de la enfermedad, pues existe la posibilidad de que el virus se halle latente u oculto (68) siendo la hepatitis B latente definida como la ausencia de niveles detectables de HBsAg en presencia de niveles detectables de ADN de VHB, así como de anticuerpos contra la nucleocápside del VHB (HBcAb del inglés Hepatitis B core antibody) (68-70).

La persistencia del VHB en el cuerpo de los pacientes se ha asociado con el hecho de que el VHB posee un genoma compuesto por una doble cadena circular incompleta de ADN conocida como ADN circular relajado (71), que al ingresar al núcleo de las células infectadas persiste en dos formas, como ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc) libre (forma episomal) o como ADN integrado en el genoma del hospedador. Dicha forma ADNccc se halla regulada epigenéticamente, existiendo tanto en estado condensada o de heterocromatina (transcripcionalmente inactivo), como en estado relajada o de eucromatina (transcripcionalmente activo) (71,72), y constituye la principal razón de la persistencia del virus, dado que se desconoce cómo lograr la eliminación de este intermediario, el cual a su vez parece tener una alta estabilidad, existiendo reportes que sugieren puede tener una vida media que va desde días hasta años (73). Adicionalmente, la integración del genoma viral en el ADN del hospedador podría tener algún papel en el mantenimiento de la enfermedad, puesto que se ha observado que todos los hepatocitos que mantienen únicamente ADN de VHB integrado, pueden eficazmente producir partículas subvirales, las cuales no contienen ácido nucleico viral, pero sí glicoproteínas, proteínas del huésped y lípidos, asociándose significativamente con la evasión de la respuesta inmune del huésped (72).

Por su parte, en el caso de la Hepatitis C (causada por el VHC), el diagnóstico de Hepatitis crónica se realiza debido a la presencia de niveles de ARN de VHC en suero (74). No obstante, tal como ocurre con la hepatitis B, la ausencia de ARN viral no implica el cese de la enfermedad, pues la hepatitis C oculta ha sido definida como la presencia de ARN de VHC en el hígado (y en células mononucleares de sangre periférica) de personas con ausencia de niveles detectables de anticuerpos contra el VHC y ARN de VHC en suero (75). La persistencia de la infección por VHC se ha asociado con el hecho de que el virus posee un genoma de cadena simple de ARN que codifica para una polimerasa que carece de capacidad de corrección de errores, lo que favorece una alta tasa de mutación y la generación de cuasi especies, permitiendo así la evasión inmune (74). Así mismo, la alta tasa de recambio del virus, la cual se estima es una vida media de entre 2 y 5 horas con alrededor de 1000 viriones producidos y eliminados por día en una persona infectada, hace que, en conjunto con la baja fidelidad de su polimerasa, haya una mayor probabilidad de

variabilidad genética en el VHC y que se produzcan cuasi especies en un mismo individuo (76). De hecho, se ha estimado que la tasa de error durante la infección por VHC es de entre 10^{-4} y 10^{-5} mutaciones por nucleótido por genoma replicado (77,78), acercándose a la tasa replicación para el VIH, la cual rondan los 10^{-3} mutaciones por nucleótidos por célula y constituye el mayor reporte de tasa de mutación para cualquier entidad biológica (79,80). Lo mencionado anteriormente, refleja el por qué la infección con otros virus como el SARS-CoV-2 podría representar un grave problema en personas que viven con VHB o VHC en su fase crónica o latente.

La propagación masiva del SARS-CoV-2 está generando una variación mutacional sin precedentes del virus, que contribuye a una variedad de secuelas posteriores a la COVID especialmente en pacientes inmunocomprometidos y una alta mortalidad. Numerosos estudios han informado de la reactivación de infecciones por el virus del herpes de manera lenta en presencia de COVID-19, que potencian el curso de la enfermedad y se complican con manifestaciones duraderas post-COVID como las causadas por CMV, VEB y HHV6.

Por todo lo anteriormente expuesto, y tomando en consideración que la COVID-19 es una patología reciente, a la cual la comunidad científica se ha abocado en los últimos dos años al estudio y comprensión de los mecanismos fisiopatológicos, biología viral, variantes, vacunas y tratamientos como objetivo principal, aún existen algunos datos y asociaciones por dilucidar las cuales revisten gran importancia. En este artículo se plantea realizar una revisión bibliográfica en la cual se describan las asociaciones, características, así como los posibles factores de riesgo que pueden derivar una reactivación viral, mediante una revisión sistemática. Si bien no es un evento que a menudo es consultado y tomado en cuenta, forma parte de una amplia red compleja que va de la mano con la inmunopatogenia de la enfermedad, así como todos los factores clínicos asociados. Por tanto, al elaborar la revisión sistemática, se pretende aportar información valiosa que pueda ampliar y organizar la información disponible y darla a conocer a la comunidad científica; en diversas ocasiones, agravamientos desconocidos o idiosincráticos de la enfermedad, posiblemente estén asociados con la reactivación viral, aportando un elemento más a considerar en el manejo de pacientes, evaluación y despistaje clínico. En este contexto se tomarán en consideración amplios aspectos de la enfermedad y la asociación con otras coinfecciones o reactivación viral. A dos años de la pandemia, el virus se comporta de manera heterogénea, su naturaleza y capacidad infecciosa depende de la variante y zona geográfica descrita, aún existen datos por describir y algunas asociaciones y mecanismos por comprender que tendrían gran repercusión en pro de la salud colectiva, calidad de vida y conocimiento médico para esta y futuras crisis sanitarias locales o mundiales.

Métodos

Registro: esta revisión está registrada en PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) bajo el número ID 316364

Diseño: el siguiente trabajo se trata de una revisión sistemática en la que se estudió un factor considerado de riesgo en la infección por COVID-19, mediante la cual se pretende recopilar casos y estudios de cohorte que pongan en evidencia la coinfección y reactivación viral durante la enfermedad. Para llevar a cabo la exhaustiva revisión de la evidencia, se formuló la siguiente pregunta ¿Existe en los pacientes con cualquier grado de severidad de COVID-19 coinfección o reactivación viral?

Criterios de elegibilidad: los criterios utilizados para la elegibilidad de los artículos fueron 1) artículos de revistas indexadas, revisados por pares; 2) artículos que evidencien la reactivación viral o coinfección en grupos de pacientes con COVID-19; 3) artículos que evidencien la reactivación viral en COVID-19 como descripción de casos clínicos aislados y 4) artículos que evidencien la reactivación viral en COVID-19 bajo cualquier procedimiento clínico.

Criterios de exclusión: se consideraron los siguientes 1) artículos que no sean concluyentes en sus resultados; 2) artículos donde evidencien reactivación viral y que incluyan otras infecciones como las bacterianas o fúngicas; 3) artículos que no muestren métodos diagnósticos para demostrar la reactivación o coinfección viral.

Fuentes de información: se realizó una profunda revisión de la información empleando palabras claves en español, inglés y portugués durante el periodo abril-julio del año 2022 para obtener fuentes primarias de la información en formato digital. Se utilizaron los siguientes gaps y MeSH en el NBCI: viral reactivation, COVID-19, herpesvirus reactivation, viral reactivation and hepatitis, mechanical ventilation in COVID-19, corticosteroids in COVID-19, transplants in COVID-19. En plataformas de español: reactivación viral, COVID-19, reactivación de herpesvirus, reactivación viral y hepatitis, ventilación mecánica en COVID-19, corticoesteroides en COVID-19, trasplantes en COVID-19 y en portugués: reativação viral, COVID-19, reativação de herpesvírus, reativação viral e hepatite, ventilação mecânica em COVID-19, corticoesteroides em COVID-19, transplantes em COVID-19.

Estrategia de búsqueda: Las fuentes de información digitales consultadas fueron las siguientes: medigraphid (<https://www.medigraphic.com/newMedi/> junio del 2022), Scielo (<https://www.scielo.cl/scielo.php?lng=es> junio del 2022), Redalyc (<https://www.redalyc.org/> junio del 2022), Latindex (<https://latindex.org/latindex/> junio del 2022), Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/> Julio del 2022), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> Julio del 2022), Springer (<https://www.springer.com/gp> Julio del 2022) y EMBASE (<https://www.embase.com/> junio del 2022), tomando como partida artículos publicados a partir de

marzo del 2020. De igual modo se utilizó la aplicación Researcher para conectar con investigadores ([Figura 1](#)).

Proceso de selección de los estudios: se encontraron 51 estudios al momento de encontrar el estudio publicado, se evaluó el objetivo general, el tipo de estudio, modelo y las pruebas de diagnóstico empleadas. Es importante señalar que muchos artículos afirmaban la coinfección o reactivación viral; sin embargo, muchos describían sugestión clínica y no diagnóstica, por lo cual fue necesario ser rigurosos en la búsqueda y selección.

Proceso de extracción de los datos: los investigadores procedieron al análisis de los artículos por separado (independientes), creando un registro de datos en Excel de Microsoft, permutando todos los valores necesarios relacionados a la bibliometría de los artículos (lugar de la publicación, fecha, objetivo, tipo de estudio, N muestral y datos estadísticos relevantes. Una vez que se fusionaron las bases de datos, se dejaron aquellos quienes fueron catalogados como óptimos y muy buenos. No se utilizó ningún método para la extracción de datos ya que muchas de las fuentes bibliográficas eran heterogéneas (estudios de cohorte, observacionales y descripción de casos clínicos) por ende, no se pudieron obtener datos estadísticos concretos.

Lista de los datos: se estudiaron variables como cantidad de la muestra, la variable clínica de importancia, el método de diagnóstico y la validez estadística de cada inferencia estadística.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales: se evaluó estudio por estudio manualmente, evitando que se registrara alguna incoherencia o valor alterado, para efectivamente evitar obtener sesgo en los resultados individuales. Para ello, los investigadores independientemente hicieron la respectiva evaluación.

Medidas del efecto: debido a la diversidad de la naturaleza muestral, no se sacó ningún resultado para desenlaces específicos ni se cuantificaron medidas de efecto, ya que muchas fuentes de información referían casos aislados o reportes de casos clínicos, pues este evento de coinfección no era evaluado de forma general.

Métodos de síntesis: se tomaron en consideración solo el objetivo del estudio, el tipo de relación que ellos encontraron y el tipo de estudio. Cabe destacar que con la enfermedad evaluada en este estudio aún está en discusión, por ello, no fue posible hacer comparación con los grupos previstos de síntesis. No se utilizó un programa en especial para representar los resultados de los estudios, tan solo se extrajeron de los artículos revisados procurando el valor de importancia. Se evaluaron solo aquellos en los que de verdad se determinó la coinfección bajo métodos de biología molecular, por esa razón se excluyeron aquellos en los que hacían sugestión de casos o hacían énfasis en los efectos secundarios de las vacunas dirigidas contra SARS-CoV-2. Se siguieron todas las indicaciones de García ⁽²⁰⁾, pero no aplicaba por la heterogeneidad de los datos.

Evaluación del sesgo en la publicación: no se prevé haber tomado en cuenta algún sesgo, pues se han tomado los datos de forma bruta provenientes de la fuente de información, y tan solo ellos se describieron de forma singular expresados.

Evaluación de la certeza de la evidencia: no se determinó ninguna confianza de los estudios publicados, ya que la mayoría eran artículos descriptivos sin ningún análisis inferencial, ni mucho menos contaban con evaluación respectivo a un grupo control, solo se remitieron fuentes de información descriptivas.

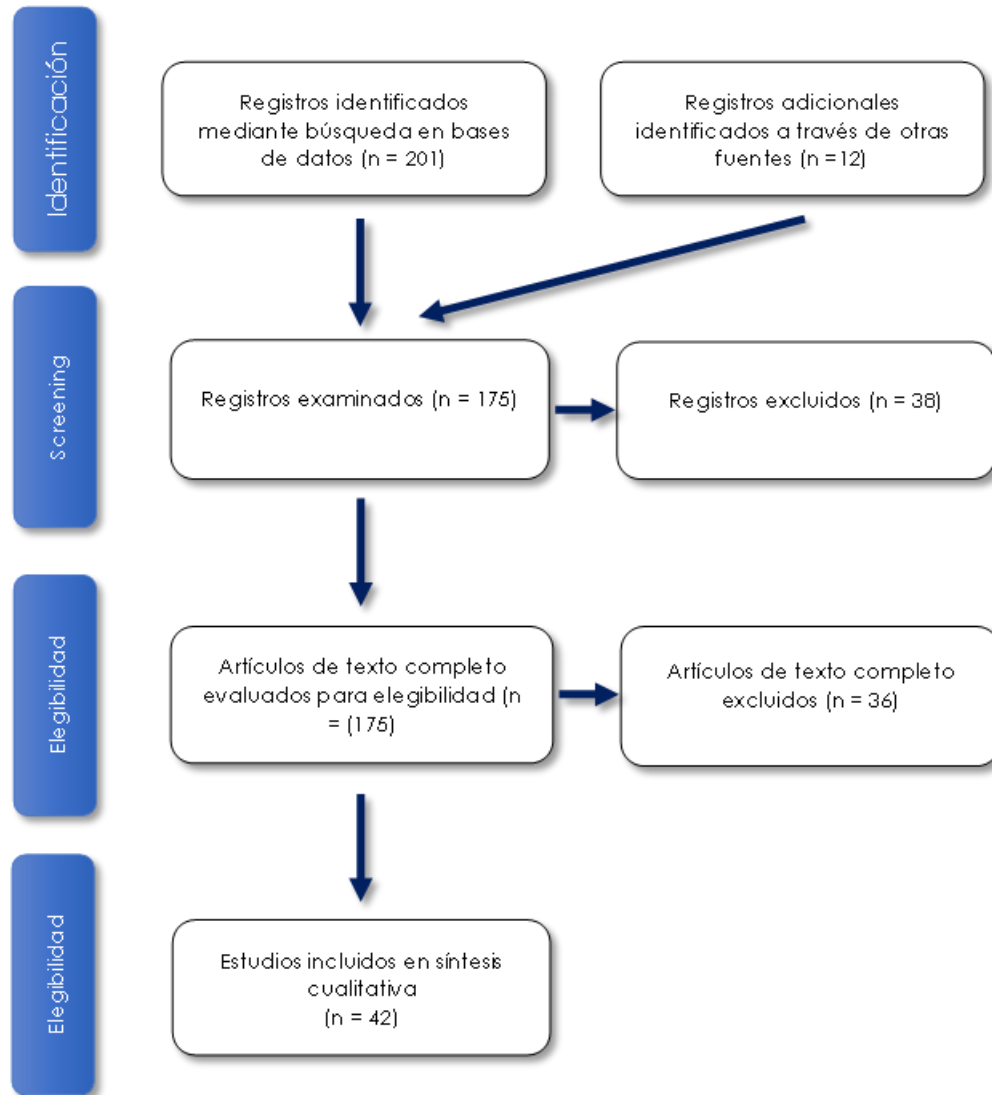


Figura 1. Búsqueda Sistemática. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71⁽⁸¹⁾

Resultados

Coinfección SARS-CoV-2 /CMV /VEB y reactivación viral

Se ha descrito que la infección por CMV puede acelerar el desarrollo de la senescencia inmunitaria. Diversas investigaciones han demostrado que la seropositividad al CMV se asocia directamente con problemas clínicos y un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes mayores, además, podría estar involucrado en

la reducción de la respuesta inmunitaria frente a nuevas infecciones virales como el SARS-CoV-2 ^(82,83). Con el transcurrir de la pandemia, distintos estudios han evidenciado que la COVID-19 puede activar mecanismos de la respuesta inmunitaria desregulados del huésped, en el cual los niveles de interleucina-6 (IL-6) se encuentran elevados en los casos graves, representando los principales blanco de tratamiento, los anticuerpos monoclonales antirreceptor de IL-6, debido a las propiedades proinflamatorias y antivirales, pudiéndose

reactivar infecciones latentes, como CMV, en pacientes que fueron tratados con antagonistas de la IL-6 (84-86).

La distribución global del SARS-CoV-2 representa una variación mutacional del virus, que contribuye a una variedad de secuelas posteriores a la COVID en pacientes inmunocomprometidos con una alta mortalidad. Diversas investigaciones han reportado la reactivación del virus del herpes "lentas" en COVID-19, que potencian el curso (86). Así mismo, se ha descrito gran cantidad de factores iatrogénicos, que incluye el uso de corticoides en el tratamiento de la COVID-19 grave, que pueden predisponer a los pacientes a una supresión inmunitaria y diversas infecciones (87,88). Así mismo, se ha reportado un mayor riesgo de reactivación de CMV en pacientes con COVID-19, tratados con fármacos antiIL-6 o con inmunosupresores, con ciertas discrepancias como los reportados por Pinilla-Rello y col en 2022, que encontraron una incidencia más baja a la descrita en pacientes críticos (89).

En octubre de 2020 se reportó en España el caso de una paciente femenina de 19 años a la cual se le detectó la presencia de ARN del SARS-CoV-2 en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en hisopado oronasofaríngeo y la presencia de VEB por PCR en sangre (4700 copias/mL) y plasma (9600 copias/m). Así mismo, una radiografía de tórax anteroposterior y una tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen mostraron esplenomegalia en ausencia de hallazgos patológicos pulmonares. Si bien la infección por SARS-CoV-2 en algunos pacientes puede cursar con sintomatología leve o ausente, es necesario un seguimiento clínico y de valores obtenidos en el laboratorio a fin de establecer un diagnóstico certero. La MI es un síndrome clínico que se caracteriza por fiebre, debilidad, adenopatías cervicales bilaterales, faringoamigdalitis y esplenomegalia, se ha asociado principalmente como agente etiológico al herpesvirus 4 o VEB y en menor medida CMV. De igual forma se ha asociado a otros patógenos como el virus de la hepatitis, el coxsackie A, el parvovirus B-19 y el VIH, pero no los a los coronavirus (90).

En este caso en particular, es importante señalar que la paciente presentaba alteraciones analíticas, como linfocitosis o hipertransaminasemia, típicas en la MI, aunque a la par se evidenciaban valores de laboratorio elevados de ferritina y dímero D, típicos de la COVID-19. Si bien la fiebre es común tanto en COVID-19 como en MI, la esplenomegalia y la linfadenopatía cervical no son considerados síntomas frecuentes en la infección por SARS-CoV-2 (91). Se ha reportado que los pacientes con COVID-19 que se encuentran ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) tienen mal pronóstico y frecuentemente desarrollan comorbilidades, dentro de las cuales se incluye la reactivación del CMV. Sin embargo, aún se necesita más información acerca de las implicaciones de la reactivación viral en este contexto. Además de la admisión en la UCI y la ventilación mecánica, se ha encontrado que otras entidades, incluidas las transfusiones, la sepsis, los corticosteroides y el

síndrome de dificultad respiratoria aguda, se asocian con el riesgo de reactivación del CMV (92).

Un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos, en el cual se incluyeron 80 pacientes, distribuidos en 43 pacientes en el grupo de tratamiento y 37 en el grupo control, encontró que los pacientes tratados con CMV tenían más probabilidades de arrojar pruebas positivas para CMV antes de su curso y requerir soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), concluyendo, que el tratamiento de la viremia por CMV no disminuyó la mortalidad hospitalaria en pacientes de UCI con COVID-19, quizás atribuido al número de pacientes incluidos en el estudio, sin embargo, se asoció significativamente con la dosis total de esteroides (93). En este contexto vemos como los efectos derivados del uso prolongado de corticoesteroides, incrementan el riesgo de coinfección en pacientes SARS-CoV-2. Se ha reportado coinfecciones fúngicas, bacterianas y virales con SARS-CoV-2 (94). Si bien no cumple con el criterio de selección en este estudio, es importante mencionar que en julio de 2022 se reportó el caso de un hombre diabético de 68 años con coinfección de *Klebsiella pneumoniae*, Citomegalovirus, *Aspergillus*, *Zygomycete* y SARS-CoV-2. Si bien se trata de un reporte único, cabe destacar los factores de riesgo combinados, como la diabetes mellitus, tratamiento reciente con corticosteroides y COVID-19 per se, de allí la importancia de que se identifiquen infecciones secundarias o coinfecciones entre el SARS-CoV-2 y otros patógenos (96). Los hallazgos encontrados muestran algunos factores de riesgo relacionados con la reactivación y/o coinfección del CMV y SARS-CoV-2, el aumento en el número de reportes con el transcurso del tiempo permitirá ampliar el entendimiento y los mecanismos involucrados en el proceso. Aunado al uso de corticoesteroides y algunas comorbilidades se ha descrito que es posible que la vacunación contra la COVID-19 provoque una desregulación inmunitaria en algunos receptores de trasplantes de órganos sólidos, lo que aumenta los riesgos de reactivación del CMV (95). Un estudio reportó 10 casos de infección por CMV en receptores de trasplantes de órganos sólidos poco después de la vacunación con ARNm de COVID-19, por lo cual es otro importante factor que debe tomarse en consideración (96).

Un estudio realizado en Alemania identificó la seropositividad para CMV como un posible factor de riesgo novedoso para la COVID-19 grave en individuos no geriátricos en las cohortes estudiadas; por lo tanto, podría ser un biomarcador sólido para identificar pacientes jóvenes con un mayor riesgo de desarrollar la forma de COVID-19 grave, en ausencia de otras comorbilidades. En este sentido, resultaría interesante realizar investigaciones en las cuales se relacione el resultado clínico relativo de la infección por SARS-CoV-2 en poblaciones emparejadas y el estado serológico de CMV, tomando como premisa que el CMV puede actuar como un factor de riesgo negativo que influye en el resultado clínico después de la infección por SARS-CoV-2, que podría orientar en el manejo clínico y la optimización de la estrategia de control epidemiológico (97). Con el paso del tiempo, el

campo de la investigación relacionada con COVID-19 es más amplio, con una mayor información del curso clínico, vacunación, complicaciones y factores de riesgo, sin embargo, la compleja biología del virus complica algunos mecanismos, aun en estudio como la coinfección viral. El EBV se ha descrito, que se reactiva con frecuencia en COVID-19, reportándose una alta incidencia de viremia por EBV en pacientes con COVID-19 grave. Un estudio de cohorte reportó que la gravedad del COVID-19 puede afectar la viremia por EBV; sin embargo, no evidenció la viremia como un factor que exacerbará la neumonía en pacientes con COVID-19 leve (98).

Narahari y col en 2022 reportaron el caso de un niño de 10 meses de edad diagnosticado con síndrome linfoproliferativo tipo 2 ligado al cromosoma X debido a la deficiencia del inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X después de presentar retraso en el crecimiento y enfermedad inflamatoria intestinal refractaria. Se sometió a un trasplante de células madre de un donante compatible con acondicionamiento de

intensidad reducida a los 16 meses. Mostró a los 27 meses síndrome inflamatorio atípico con infección reciente por COVID-19, viremia de Epstein-Barr y quimerismo bajo (7,3%). Recuperándose después del tratamiento con inmunoglobulina vía intravenosa (I.V) y esteroides (99). Se ha descrito que las vacunas de ARNm del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus se asocia con una respuesta de células T auxiliares tipo 1 regulada al alza, lo que posiblemente favorece un desequilibrio del sistema inmunitario. Se reportó el caso de un hombre caucásico de 24 años que desarrolló una erupción cutánea eritematodescamativa seguida de la segunda dosis de la vacuna contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) con Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer; Pfizer, Nueva York, NY, EE. UU.) y resultó positivo para la reactivación del EBV, es importante señalar que este caso en particular es de un paciente inmunocompetente (100) (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios encontrados que observaron la coinfección del SARS-CoV-2 con VEB y CMV.

Autores	Año	País	Título	Diseño
Chakravorty y col (94)	2022	Países Europeos	CMV Infection Following mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Solid Organ Transplant Recipients	Reporte de casos
Jo y col (101)	2022	Japón	Aging and CMV Infection Affect Pre-existing SARS-CoV-2-Reactive CD8+T Cells in Unexposed Individuals.	Reporte de casos
Choudhary y col (102)	2022	India	Risk factors for mortality in kidney transplant recipients with COVID-19: a single center experience and case-control study.	Estudio Caso-control
Zubchenko y col (103)	2022	Ucrania	Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study	Observacional
Schoninger y col (93)	2022	USA	Outcomes of Cytomegalovirus Viremia Treatment in Critically Ill Patients With COVID-19 Infection.	Estudio retrospectivo de un solo centro
Pinilla y col (89)	2022	España	Reactivación de citomegalovirus en pacientes críticos con infección por COVID-19	Estudio multidisciplinario, observacional, retrospectivo, unicéntrico
Pourabdollah y col (84)	2022	Irán	Co-infection of Klebsiella pneumonia, Cytomegalovirus, Aspergillus and Zygomycete in a patient with SARS-CoV-2	Reporte de Caso
Moniz y col (88)	2021	Portugal	SARS-CoV-2 and Cytomegalovirus Co-Infections-A Case Series of Critically Ill Patients.	Reporte de casos
Im y col (92)	2022	Corea	The effect of Epstein-Barr virus viremia on the progression to severe COVID-19.	Estudio transversal
Narahari y col (99)	2022	USA	Atypical Inflammatory Syndrome in a Toddler with X-Linked Inhibitor of Apoptosis Deficiency After Stem Cell Transplant	Reporte de caso
Herzum y col (100)	2022	Italia	Epstein-Barr virus reactivation after COVID-19 vaccination in a young immunocompetent man: a case report.	Reporte de caso

Reactivación viral del Virus Herpes Simplex 1 (VHS-1)

Los estudios encontrados en relación con este agente viral se han focalizado sobre todo en las formas más graves de la enfermedad y sus respectivas complicaciones asociadas. En este sentido, se han establecido asociaciones entre la reactivación viral del VHS-1 en pacientes graves con ventilación mecánica (VM).

Un estudio observacional entre el 3 de marzo de 2020 y el 15 de abril de 2020 en Francia Incluyó 38 pacientes. Se incluyeron en el análisis los pacientes ventilados mecánicamente durante más de 7 días y que tenían una PCR negativa para el VHS y el CMV. La replicación del virus del herpes simple y del citomegalovirus se midió mediante PCR cuantitativa en tiempo real en aspirados traqueales dos veces por semana para cada paciente. De los 38 pacientes, 9 tuvieron reactivación viral del VHS, y del mismo grupo de reactivación, 7 de ellos tuvieron

reactivación viral con CMV en un promedio de 9 días. Las reactivaciones virales se asociaron con la duración de la VM ($p=0,0001$), mientras que la ausencia de ventilación mecánica se asoció negativamente con la reactivación viral ($p=0,0008$) (105). Otro estudio observacional logró captar 151 pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos desde febrero del 2020 hasta febrero del 2021 durante la pandemia del COVID-19. En este modelo encontraron que el 26,1% tenían reactivación confirmada de VHS-1, cuyo evento se asoció con un mayor riesgo de mortalidad ([HR] 2,05; 95%IC: 1,16–3,62; $p=0,01$) en el día 60 posterior a la coinfección por SARS-CoV2, así como la probabilidad de desarrollo de neumonía intrahospitalaria y asociada a ventilación mecánica ([OR] 2,38; 95%IC: 1,06–5,39; $p=0,037$) (106). Así mismo, un estudio de cohorte prospectivo entre marzo y abril del 2020 analizaron a 83 pacientes que tenían ≥ 18 años, ventilación mecánica y una prueba de PCR positiva para SARS-CoV-2 en muestras mucocutánea. Ellos encontraron que el 21,7% de los pacientes desarrollaron reactivación mucocutánea del VHS-1 después de una mediana de 17 días (IQR: 14-20). La posición prona fue el único factor de riesgo independiente para la reactivación del VHS (índice de riesgo ajustado ([OR] 2,051,60; 95%IC: 1,11–2,30; $p=0,009$). El resultado en términos de neumonía asociada al ventilador, infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter y mortalidad hospitalaria fue similar para los pacientes con y sin reactivación del VHS-1; llegando a la conclusión que la reactivación del VHS-1 es frecuente en pacientes con COVID-19 y síndrome de diestrés respiratorio agudo (SDRA), especialmente si se necesita VM invasiva prolongada con posición prona (106).

Otro estudio que involucró 70 pacientes que tenía la forma de presentación grave/crítica por SARS-CoV-2 asociada con neumonía encontraron que el 30,0% presentaban viremia detectable, de los cuales el 62% presentaron manifestaciones clínicamente relevantes de infección por VHS-1 correspondientes a 15 eventos (4 neumonías, 5 herpes labial, 3 gingivoestomatitis, 1 encefalitis y 2 hepatitis). $p=0,036$) y con mayor frecuencia ventilación mecánica (57,1% vs 22,4%, $p=0,005$). En el análisis de regresión logística no ajustado, el tratamiento con esteroides se asoció significativamente con un mayor riesgo de reactivación de VHS-1 (OR: 3,33, 4,61 y 16,9, respectivamente). En este análisis hubo una asociación con el uso de esteroides, el cual fue aún más fuerte después de controlar el uso previo de tocilizumab (OR = 5,13, 95%IC: 1,36–19,32, $p=0,016$), mostrando una alta incidencia de reactivación del VHS-1 a nivel clínico en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2, especialmente en aquellos tratados con esteroides (107).

La experiencia en dos instituciones hospitalarias evaluó el riesgo de reactivación del VHS-1 detectado en muestras de líquido bronco alveolar en pacientes con COVID-19 con ventilación invasiva y deterioro en la función respiratoria. En general, de los 41 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, 12 pacientes desarrollaron reactivación del HSV-1 (29 %). Bajo este modelo no se encontró asociación entre la reactivación del VHS-1 y la mortalidad. Once de los 12

pacientes con reactivación del HSV-1 recibieron terapia antiviral con aciclovir intravenoso (108).

De hecho, para comprender mejor este evento de reactivación que se ha estado documentando, se realizó un inmunofenotipo junto a un análisis cuantitativo de expresión génica estimulados por interferón (*Ifi44l*, *Mx1*, *Rsad2*, *Isig15* e *Ifit1*) e IL-1 beta en sangre completa. El equipo estratificó el curso temporal de la infección en tres fases: fase 1 o temprana que se comprende entre los días 1 al 10. La fase 2 o media que transcurre entre los días 11 a 30; y finalmente, la fase 3 o tardía que va desde el día 31 al día 40. Como resultados obtuvieron que la reactivación pulmonar del VHS-1 se observó exclusivamente en las fases 2 y 3 en 15 de los 18 pacientes analizados. Además del evento de reactivación, este se acompañó de un aumento significativo en las células T_{CD8+} activadas ($CD38^{+}HLADR^{+}$) en la fase 2 cuando se comparó con la fase 1 ($p<0,05$). El análisis del panel génico estudiado fue significativamente menor después de la detección de VHS-1 que antes. En conjunto, la reactivación de VHS-1 en la última fase de la infección por SARS-CoV-2 ocurre en paralelo con una caída de la capacidad de respuesta innata antiviral, como lo demuestra la disminución de la expresión de genes estimulados por interferón (109).

De igual forma, un reporte de un caso durante el diagnóstico de rutina de la enfermedad por COVID-19, detectó una carga viral inusualmente alta mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcripción inversa (RT-qPCR) en una muestra de hisopo nasofaríngeo recolectada de un paciente con síntomas respiratorios y neurológicos que rápidamente sucumbió a la enfermedad. Se realizaron métodos virológicos clásicos, como el ensayo de placa y la prueba de neutralización por reducción de placa combinados con secuenciación basada en amplicón, así como un enfoque metagenómico viral, para caracterizar los agentes etiológicos de la infección. El ensayo de placa reveló dos fenotipos de placa distintos, lo que sugiere la presencia de dos cepas del coronavirus 2 del SARS-CoV-2 o una coinfección productiva de dos especies diferentes de virus. La secuenciación basada en amplicón no apoyó la presencia de ninguna variante genética del SARS-CoV-2 que explicaría la alta carga viral y sugirió la presencia de una sola cepa de SARS-CoV-2. No obstante, el análisis metagenómico viral reveló que *Coronaviridae* y *Herpesviridae* eran las familias de virus predominantes dentro de la muestra. Este hallazgo fue confirmado por una prueba de neutralización por reducción de placa y PCR (110).

También en casos aislados y pequeños grupos se han descrito manifestaciones propias del tropismo del VHS durante el transcurso inmunopatogénico de la COVID-19. Estas manifestaciones son variables como la encefalitis (1 caso) (111), meningitis (1 caso) conjuntivitis (1 caso) (112), falla aguda hepática (2 casos) (113) queratitis (5 casos) (114); así como reactivaciones concomitantes de la misma familia viral como el Virus de Varicela Zoster (1 caso) (VVZ) (114) (Tabla 2).

Tabla 2. Estudios que evidenciaron la reactivación viral del Virus Herpes Simplex 1 (VHS-1)

Autores	Año	País	Título	Diseño
Le Balc'h y col (104)	2020	Francia	Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients.	Observacional prospectivo unicéntrico
Meyer y col (105)	2021	Francia	HSV-1 reactivation is associated with an increased risk of mortality and pneumonia in critically ill COVID-19 patients.	Observacional prospectivo
Franceschini y col (107)	2021	Italia	Herpes Simplex Virus Re-Activation in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia: A Prospective, Observational Study.	Observacional prospectivo unicéntrico
SeeBle y col (109)	2021	Alemania	High rate of HSV-1 reactivation in invasively ventilated COVID-19 patients: Immunological findings.	Prospectivo de cohorte
Chiesa y col (106)	2022	Suiza	Herpes simplex virus reactivation in patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort study.	Prospectivo de cohorte
Giacobbe y col (108)	2022	Italia	Reactivation of Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Detected on Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples in Critically ill COVID-19 Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation: Preliminary Results from Two Italian Centers.	Retrospectivo

Reactivación viral de virus hepatotropos

Entre los primeros reportes de casos de reactivación de VHB en SARS-CoV-2 se reporta uno que data de Junio de 2020 y se trata de un paciente masculino procedente de los Emiratos Árabes, quien tras infectarse con SARS-CoV-2 presentó gran alteración de enzimas hepáticas (AST = 4.933 IU/L, ALT = 4.758 IU/L, ALP = 212 IU/L y GGT = 129 IU/L) y bilirrubina (BilT) (183,9 μ mol /L) a pesar de ser principalmente asintomático para el SARS-CoV-2, por lo que tras estudios subsecuentes (serología positiva para HBsAg, HBcAb, HBeAb y ADN VHB = 2.490 IU/L) se determinó que presentaba una reactivación de VHB en fase aguda (22). Así mismo, en el año 2021 autores como Figueredo y col (23), Wu y col (24), también reportaron casos de reactivación de VHB por SARS-CoV-2 en pacientes provenientes de China y Vietnam, respectivamente. Ambos casos se trataron de pacientes masculinos con historia de hepatitis B crónica (HBC), quienes tras ser diagnosticados con SARS-CoV-2 fueron tratados con inmunomoduladores y posteriormente presentaron alteración de enzimas hepáticas (muy marcada en el caso del paciente vietnamita) y de la carga viral de VHB (cambio de 328 IU/mL a 10.000.000 IU/mL en el caso del paciente vietnamita, y cambio de menos de 30 IU/mL a 111 IU/mL en caso del paciente de china), por lo que los autores asociaron la reactivación de VHB con el uso de inmunomoduladores (23,24).

Adicionalmente, se ha observado que el uso de antibióticos como azitromicina para tratar el SARS-CoV-2 podría promover el daño hepático en pacientes con VHB. Este fue el caso de un paciente masculino con HBC, que al infectarse con SARS-CoV-2 presentó 4,4 veces y 2,04 veces el límite superior de normalidad para ALT y AST respectivamente, tras el uso de azitromicina sus valores se incrementaron a 6 veces y 2,74 veces el límite superior de normalidad para ALT y AST (115). Con base en lo mencionado, es posible que anomalías en la función hepática de pacientes coinfectados con VHB y SARS-

CoV-2 puedan deberse al uso de medicamentos como la azitromicina o inmunosupresores, sin embargo, estudios de cohortes como el de Liu y col (117) han encontrado que si bien alrededor del 30-40% de los pacientes con SARS-CoV-2 (incluyendo coinfectados con VHB) sufren anomalías en la bioquímica hepática, los niveles medios de bioquímica hepática en el tiempo no cambian significativamente (Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon: ALT, $p = 0.56$; AST, $p = 0.58$; GGT, $p = 0.43$; BilT, $p = 0.16$) entre pacientes infectados con VHB y SARS-CoV-2 ($n = 21$) y pacientes infectados con SARS-CoV-2 sin VHB ($n = 326$), lo que indica que la sola presencia de SARS-CoV-2 podría inducir daños en el hígado. No obstante, los autores no descartan la posibilidad de que medicamentos contra COVID-19 puedan influir en el daño hepático en pacientes coinfectados con VHB y SARS-CoV-2, pues todos los pacientes recibieron medicamentos contra COVID-19 y de los 3 pacientes que sufrieron reactivación de VHB, dos fueron tratados con corticosteroides (117).

En este sentido, en un estudio de cohorte prospectivo realizado por Rodríguez-Tajes y col. con el objetivo evaluar el riesgo de reactivación de VHB en pacientes con SARS-CoV-2 tras el uso de terapias inmunomoduladoras (máximo un mes), los autores encontraron que de 61 pacientes coinfectados con VHB y SARS-CoV-2 (38 expuestos a profilaxis y 23 no) solo hubo 2 casos de reactivación de VHB en pacientes sin exposición a profilaxis contra VHB, los cuales presentaron ADN VHB inferior al límite de detección de 15 IU/mL y valores de ALT dentro del rango normal, lo que se corresponde con los valores de ALT observados para ambos grupos, que fueron similares (mayores en pacientes con coinfección sin profilaxis para VHB), lo que llevo a los autores a concluir que el uso durante un corto periodo de tiempo de terapias inmunomoduladoras no parece incrementar el riesgo de reactivación de VHB en pacientes con coinfección de SARS-CoV-2 y VHB (118). De hecho, algunos autores han encontrado que independientemente del uso de medicamentos antivirales en pacientes con SARS-

CoV-2 coinfectados o no con VHB, la presencia de VHB no parece alterar de manera significativa ($p = 0,63$) la progresión de COVID-19 o la disfunción hepática que puede ocurrir por SARS-CoV-2, por lo que han concluido que tanto la infección por SARS-CoV-2 como el uso de inmunosupresores no parece afectar en la reactivación de VHB (119).

No obstante, si bien el papel de inmunomoduladores y medicamentos en pacientes coinfectados con VHB y SARS-CoV-2 no está esclarecido, los mismos no parecen ser la única causa de reactivación del VHB durante la infección con SARS-CoV-2, pues otros autores han reportado un caso con daño hepático (ALT = 1.691 U/L, AST = 2.211 U/L, BilT = 19,7 mg/dl) y reactivación de VHB (ADN VHB 4.000.000 copias vs indetectable 6 meses antes) en un paciente con SARS-CoV-2 en ausencia de uso de los mismos, lo que lleva a la hipótesis de que la sola presencia de SARS-CoV-2 podría ser suficiente para reactivar al VHB y desencadenar los síntomas de la enfermedad. Por consiguiente, no puede descartarse que aún si la evidencia de reactivación de VHB en presencia de SARS-CoV-2 parece difusa, la coinfección de ambos virus podría ejercer un efecto perjudicial en los pacientes, ya sean complicaciones del curso clínico de COVID-19 o una mayor tasa de mortalidad (24).

Soportando lo anterior están los hallazgos de otros autores como Lin y col. quienes con el objetivo de determinar el efecto de la coinfección de VHB y SARS-CoV-2, evaluaron durante 3 semanas el curso clínico de evolución de COVID-19 en pacientes coinfectados o no con VHB, encontrando que si bien la presencia de VHB no parece afectar de forma significativa la evolución de COVID-19 (Prueba T de Student/ Prueba U de Mann-Whitney: días de estadía en hospital expresados como mediana (rango Inter cuartil), $p = 0,186$; Prueba χ^2 / Prueba exacta de Fisher: curso clínico COVID-19 (moderado/severo), $p > 0,999$), la coinfección de VHB y SARS-CoV-2 parece agravar el daño hepático en los pacientes con COVID-19 (Prueba T de Student/ Prueba U de Mann-Whitney: BilT (U/L) expresada como mediana (rango Inter cuartil), $p = 0,027$; AST (U/L) expresada como mediana (rango Inter cuartil), $p < 0,001$; ALT (U/L) expresada como mediana (rango Inter cuartil), $p < 0,001$; BilT (U/L) expresada como valor promedio durante primera semana, $p < 0,05$; AST (U/L) expresada como valor promedio durante primera semana ($p = 0,01$), segunda ($p = 0,01$) y tercera semana ($p = 0,001$); ALT (U/L) expresada como valor promedio durante primera semana ($p = 0,01$), segunda ($p = 0,01$) y tercera semana ($p = 0,05$)), así como producir una trombocitopenia más severa (Prueba T de Student/ Prueba U de Mann-Whitney: plaquetas ($\times 10^9$ /L) expresada como valor promedio durante segunda ($p = 0,05$) y tercera ($p = 0,05$) semana) y mayor inflamación (lactato deshidrogenasa (U/L) expresada como valor promedio durante segunda ($p = 0,05$) y tercera ($p = 0,05$) semana) (121).

Continuando con el mismo objetivo de Lin y col. (119) estudiaron el curso clínico de evolución de COVID-19 en pacientes coinfectados o no con VHB y observaron que

pacientes coinfectados con VHB presentaron significativamente un mayor grado de monocitopenia (Prueba T de Student/ Prueba U de Mann-Whitney: monocitos ($\times 10^9$ /L) expresados como promedio por muestra, $p < 0,01$; glóbulos blancos ($\times 10^9$ /L) expresados como promedio por muestra, $p < 0,05$) y trombocitopenia (Prueba T de Student/ Prueba U de Mann-Whitney: plaquetas ($\times 10^9$ /L) expresados como promedio por muestra, $p < 0,01$), perturbación del funcionamiento hepático (Prueba T de Student/ Prueba U de Mann-Whitney: AST (U/L) expresada como mediana (rango Inter cuartil), $p < 0,05$) y metabolismo lipídico (Prueba T de Student/ Prueba U de Mann-Whitney: lipoproteínas de baja densidad (mmol/L) expresada como mediana (rango Inter cuartil), $p < 0,001$; lipoproteínas de alta densidad (mmol/L) expresada como mediana (rango Inter cuartil), $p < 0,001$; triglicéridos (mmol/L) expresada como mediana (rango Inter cuartil), $p < 0,01$; colesterol (mmol/L) expresada como mediana (rango Inter cuartil), $p < 0,01$), aunque no hubo afectación del curso clínico de COVID-19, lo cual se corresponde con lo observado por otros autores (120-122).

Lo expuesto, implica entonces que en realidad la coinfección de ambos virus si podría afectar la evolución de COVID-19, pues en un estudio de cohorte retrospectivo se evaluó el efecto de la coinfección de VHB y SARS-CoV-2 sobre la función hepática, encontrando que la proporción de pacientes con COVID-19 severo era superior en pacientes con daño hepático (Prueba χ^2 / Prueba exacta de Fisher: severidad de COVID-19 expresada en cantidad de individuos, $p = 0,042$) y que la mayoría de pacientes con dicho daño recibieron tanto medicamentos inmunomoduladores (Prueba χ^2 / Prueba exacta de Fisher: uso de metilprednisolona, expresado en cantidad de individuos, $p = 0,016$) como medicamentos antivirales (Prueba χ^2 / Prueba exacta de Fisher: uso de interferón, expresado en cantidad de individuos, $p = 0,018$), lo que sugiere que el estado hepático de los pacientes debe ser evaluado cuidadosamente durante el tratamiento de la COVID-19. Así lo demuestran Yigit y col. quienes reportaron el fallecimiento de un paciente coinfectado con SARS-CoV-2 y VHB que padecía una hepatitis B aguda que derivó en un fallo hepático fulminante y finalmente la muerte (123) (Tabla 3).

Por otra parte, la evidencia de reactivación de VHC por SARS-CoV-2 es más escasa, lo que podría ser producto de una baja incidencia de coinfección de VHC en pacientes con SARS-CoV-2, como fue previamente observado en un estudio que incluyó a 3620 pacientes con SARS-CoV-2, de los cuales solo 24 presentaban coinfección con VHC (0,66%) (20). No obstante, Lensen y col reportaron el caso de una anciana coinfectada con VHB y VHC que tras vacunarse contra COVID-19 sufrió reactivación de VHC y falleció, pero esta observación debe interpretarse con cuidado pues si bien la paciente presentaba alteración de enzimas hepáticas (ALT = 92 U/L, AST = 113 U/L, BilT = 137 μ mol /L, latencia de VHB (HBsAg negativo) y altos niveles de replicación de VHC (269.229 IU/ml), al tratarse de una paciente sin control para VHC (desde momento de diagnóstico en el 2007) y con varios

factores de comorbilidad es posible que la reactivación de VHC no haya sido causada por la presencia de ARN viral de SARS-CoV-2 en la vacuna (118).

Tabla 3. Estudios que evaluaron la coinfección del SARS-CoV-2 con el VHB.

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Casos SARS-CoV-2 + VHB +	Casos SARS-CoV-2 + VHB -	Tipo de hepatitis B
Aldhaleei y col (22)	2020	Emiratos Árabes	Reporte de caso	1	0	Aguda
Bekçibaşı (121)	2021	Turquía	Cohorte retrospectivo	20	136	Crónica/Latente
Chen y col (118)	2020	China	Cohorte retrospectivo	15	108	Desconocido
Figueredo y col (23)	2021	España	Reporte de caso	1	0	Latente
Li y col (131)	2020	China	Cohorte retrospectivo	7	0	Crónica
Librero-Jiménez y col (24)	2022	España	Reporte de caso	1	0	Crónica
Lin y col (119)	2020	China	Cohorte retrospectivo	17	116	Latente
Liu y col (117)	2020	China	Cohorte retrospectivo	21	326	Crónica
Liu y col (120)	2021	China	Cohorte retrospectivo	50	56	Crónico
M'bodj y col (116)	2021	Marruecos	Reporte de caso	1	0	Crónica
Rodríguez-Tajes y col (16)	2021	España	Cohorte prospectivo	61	0	Latente
Wu y col (24)	2021	China	Reporte de caso	1	0	Latente
Yigit y col (123)	2021	Qatar	Reporte de caso	1	0	Aguda
Yu y col (18)	2021	China	Cohorte prospectivo	7	60	Crónico

Adicionalmente, incluso si la coinfección de SARS-CoV-2 no promueve la reactivación de VHC, la coinfección de ambas enfermedades puede tener serias consecuencias. Se ha observado que pacientes con COVID-19 coinfectados con VHC han presentado una mayor trombocitopenia (168 (IQR 108-268) vs 233 (IQR 181-300) $\times 10^9/L$, $p = 0,002$) y un mayor ratio AST/ALT (1.5 (1.22.2) vs 1.1 (0.8-5.0), $p = 0,001$), un indicador de cirrosis y daño hepático (130). Además, León y col. encontraron que la coinfección de SARS-CoV-2 y VHC parece modular la respuesta inmune de citoquinas, dado que en comparación con pacientes COVID-19, pacientes COVID-19 coinfectados con VHC presentaban una recuperación más lenta, menores niveles de IL-6 ($p = 0,001$), IL-17 ($p = 0,0001$) y TNF- α ($p = 0,05$), y una mayor carga viral de SARS-CoV-2, aumentando por lo tanto la probabilidad de complicaciones en la enfermedad (125).

Soportando lo anterior, en un estudio realizado por Cerbu y col. con el propósito de evaluar el riesgo de disfunción hepática en pacientes con infección activa de VHC, los autores encontraron que al comparar la proporción de pacientes con COVID-19 severo en los grupos con infección de VHC activa ($n = 31$) o no activa ($n = 95$), existía una prevalencia estadísticamente significativa en el grupo con infección activa de VHC (32,2 vs. 7,3%, $\chi^2 = 12,40$, $p = 0,0004$) (126). Además de mayor trombocitopenia (Prueba U de Mann-Whitney: plaquetas (\times/mm^3) expresadas como promedio de muestras, $p <$

0.0001) y mayor alteración hepática (Prueba U de Mann-Whitney: ALT (U/L) expresadas como promedio de muestras, $p < 0,0001$; AST (U/L) expresadas como promedio de muestras, $p < 0,0001$; ALP (U/L) expresadas como promedio de muestras, $p < 0,0012$), los pacientes con infección activa de VHC experimentaron mayores síntomas, siendo significativamente más prevalentes la fatiga (83.8 vs. 64.2%, $p < 0,0001$), la mialgia (54.8 vs. 34.7%, $p < 0,0001$) y la fiebre (87.0 vs. 72.6%, $p < 0,0001$), lo que sugiere que durante la coinfección de SARS-CoV-2 y VHC, el pronóstico de COVID-19 puede empeorar si los pacientes poseen infección activa de VHC, situación que puede ser incluso aún más grave si los pacientes coinfectados con SARS-CoV-2 y VHC presentan cirrosis hepática (127).

Es claro que, si bien la evidencia de reactivación de VHC es escasa, la coinfección de VHC y SARS-CoV-2 puede tener consecuencias sobre la salud de los pacientes, por lo que una reactivación de VHC parece posible, sobre todo, si se considera la desregulación inmunitaria que se ha observado en estos pacientes (125). Adicionalmente, el uso de ciertos medicamentos contra COVID-19 puede tener un impacto en los pacientes coinfectados con VHC, pues existen al menos dos reportes de casos que han asociado la presencia de SARS-CoV-2 con una supresión momentánea de VHC debido al uso de remdesivir, que luego deriva en un repunte de la carga viral pos-tratamiento contra COVID-19 (128,129),

presentando uno de los casos un repunte desde 140 IU/mL ARN de VHC (pretratamiento) hasta 1,675,038 IU/mL ARN de VHC 8 semanas después de padecer COVID-19 y el otro, un repunte de 15700 UI/mL (log10 4,20) ARN de VHC (pretratamiento) a 2.130.000 UI/mL (log10 6,33) ARN de

VHC 3 meses después de sufrir COVID-19, lo que implica que debe mantenerse un estricto monitoreo de los pacientes coinfectados con VHC y SARS-CoV-2 ([Tabla 4](#)).

Tabla 4. Estudios que evaluaron la coinfección del SARS-CoV-2 con el VHC.

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Casos SARS-CoV-2 + VHC +	Casos SARS-CoV-2 + VHC -	Tipo de hepatitis C
Afify y col (127)	2021	Egipto	Cohorte retrospectivo	125	0	Crónica
Cerbu y col (126)	2021	Rumanía	Cohorte retrospectivo	126	0	Crónica/Latente
Da Cunha (128)	2021	Portugal	Reporte de Caso	1	0	Crónica
Jang (129)	2022	Taiwán	Reporte de caso	1	0	Desconocido
Lensen y col (124)	2021	Países Bajos	Reporte de Caso	1	0	Desconocido
Jiménez-Mendoza y col (20)	2022	México	Transversal retrospectivo	24	3476	Desconocido
León y col (125)	2022	Brasil	Cohorte prospectivo	8	22	Crónica

Discusión

La reactivación de VHB y VHC en presencia de SARS-CoV-2 parece depender más del estado inmunitario del paciente. Se ha observado que algunos pacientes coinfectados presentaron linfopenia y monocitopenia, que implica una menor respuesta de monocitos, siendo un factor importante para considerar, puesto que comúnmente los pacientes con infección de VHB activa suelen presentar inhibición de monocitos producto de la presencia de HBsAg. Además, la desregulación de citoquinas proinflamatorias como IL-6 observada en pacientes COVID-19 coinfectados con VHC, donde su producción es menor ([125](#)), que podría promover la susceptibilidad a infecciones, así como la reactivación de virus hepatotropos, específicamente VHB ([20,23,120,130,131](#)). Si adicionalmente, se añade el hecho de que para COVID-19 suelen emplearse terapias inmunomoduladoras como esteroides, se debe tener en consideración que el uso de esteroides puede promover de forma directa la replicación del VHC, así como indirectamente suprimir la respuesta inmunitaria contra VHC, permitiendo su replicación ([12](#)). Lo anterior podría resultar contradictorio con la evidencia presentada hasta el momento, no obstante, debe tenerse en cuenta que durante la COVID-19 se produce un estado altamente inflamatorio que puede derivar en una reacción inmunológica conocida como tormenta de citoquinas, la cual se caracteriza por la producción de citoquinas como IL-6, lo que implicaría protección contra la reactivación de VHB, explicando así la baja incidencia de reactivación observada y resultados donde no se observa relación entre COVID-19 con coinfección de VHB ([23,120,121,132](#)).

En cuanto a las reactivaciones del VHS queda establecido en la evidencia científica que es común en pacientes críticos con SDRA, siendo detectable en el tracto respiratorio inferior. Aunque la disponibilidad de datos sobre la detección de VHS en muestras de sangre de pacientes con COVID-19 es muy poca, se ha observado tasas más altas de PCR positivo para este agente viral, basado fundamentalmente en alteraciones inmunitarias con leucopenia profunda y un gran uso de

inmunomoduladores en pacientes con COVID-19, similar a las conclusiones que se obtuvieron con las reactivaciones de virus hepatotropos. Otro evento inmunitario interesante que se observó en el contexto de esta reactivación fue el aumento de las células T_{CD8+} activadas seguido de una caída en la expresión génica estimulada por interferón después de la reactivación del VHS-1. Esto sugiere que de alguna forma ocurre una falla inmunológica que conduce a la mortalidad con la reactivación del VHS-1, llegando a la conclusión que sería como un epifenómeno. A la luz de estas consideraciones, podría ser posible que el VHS sea un verdadero patógeno inductor de daños en el parénquima pulmonar en una condición de hiperinflamación. Tampoco está claro si el tratamiento con un agente antiviral es beneficioso para estos pacientes. Los pacientes con COVID-19 desarrollan manifestaciones clínicas y biológicas típicas de shock séptico. No hay evidencia clara de que las reactivaciones de *Herpesviridae* provoquen dificultades para desconectar a los pacientes de la VM ni aumenten la duración de la estancia en pacientes con COVID-19, y nuestro tamaño de muestra no nos permitió realizar un análisis multivariado. Se necesitan estudios más amplios para explorar dicha asociación. La identificación rápida de estas coinfecciones parece justificada, ya que puede afectar el pronóstico de los pacientes infectados. Sin embargo, las consecuencias directas y la utilidad de los tratamientos antivirales para estas infecciones por *Herpesviridae* siguen siendo factores que merecen ser investigados.

Conclusiones

La biología de los virus sigue siendo un enigma, sin embargo, cada vez es más comprensible debido a las tecnologías que permiten medir su presencia y comportamiento. Desde la llegada del SARS-CoV-2, el advenimiento de protocolos clínicos, visión sobre el tratamiento y abordaje de enfermedades virales ha aumentado considerablemente. Aunque la llegada de una nueva enfermedad no supone conocerla del todo en primera instancia, ante los reportes esporádicos de varios

centros hospitalarios y grupos de investigación que estudiaron la reactivación viral y coinfección de virus latentes y crónicos durante el curso de la COVID-19; se demostró en esta revisión sistemática que efectivamente la reactivación de otros virus es posible y que tiene implicaciones dentro de las condiciones clínicas que a menudo se observan, tales como el uso exagerado de corticoides, la linfopenia, ventilación mecánica, estado de gravedad, condición de inmunosupresión e inmunogenética propia del individuo. Bajo esta perspectiva queda claro como soporte para dar a conocer a la comunidad clínica, que, ante presentaciones de la enfermedad en modo crítico, vale la ocasión para evaluar coinfecciones virales tales como el VHS, CMV, VEB y los virus hepatotropos VHC y VHB, que generalmente requieren un diagnóstico más específico y de los cuales se piensa de forma aislada. Esta investigación en virtud de sus resultados propone que se investiguen biomarcadores de coinfección y la probabilidad de reactivación in vitro.

Conflicto de Relaciones y Actividades

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de relaciones y actividades.

Registro y Protocolo

Esta revisión está registrada en PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) bajo el número ID 316364

Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento de fondos públicos o privados, la misma fue autofinanciada por los autores.

Referencias Bibliográficas

- Liu Y-C, Kuo R-L, Shih S-R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* [Internet]. 2020;43(4):328–33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2319417020300445> DOI: [10.1016/j.bi.2020.04.007](https://doi.org/10.1016/j.bi.2020.04.007) PMID [32387617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387617/) PMCID [PMC7199674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7199674/)
- Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2022;20(5):270-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0> DOI: [10.1038/s41579-022-00713-0](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0) PMID [35354968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35354968/)
- Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* [Internet]. 2022;23(2):186-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01122-w> DOI: [10.1038/s41590-021-01122-w](https://doi.org/10.1038/s41590-021-01122-w) PMID [35105982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35105982/)
- He X, Cheng X, Feng X, Wan H, Chen S, Xiong M. Clinical Symptom Differences Between Mild and Severe COVID-19 Patients in China: A Meta-Analysis. *Front Public Heal* [Internet]. 2021;8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.561264> DOI: [10.3389/fpubh.2020.561264](https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.561264) PMID [33520906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33520906/) PMCID [PMC7841395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7841395/)
- Patel JR, Amick BC, Vyas KS, Bircan E, Boothe D, Nembhard WN. Racial disparities in symptomatology and outcomes of COVID-19 among adults of Arkansas. *Prev Med Reports* [Internet]. 2022;28:101840. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211335522001474> DOI: [10.1016/j.pmedr.2022.101840](https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101840) PMID [35634216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35634216/) PMCID [PMC9128301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9128301/)
- Li Y, Li C, Wang J, Zhu C, Zhu L, Ji F, et al. A case series of COVID-19 patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(11):2785-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.26201> DOI: [10.1002/jmv.26201](https://doi.org/10.1002/jmv.26201) PMID [32558945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558945/) PMCID [PMC7323302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7323302/)
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020;34:101623. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920300910> DOI: [10.1016/j.tmaid.2020.101623](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623) PMID: [32179124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179124/) PMCID [PMC7102608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7102608/)
- Ramatillah DL, Gan SH, Pratiwy I, Syed Sulaiman SA, Jaber AAS, Jusnita N, et al. Impact of cytokine storm on severity of COVID-19 disease in a private hospital in West Jakarta prior to vaccination. *PLoS One* [Internet]. 2022;17(1):e0262438. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262438> DOI: [10.1371/journal.pone.0262438](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262438) PMID [35077495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35077495/) PMCID [PMC8789122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8789122/)
- Yang M, Lin C, Wang Y, Chen K, Han Y, Zhang H, et al. Cytokine storm promoting T cell exhaustion in severe COVID-19 revealed by single cell sequencing data analysis. *Precis Clin Med* [Internet]. 2022;5(2):pbac014. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbac014> DOI: [10.1093/pcmedi/pbac014](https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbac014) PMID [35694714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35694714/) PMCID [PMC9172646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9172646/)
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* [Internet]. 2020;130(5):2620-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI137244> DOI: [10.1172/JCI137244](https://doi.org/10.1172/JCI137244) PMID [32217835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217835/) PMCID [PMC7190990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7190990/)
- Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Wei J, Huang F, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* [Internet].

- 2020;146(1):119-127. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.027> DOI: [10.1016/j.jaci.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.027) PMID [32360286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360286/) PMCID [PMC7189843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7189843/)
12. Frisoni P, Neri M, D'Errico S, Alfieri L, Bonuccelli D, Cingolani M, et al. Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-related death: from viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1 β , IL-6, IL-15 and TNF- α . *Forensic Sci Med Pathol* [Internet]. 2022;18(1):4-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12024-021-00414-9> DOI: [10.1007/s12024-021-00414-9](https://doi.org/10.1007/s12024-021-00414-9) PMID [34463916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34463916/) PMCID [PMC8406387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8406387/)
 13. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, Abdalla S, Shukri K, Dagfal JN, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(10):2042-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25964> DOI: [10.1002/jmv.25964](https://doi.org/10.1002/jmv.25964) PMID [32369191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369191/) PMCID [PMC7267594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7267594/)
 14. Della-Torre E, Lanzillotta M, Campochiaro C, Cavalli G, De Luca G, Tomelleri A, et al. Respiratory Impairment Predicts Response to IL-1 and IL-6 Blockade in COVID-19 Patients With Severe Pneumonia and Hyper-Inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.675678> DOI: [10.3389/fimmu.2021.675678](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.675678) PMID [33995419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33995419/) PMCID [PMC8117339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8117339/)
 15. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, Zhang N, Wang X-C, Yang X-P, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2020;17(5):541-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3> DOI: [10.1038/s41423-020-0401-3](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3) PMID [32203186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203186/) PMCID [PMC7091621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7091621/)
 16. Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa J, López-Suñé E, Laguno M, Pocerull A, et al. Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy. *J Viral Hepat* [Internet]. 2021;28(1):89-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jvh.13410> DOI: [10.1111/jvh.13410](https://doi.org/10.1111/jvh.13410) PMID [32969557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969557/) PMCID [PMC7537127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7537127/)
 17. Shokri S, Mahmoudvand S. The possibility of hepatitis C reactivation in COVID-19 patients treated with corticosteroids. *Ann Hepatol* [Internet]. 2022;27(4):100704. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268122000461> DOI: [10.1016/j.aohep.2022.100704](https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100704) PMID [35398269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35398269/) PMCID [PMC8986273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8986273/)
 18. Yu R, Tan S, Dan Y, Lu Y, Zhang J, Tan Z, et al. Effect of SARS-CoV-2 coinfection was not apparent on the dynamics of chronic hepatitis B infection. *Virology* [Internet]. 2021;553:131-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682220302385> DOI: [10.1016/j.virol.2020.11.012](https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.11.012) PMID [33276282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33276282/) PMCID [PMC7698656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7698656/)
 19. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020;81(2):266-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046> DOI: [10.1016/j.jinf.2020.05.046](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046) PMID [32473235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473235/) PMCID [PMC7255350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7255350/)
 20. Jiménez-Mendoza JC, Rivera-López FE, González-Lara MF, Valdez-Echeverría RD, Castro-Narro GE, Tore A, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in moderate and severe COVID-19 inpatients: A cross-sectional study at a referral center in Mexico. *Ann Hepatol* [Internet]. 2022;27(3):100684. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268122000266> DOI: [10.1016/j.aohep.2022.100684](https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100684) PMID [35167956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35167956/) PMCID [PMC8839798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8839798/)
 21. Kanwugu ON, Adadi P. HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective. *J Med Virol* [Internet]. 2021;93(2):726-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.26321> DOI: [10.1002/jmv.26321](https://doi.org/10.1002/jmv.26321) PMID [32692406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32692406/) PMCID [PMC7404432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7404432/)
 22. Aldhaleei WA, Alnuaimi A, Bhagavathula AS. COVID-19 Induced Hepatitis B Virus Reactivation: A Novel Case From the United Arab Emirates. *Cureus* [Internet]. 2020;12(6). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/34714-covid-19-induced-hepatitis-b-virus-reactivation-a-novel-case-from-the-united-arab-emirates> DOI: [10.7759/cureus.8645](https://doi.org/10.7759/cureus.8645) PMID [32550096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32550096/) PMCID [PMC7296884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7296884/)
 23. Figueredo CJ, Haider T, Guddati H, Massoumi H. A Case of Hepatitis B Reactivation Associated Hepatitis After Tocilizumab Therapy in a Patient With SARS-CoV-2 Infection. *Journal Am Coll Gastroenterol* [Internet]. 2021;116:s1205-6. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/10001/S2911_A_Case_of_Hepatitis_B_Reactivation.2915.aspx DOI: [10.14309/01.ajg.0000785176.94176.27](https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000785176.94176.27)
 24. Wu YF, Yu WJ, Zhen RB, Jiang YH, Chen Y, Zhang B, et al. COVID-19 or treatment associated immunosuppression may trigger hepatitis B virus reactivation: A case report. *World J Clin Cases* [Internet]. 2021;9(19):5266-9. Disponible en: <https://www.wjnet.com/2307-8960/full/v9/i19/5266.htm> DOI: [10.12998/wjcc.v9.i19.5266](https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i19.5266) PMID [34307577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34307577/) PMCID [PMC8283611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8283611/)
 25. Honore PM, Barreto Gutierrez L, Kugener L, Redant S, Attou R, Gallerani A, et al. SARS-CoV-2 infection as a risk factor for herpesviridae reactivation: consider the potential influence of corticosteroid therapy. *Crit Care* [Internet]. 2020;24(1):623. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03349-9> DOI: [10.1186/s13054-020-03349-9](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03349-9)

- [10.1186/s13054-020-03349-9](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03349-9) PMID [33092622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33092622/) PMCID [PMC7581305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7581305/)
26. Libro Jimémez M, López Garrido MÁ, Fernández Cano MC. Letter to the editor: Reactivation of HBV triggered by SARS-CoV-2 in a patient with cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2022;75(3):765-6. Disponible en: https://journals.lww.com/hep/Fulltext/2022/03000/Letter_to_the_editor_Reactivation_of_HBV.34.aspx DOI: [10.1002/hep.32271](https://doi.org/10.1002/hep.32271) PMID [34888903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34888903/) PMCID [PMC9015477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9015477/)
 27. Hua J, Qian C, Luo Z, Li Q, Wang F. Invasive mechanical ventilation in COVID-19 patient management: the experience with 469 patients in Wuhan. *Crit Care* [Internet]. 2020;24(1):348. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03044-9> DOI: [10.1186/s13054-020-03044-9](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03044-9) PMID [32546258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32546258/) PMCID [PMC7296285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7296285/)
 28. Akter F, Araf Y, Hosen MJ. Corticosteroids for COVID-19: worth it or not? *Mol Biol Rep* [Internet]. 2022;49(1):567-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06793-0> DOI: [10.1007/s11033-021-06793-0](https://doi.org/10.1007/s11033-021-06793-0) PMID [34643927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34643927/) PMCID [PMC8511618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8511618/)
 29. Parra-Sánchez M. Úlceras genitales por virus herpes simplex. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2019;37(4):260-4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-ulceras-genitales-por-virus-herpes-S0213005X18303744> DOI: [10.1016/j.eimc.2018.10.020](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.020) PMID [30580877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580877/)
 30. Crimi S, Fiorillo L, Bianchi A, D'Amico C, Amoroso G, Gorassini F, et al. Herpes Virus, Oral Clinical Signs and QoL: Systematic Review of Recent Data. *Viruses* [Internet]. 2019;11(5):463. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/5/463> DOI: [10.3390/v11050463](https://doi.org/10.3390/v11050463) PMID [31117264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31117264/) PMCID [PMC6563194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6563194/)
 31. Saleh D, Yarrarapu SNS, Sharma S. Herpes Simplex Type 1 [Internet]. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482197/> PMID [29489260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489260/)
 32. Whitley RJ. Herpes simplex virus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2002;13(1):6-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1045187002500340> DOI: [10.1053/spid.2002.29752](https://doi.org/10.1053/spid.2002.29752) PMID [12118847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12118847/)
 33. Mathew Jr J, Sapra A. Herpes Simplex Type 2. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554427/> PMID [32119314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119314/)
 34. Verzosa AL, McGeever LA, Bhark S-J, Delgado T, Salazar N, Sanchez EL. Herpes Simplex Virus 1 Infection of Neuronal and Non-Neuronal Cells Elicits Specific Innate Immune Responses and Immune Evasion Mechanisms. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:644664. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.644664> DOI: [10.3389/fimmu.2021.644664](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.644664) PMID [34135889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34135889/) PMCID [PMC8201405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8201405/)
 35. Alandijany T. Host Intrinsic and Innate Intracellular Immunity During Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Infection. *Front Microbiol* [Internet]. 2019;10:1-20. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.02611/full> DOI: [10.3389/fmicb.2019.02611](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02611) PMID [31781083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31781083/) PMCID [PMC6856869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6856869/)
 36. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence* [Internet]. 2021;12(1):2670-702. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1982373> DOI: [10.1080/21505594.2021.1982373](https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1982373) PMID [34676800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34676800/) PMCID [PMC8923070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8923070/)
 37. Thomas S, Gough G, Latchman D, Coffin R. Herpes Simplex Virus Latency-Associated Transcript Encodes a Protein Which Greatly Enhances Virus Growth, Can Compensate for Deficiencies in Immediate-Early Gene Expression, and Is Likely To Function during Reactivation from Virus Latency. *J Virol* [Internet]. 1999;73(8):6618-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.73.8.6618-6625.1999> DOI: [10.1128/JVI.73.8.6618-6625.1999](https://doi.org/10.1128/JVI.73.8.6618-6625.1999) PMID [10400759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10400759/) PMCID [PMC112746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC112746/)
 38. Bloom DC. HSV LAT and neuronal survival. *Int Rev Immunol* [Internet]. 2004;23(1-2):187-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/08830180490265592> DOI: [10.1080/08830180490265592](https://doi.org/10.1080/08830180490265592) PMID [14690860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14690860/)
 39. Kubat NJ, Amelio AL, Giordani N V., Bloom DC. The Herpes Simplex Virus Type 1 Latency-Associated Transcript (LAT) Enhancer/rcr Is Hyperacetylated during Latency Independently of LAT Transcription. *J Virol* [Internet]. 2004;78(22):12508-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.22.12508-12518.2004> DOI: [10.1128/jvi.78.22.12508-12518.2004](https://doi.org/10.1128/jvi.78.22.12508-12518.2004) PMID [15507638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15507638/) PMCID [PMC525101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC525101/)
 40. Ibarra C, Parada M. Producción de Penicilina en Chile entre 1944 y 1954. *Rev Chil infectología*. 2015;32(1):88-96. DOI: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000200013&lng=en&nrm=iso&tlng=en PMID [25860047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25860047/)
 41. Dogramatzis C, Waisner H, Kalamvoki M. "Non-Essential" Proteins of HSV-1 with Essential Roles In Vivo: A Comprehensive Review. *Viruses* [Internet]. 2021;13(1). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/1/17> DOI: [10.3390/v13010017](https://doi.org/10.3390/v13010017) PMID [33374862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33374862/) PMCID [PMC7824580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7824580/)

42. Feige L, Zaeck LM, Sehl-Ewert J, Finke S, Bourhy H. Innate Immune Signaling and Role of Glial Cells in Herpes Simplex Virus- and Rabies Virus-Induced Encephalitis. *Viruses* [Internet]. 2021;13(12). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/12/2364> DOI: [10.3390/v13122364](https://doi.org/10.3390/v13122364) PMID [34960633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34960633/) PMCID [PMC8708193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8708193/)
43. Zaichick S V, Bohannon KP, Smith GA. Alpha herpesviruses and the Cytoskeleton in Neuronal Infections. *Viruses* [Internet]. 2011;3(7):941-81. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/3/7/941> DOI: [10.3390/v3070941](https://doi.org/10.3390/v3070941) PMID [21994765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21994765/) PMCID [PMC3185784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3185784/)
44. Diwaker D, Wilson DW. Microtubule-Dependent Trafficking of Alpha herpesviruses in the Nervous System: The Ins and Outs. *Viruses* [Internet]. 2019;11(12):1165. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/12/1165> DOI: [10.3390/v11121165](https://doi.org/10.3390/v11121165) PMID [31861082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31861082/) PMCID [PMC6950448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6950448/)
45. Tomtishen III JP. Human cytomegalovirus tegument proteins (pp65, pp71, pp28). *Virol J* [Internet]. 2012;9(1):22. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-22> DOI: [10.1186/1743-422X-9-22](https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-22) PMID [22251420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22251420/) PMCID [PMC3278345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3278345/)
46. Kalejta RF. Tegument Proteins of Human Cytomegalovirus. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2008;72(2):249-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00040-07> DOI: [10.1128/MMBR.00040-07](https://doi.org/10.1128/MMBR.00040-07) PMID [18535146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18535146/) PMCID [PMC2415745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2415745/)
47. Chee MS, Bankier AT, Beck S, Bohni R, Brown CM, Cerny R, et al. Analysis of the Protein-Coding Content of the Sequence of Human Cytomegalovirus Strain AD169 BT - Cytomegaloviruses. En: McDougall JK, editor. *Current Topics in Microbiology and Immunology Cytomegaloviruses* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1990. p. 125-69. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-74980-3_6 DOI: [10.1007/978-3-642-74980-3_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-74980-3_6) PMID [2161319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2161319/)
48. Griffiths PD. Cytomegalovirus. En: Zuckerman A, Banatvala JE, Schoub B, Griffiths P, Mortimer P, editores. *Principles and Practice of Clinical Virology* [Internet]. Sixth. Hoboken New Jersey, USA: Wiley-Blackwell; 2009. p. 161-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/9780470741405.ch8> DOI: [10.1002/9780470741405.ch8](https://doi.org/10.1002/9780470741405.ch8)
49. Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of Pregnancies with Confirmed Cytomegalovirus Fetal Infection. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2013;33(4):203-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000342752> DOI: [10.1159/000342752](https://doi.org/10.1159/000342752) PMID [23571413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23571413/)
50. Grupo de Patología Infecciosa | Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. [Internet]. Disponible en: <https://aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gp>
51. Tinoco Racero I, Caro Gómez N, Rodríguez Leal C, López Tinoco E. Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2014;11(50):2954-64. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030454121470722X> DOI: [10.1016/S0304-5412\(14\)70722-X](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70722-X) PMID [32287897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32287897/)
52. Mohseni M, Boniface MP, Graham C. Mononucleosis. [Internet]. StatPearls. Treasure Island (FL); 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470387> PMID [29261868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261868/)
53. Fica A. Síndrome de mononucleosis infecciosa en pacientes adolescentes y adultos. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2003;20(4):235-42. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003000400003 DOI: [10.4067/S0716-10182003000400003](https://doi.org/10.4067/S0716-10182003000400003)
54. Mate JL, Navarro JT, Hernández Á, Vicenc A. Síndromes linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr [Internet]. Sociedad Española de Microbiología y Enfermedades Infecciosas. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/VEBslinfo.pdf>
55. Terrin L, Dal Col J, Rampazzo E, Zancai P, Pedrotti M, Ammirabile G, et al. Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus activates the hTERT promoter and enhances telomerase activity in B lymphocytes. *J Virol* [Internet]. 2008;82(20):10175-87. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00321-08?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed DOI: [10.1128/JVI.00321-08](https://doi.org/10.1128/JVI.00321-08) PMID [18684838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684838/) PMCID [PMC2566252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2566252/)
56. Rickinson AB, Kieff E. Epstein-Barr virus. En: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE, eds. *Fields Virology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2576.
57. Martín Ruano J, Lázaro Ramos J. Mononucleosis infecciosa en la infancia. *Pediatr Integr* [Internet]. 2014;18(3):141-52. Disponible en: <https://www.pediatrintegral.es/publicacion-2014-04/mononucleosis-infecciosa-en-la-infancia/>
58. Frade R, Barel M, Ehlin-Henriksson B, Klein G. gp140, the C3d receptor of human B lymphocytes, is also the Epstein-Barr virus receptor. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1985;82(5):1490-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.82.5.1490> DOI: [10.1073/pnas.82.5.1490](https://doi.org/10.1073/pnas.82.5.1490)

- [10.1073/pnas.82.5.1490](https://doi.org/10.1073/pnas.82.5.1490) PMID [2983347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2983347/) PMCID [PMC397288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC397288/)
59. Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr Virus Entry. *J Virol* [Internet]. 2007;81(15):7825-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.00445-07> DOI: [10.1128/JVI.00445-07](https://doi.org/10.1128/JVI.00445-07) PMID [17459936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17459936/) PMCID [PMC1951282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC1951282/)
 60. Haan KM, Kyeong Lee S, Longnecker R. Different Functional Domains in the Cytoplasmic Tail of Glycoprotein B Are Involved in Epstein-Barr Virus-Induced Membrane Fusion. *Virology* [Internet]. 2001;290(1):106-14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682201911419> DOI: [10.1006/viro.2001.1141](https://doi.org/10.1006/viro.2001.1141) PMID [11882994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11882994/)
 61. World Health Organization. Hepatitis [Internet]. [citado 27 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab_1
 62. Gupta M, Manek G, Dombrowski K, Maiwall R. Newer developments in viral hepatitis: Looking beyond hepatotropic viruses. *World J Meta-Analysis*. 2021;9(6):522-42. DOI: [10.13105/wjma.v9.i6.522](https://doi.org/10.13105/wjma.v9.i6.522)
 63. Sherlock S. Chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 1984;4(1 Suppl):25S-28S. Disponible en: https://journals.lww.com/hep/Abstract/1984/01001/Chronic_Hepatitis_and_Cirrhosis.8.aspx DOI: [10.1002/hep.1840040709](https://doi.org/10.1002/hep.1840040709) PMID [6420307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6420307/)
 64. Anderson RT, Choi HSJ, Lenz O, Peters MG, Janssen HLA, Mishra P, et al. Association Between Seroclearance of Hepatitis B Surface Antigen and Long-term Clinical Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;19(3):463-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.041> DOI: [10.1016/j.cgh.2020.05.041](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.041) PMID [32473348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473348/)
 65. Goulis I, Karatapanis S, Akriviadis E, Deutsch M, Dalekos GN, Raptopoulou-Gigi M, et al. On-treatment prediction of sustained response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Liver Int* [Internet]. 2015;35(5):1540-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/liv.12725> DOI: [10.1111/liv.12725](https://doi.org/10.1111/liv.12725) PMID [25368957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25368957/)
 66. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 2017;67(2):370-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021> DOI: [10.1016/j.jhep.2017.03.021](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021) PMID [28427875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427875/)
 67. Larsson SB, Eilard A, Malmström S, Hannoun C, Dhillon AP, Norkrans G, et al. HBsAg quantification for identification of liver disease in chronic hepatitis B virus carriers. *Liver Int* [Internet]. 2014;34(7):e238-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/liv.12345> DOI: [10.1111/liv.12345](https://doi.org/10.1111/liv.12345) PMID [24118747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24118747/)
 68. Adachi S, Shibuya A, Miura Y, Takeuchi A, Nakazawa T, Saigenji K. Impact of occult hepatitis B virus infection and prior hepatitis B virus infection on development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2008;43(7):849-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00365520801935459> DOI: [10.1080/00365520801935459](https://doi.org/10.1080/00365520801935459) PMID [18584524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18584524/)
 69. Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Prevalence of Low-Level Hepatitis B Viremia in Patients with HBV Surface Antigen-Negative Hepatocellular Carcinoma with and without Hepatitis C Virus Infection in Japan: Analysis by COBAS TaqMan Real-Time PCR. *Intervirology* [Internet]. 2007;50(4):241-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000101911> DOI: [10.1159/000101911](https://doi.org/10.1159/000101911) PMID [17446712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17446712/)
 70. Vitale F, Tramuto F, Orlando A, Vizzini G, Meli V, Cerame G, et al. Can the serological status of "anti-HBc alone" be considered a sentinel marker for detection of "occult" HBV infection? *J Med Virol* [Internet]. 2008;80(4):577-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.21121> DOI: [10.1002/jmv.21121](https://doi.org/10.1002/jmv.21121) PMID [18297707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18297707/)
 71. Yang H-C, Kao J-H. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanisms and clinical significance. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2014;3(1):1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/emi.2014.64> DOI: [10.1038/emi.2014.64](https://doi.org/10.1038/emi.2014.64) PMID [26038757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26038757/) PMCID [PMC4185362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4185362/)
 72. Vaillant A. HBsAg, Subviral Particles, and Their Clearance in Establishing a Functional Cure of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *ACS Infect Dis* [Internet]. 2021;7(6):1351-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00638> DOI: [10.1021/acsinfecdis.0c00638](https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00638) PMID [33302622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302622/)
 73. Dandri M, Petersen J. cccDNA Maintenance in Chronic Hepatitis B – Targeting the Matrix of Viral Replication. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2020;13:3873-86. Disponible en: <https://www.dovepress.com/cccdna-maintenance-in-chronic-hepatitis-b-ndash-targeting-the-matrix-o-peer-reviewed-fulltext-article-IDR> DOI: [10.2147/IDR.S240472](https://doi.org/10.2147/IDR.S240472) PMID [33149632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33149632/) PMCID [PMC7605611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7605611/)
 74. Chigbu DI, Loonawat R, Sehgal M, Patel D, Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. *Cells* [Internet]. 2019;8(4). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/4/376> DOI: [10.3390/cells8040376](https://doi.org/10.3390/cells8040376) PMID [31027278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027278/) PMCID [PMC6523734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6523734/)

75. Castillo I, Pardo M, Bartolomé J, Ortiz-Movilla N, Rodríguez-Iñigo E, Lucas S de, et al. Occult Hepatitis C Virus Infection in Patients in Whom the Etiology of Persistently Abnormal Results of Liver-Function Tests Is Unknown. *J Infect Dis* [Internet]. 2004;189(1):7-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/380202> DOI: [10.1086/380202](https://doi.org/10.1086/380202) PMID [14702147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14702147/)
76. Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of Hepatitis C Viral Resistance to Direct Acting Antivirals. *Viruses* [Internet]. 2015;7(12):6716-29. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/7/12/2968> DOI: [10.3390/v7122968](https://doi.org/10.3390/v7122968) PMID [26694454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694454/) PMCID [PMC4690891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4690891/)
77. Cuevas JM, González-Candelas F, Moya A, Sanjuán R. Effect of Ribavirin on the Mutation Rate and Spectrum of Hepatitis C Virus In Vivo. *J Virol* [Internet]. 2009;83(11):5760-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.00201-09> DOI: [10.1128/JVI.00201-09](https://doi.org/10.1128/JVI.00201-09) PMID [19321623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321623/) PMCID [PMC2681971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2681971/)
78. Ribeiro RM, Li H, Wang S, Stoddard MB, Learn GH, Korber BT, et al. Quantifying the Diversification of Hepatitis C Virus (HCV) during Primary Infection: Estimates of the In Vivo Mutation Rate. *PLOS Pathog* [Internet]. 2012;8(8):e1002881. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002881> DOI: [10.1371/journal.ppat.1002881](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002881) PMID [22927817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22927817/) PMCID [PMC3426522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3426522/)
79. Cuevas JM, Geller R, Garijo R, López-Aldeguer J, Sanjuán R. Extremely High Mutation Rate of HIV-1 In Vivo. *PLOS Biol* [Internet]. 2015;13(9):e1002251. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002251> DOI: [10.1371/journal.pbio.1002251](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002251) PMID [26375597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26375597/) PMCID [PMC4574155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4574155/)
80. Ahn E, Kang H. Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesth* [Internet]. 2018;71(2):103-12. Disponible en: <https://doi.org/10.4097/kjae.2018.71.2.103> DOI: [10.4097/kjae.2018.71.2.103](https://doi.org/10.4097/kjae.2018.71.2.103) PMID [29619782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29619782/) PMCID [PMC5903119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5903119/)
81. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021;372(71). Disponible en: <http://www.bmj.com/content/372/bmj.n71.abstract> DOI: [10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71) PMID [33782057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/) PMCID [PMC8005924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8005924/)
82. Parry HM, Zuo J, Frumento G, Mirajkar N, Inman C, Edwards E, et al. Cytomegalovirus viral load within blood increases markedly in healthy people over the age of 70 years. *Immun Ageing* [Internet]. 2016;13:1. Disponible en: <https://immunityageing.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12979-015-0056-6> DOI: [10.1186/s12979-015-0056-6](https://doi.org/10.1186/s12979-015-0056-6) PMID [26734066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26734066/) PMCID [PMC4700608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4700608/)
83. Kadambari S, Klenerman P, Pollard AJ. Why the elderly appears to be more severely affected by COVID-19: The potential role of immunosenescence and CMV. *Rev Med Virol* [Internet]. 2020;30(5):e2144. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.2144> DOI: [10.1002/rmv.2144](https://doi.org/10.1002/rmv.2144) PMID [32671966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32671966/) PMCID [PMC7404358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7404358/)
84. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(23):2255-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMr2026131> DOI: [10.1056/NEJMr2026131](https://doi.org/10.1056/NEJMr2026131) PMID [33264547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264547/) PMCID [PMC7727315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7727315/)
85. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020;2(12):e754-63. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30343-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30343-X/fulltext) DOI: [10.1016/S2665-9913\(20\)30343-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30343-X) PMID [33015645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015645/) PMCID [PMC7524533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7524533/)
86. Pourabdollah Toutkaboni M, Hakamifard A, Abtahian Z, Mirahmadian A, Rahdar M, Mokhber Dezfuli M, et al. Co-infection of *Klebsiella pneumoniae*, Cytomegalovirus, *Aspergillus* and *Zygomycete* in a patient with SARS-CoV-2. *Clin Case Reports* [Internet]. 2022;10(7):e6033. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ccr3.6033> DOI: [10.1002/ccr3.6033](https://doi.org/10.1002/ccr3.6033) PMID [35846907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35846907/) PMCID [PMC9272201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9272201/)
87. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* [Internet]. 2009;13(3):R68. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/cc7875> DOI: [10.1186/cc7875](https://doi.org/10.1186/cc7875) PMID [19442306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19442306/) PMCID [PMC2717427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2717427/)
88. Moniz P, Brito S, Póvoa P. SARS-CoV-2 and Cytomegalovirus Co-Infections—A Case Series of Critically Ill Patients. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(13):2792. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/13/2792> DOI: [10.3390/jcm10132792](https://doi.org/10.3390/jcm10132792) PMID [34201947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34201947/) PMCID [PMC8268027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8268027/)
89. Pinilla-Rello A, Huarte-Lacunza R, Vicente-Iturbe C, Claraco-Vega L. Reactivación de citomegalovirus en pacientes críticos con infección por COVID-19. *ILAPHAR* [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/reactivacion-de-citomegalovirus-en-pacientes-criticos-con-infeccion-por-covid-19/>
90. García-Martínez FJ, Moreno-Artero E, Jahnke S. SARS-CoV-2 and EBV coinfection. *Med Clínica* [Internet]. 2020;155(7):319-20. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-clinica-english-edition--462-articulo-sars-cov-2-ebv-coinfection-S2387020620304241> DOI: [10.1016/j.medcle.2020.06.010](https://doi.org/10.1016/j.medcle.2020.06.010)
91. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(18):1708-20.

- Disponibile en:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> DOI:
[10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032) PMID [32109013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/) PMCID
[PMC7092819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7092819/)
92. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* [Internet]. 2003;362(9398):1828-38. Disponible en:
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14904-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14904-5) DOI:
[10.1016/S0140-6736\(03\)14904-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14904-5) PMID [14654323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14654323/)
93. Schoninger S, Dubrovskaya Y, Marsh K, Altshuler D, Prasad P, Louie E, et al. Outcomes of Cytomegalovirus Viremia Treatment in Critically Ill Patients With COVID-19 Infection. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022;9(7):ofac286. Disponible en:
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofac286> DOI:
[10.1093/ofid/ofac286](https://doi.org/10.1093/ofid/ofac286) PMID [35859993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35859993/) PMCID
[PMC9214167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9214167/)
94. Johnson AK, Ghazarian Z, Cendrowski KD, Persichino JG. Pulmonary aspergillosis and mucormycosis in a patient with COVID-19. *Med Mycol Case Rep* [Internet]. 2021;32:64-7. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211753921000257?via%3Dihub> DOI:
[10.1016/j.mmcr.2021.03.006](https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2021.03.006) PMID [33842203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33842203/) PMCID
[PMC8025540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8025540/)
95. Söderberg-Nauclér C. Does reactivation of cytomegalovirus contribute to severe COVID-19 disease? *Immun Ageing* [Internet]. 2021;18(1):12. Disponible en:
<https://doi.org/10.1186/s12979-021-00218-z> DOI:
[10.1186/s12979-021-00218-z](https://doi.org/10.1186/s12979-021-00218-z) PMID
[33712035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33712035/) PMCID [PMC7952506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7952506/)
96. Chakravorty S, Cochrane AB, Psotka MA, Regmi A, Marinak L, Thatcher A, et al. CMV Infection Following mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplant Direct* [Internet]. 2022;8(7):e1344. Disponible en:
https://journals.lww.com/transplantationdirect/Fulltext/2022/07000/CMV_Infection_Following_mRNA_SAR_S_CoV_2.1.aspx DOI:
[10.1097/txd.0000000000001344](https://doi.org/10.1097/txd.0000000000001344) PMID
[35706606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35706606/) PMCID [PMC9191559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9191559/)
97. Moss P. "The ancient and the new": is there an interaction between cytomegalovirus and SARS-CoV-2 infection? *Immun Ageing* [Internet]. 2020;17(1):14. Disponible en:
<https://doi.org/10.1186/s12979-020-00185-x> DOI:
[10.1186/s12979-020-00185-x](https://doi.org/10.1186/s12979-020-00185-x) PMID
[32501397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32501397/) PMCID [PMC7251217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7251217/)
98. Im JH, Nahm CH, Je YS, Lee J-S, Baek JH, Kwon HY, et al. The effect of Epstein-Barr virus viremia on the progression to severe COVID-19. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2022;101(18). Disponible en:
https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2022/05060/The_effect_of_Epstein_Barr_virus_viremia_on_the.2.aspx DOI:
[10.1097/md.00000000000029027](https://doi.org/10.1097/md.00000000000029027) PMID
[35550458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35550458/) PMCID
[PMC9276369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9276369/)
99. Narahari PG, Gebbia J, Alperstein W, Kleiner G, Gans M. Post-SARS-CoV-2 Atypical Inflammatory Syndrome in a Toddler with X-Linked Inhibitor of Apoptosis Deficiency After Stem Cell Transplant. *J Clin Immunol* [Internet]. 2022;42(8):1600-3. Disponible en:
<https://doi.org/10.1007/s10875-022-01316-3> DOI:
[10.1007/s10875-022-01316-3](https://doi.org/10.1007/s10875-022-01316-3) PMID [35821452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35821452/)
100. Herzum A, Trave I, D'Agostino F, Burlando M, Cozzani E, Parodi A. Epstein-Barr virus reactivation after COVID-19 vaccination in a young immunocompetent man: a case report. *Clin Exp Vaccine Res* [Internet]. 2022;11(2):222-5. Disponible en:
<https://doi.org/10.7774/cevr.2022.11.2.222> DOI:
[10.7774/cevr.2022.11.2.222](https://doi.org/10.7774/cevr.2022.11.2.222) PMID [35799871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35799871/) PMCID
[PMC9200649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9200649/)
101. Jo N, Zhang R, Ueno H, Yamamoto T, Weiskopf D, Nagao M, et al. Aging and CMV Infection Affect Pre-existing SARS-CoV-2-Reactive CD8+ T Cells in Unexposed Individuals. *Front Aging* [Internet]. 2021;2:1-16. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fragi.2021.719342/full> DOI:
[10.3389/fragi.2021.719342](https://doi.org/10.3389/fragi.2021.719342) PMID
[35822004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35822004/) PMCID [PMC9261342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9261342/)
102. Choudhary D, Kenwar D, Sharma A, Bhalla A, Singh S, Singh MP, et al. Risk factors for mortality in kidney transplant recipients with COVID-19: a single center experience and case-control study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2022;23(1):241. Disponible en:
<https://doi.org/10.1186/s12882-022-02821-8> DOI:
[10.1186/s12882-022-02821-8](https://doi.org/10.1186/s12882-022-02821-8) PMID
[35799110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35799110/) PMCID
[PMC9260968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9260968/)
103. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int* [Internet]. 2022;42(9):1523-30. Disponible en:
<https://doi.org/10.1007/s00296-022-05146-9> DOI:
[10.1007/s00296-022-05146-9](https://doi.org/10.1007/s00296-022-05146-9) PMID
[35650445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650445/) PMCID [PMC9159383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9159383/)
104. Le Balç'h P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Tadié J-M, Reizine F. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care* [Internet]. 2020;24(1):530. Disponible en:
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-03252-3> DOI:
[10.1186/s13054-020-03252-3](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03252-3) PMID
[32859241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32859241/) PMCID [PMC7453668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7453668/)
105. Meyer A, Buetti N, Houhou-Fidouh N, Patrier J, Abdel-Nabey M, Jaquet P, et al. HSV-1 reactivation is associated with an increased risk of mortality and pneumonia in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care* [Internet]. 2021;25(1):417. Disponible en:
<https://doi.org/10.1186/s13054-021-03843-8> DOI:
[10.1186/s13054-021-03843-8](https://doi.org/10.1186/s13054-021-03843-8) PMID
[34872611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34872611/) PMCID
[PMC8647503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8647503/)
106. Chiesa AF, Pallanza M, Martinetti G, Lanzi F, Previsdomini M, Pagnamenta A, et al. Herpes simplex virus reactivation in patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome: a prospective

- cohort study. *Antivir Ther* [Internet]. 2022;27(1):13596535211068612. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/13596535211068613> DOI: [10.1177/13596535211068613](https://doi.org/10.1177/13596535211068613)
107. Franceschini E, Cozzi-Lepri A, Santoro A, Bacca E, Lancellotti G, Menozzi M, et al. Herpes Simplex Virus Re-Activation in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia: A Prospective, Observational Study. *Microorganisms* [Internet]. 2021;9(9). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/9/1896> DOI: [10.3390/microorganisms9091896](https://doi.org/10.3390/microorganisms9091896) PMID [34576791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34576791/) PMCID [PMC8465957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8465957/)
108. Giacobbe DR, Di Bella S, Dettori S, Brucci G, Zerbato V, Pol R, et al. Reactivation of Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Detected on Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF) Samples in Critically Ill COVID-19 Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation: Preliminary Results from Two Italian Centers. *Microorganisms* [Internet]. 2022;10(2). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/2/362> DOI: [10.3390/microorganisms10020362](https://doi.org/10.3390/microorganisms10020362) PMID [35208817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208817/) PMCID [PMC8875622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8875622/)
109. Seeßle J, Hippchen T, Schnitzler P, Gsenger J, Giese T, Merle U. High rate of HSV-1 reactivation in invasively ventilated COVID-19 patients: Immunological findings. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(7):e0254129. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254129> DOI: [10.1371/journal.pone.0254129](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254129) PMID [34197543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34197543/) PMCID [PMC8248692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8248692/)
110. Herlinger AL, Monteiro FLL, D'arc M, Moreira FRR, Westgarth HJ, Galliez RM, et al. Identification and characterization of SARS-CoV-2 and Human alphaherpesvirus 1 from a productive coinfection in a fatal COVID-19 case. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2021;116(1):1-9. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/MgHwBf6HDtZwTpC8PT5YCDP/?lang=en> DOI: [10.1590/0074-0276021017635019069](https://doi.org/10.1590/0074-0276021017635019069) PMID [35019069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35019069/) PMCID [PMC8752051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8752051/)
111. Lovati C, Osio M, Pantoni L. Diagnosing herpes simplex-1 encephalitis at the time of COVID-19 pandemic. *Neurol Sci* [Internet]. 2020;41(6):1361-4. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-020-04461-y> DOI: [10.1007/s10072-020-04461-y](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04461-y) PMID [32405882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405882/) PMCID [PMC7220643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7220643/)
112. Hernandez JM, Singam H, Babu A, Aslam S, Lakshmi S. SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) and Herpes Simplex Virus-1 Conjunctivitis: Concurrent Viral Infections or a Cause-Effect Result? [Internet]. *Cureus*. 2021;13:e12592. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/45965-sars-cov-2-infection-covid-19-and-herpes-simplex-virus-1-conjunctivitis-concurrent-viral-infections-or-a-cause-effect-result#!/> DOI: [10.7759/cureus.12592](https://doi.org/10.7759/cureus.12592) PMID [33575153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33575153/) PMCID [PMC7870094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7870094/)
113. Busani S, Bedini A, Biagioni E, Serio L, Tonelli R, Meschiarì M, et al. Two Fatal Cases of Acute Liver Failure Due to HSV-1 Infection in COVID-19 Patients Following Immunomodulatory Therapies. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021;73(1):e252-5. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/73/1/e252/5896943?login=false> DOI: [10.1093/cid/ciaa1246](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1246) PMID [32840571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840571/) PMCID [PMC7499514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7499514/)
114. Majtanova N, Kriskova P, Keri P, Fellner Z, Majtan J, Kolar P. Herpes Simplex Keratitis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Series of Five Cases. [Internet]. *Medicina*. 2021;57. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/5/412> DOI: [10.3390/medicina57050412](https://doi.org/10.3390/medicina57050412) PMID [33923158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33923158/) PMCID [PMC8146587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8146587/)
115. Xu R, Zhou Y, Cai L, Wang L, Han J, Yang X, 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. [Internet]. *The British J Derm*. 2020;183:1145-7. Disponible en: <https://academic.oup.com/bjd/article-lookup/doi/10.1111/bjd.19484> DOI: [10.1111/bjd.19484](https://doi.org/10.1111/bjd.19484). PMID [32790074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32790074/) PMCID [PMC7436688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7436688/)
116. M'bodj K, Abid H, Adil N, Abkari M El, Aqodad N. What would be the impact of COVID-19 on liver function of a patient with chronic hepatitis B? About a case and literature review. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2021;38:225. Disponible en: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/38/225/full/> DOI: [10.11604/pamj.2021.38.225.28123](https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.225.28123) PMID [34046130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34046130/) PMCID [PMC8140681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8140681/)
117. Liu J, Wang T, Cai Q, Sun L, Huang D, Zhou G, et al. Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* [Internet]. 2020;50(11):1211-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hepr.13553> DOI: [10.1111/hepr.13553](https://doi.org/10.1111/hepr.13553) PMID [32761993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761993/) PMCID [PMC7436737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7436737/)
118. Chen X, Jiang Q, Ma Z, Ling J, Hu W, Cao Q, et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 and Hepatitis B Virus Co-infection. *Viral Sin* [Internet]. 2020;35(6):842-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00276-5> DOI: [10.1007/s12250-020-00276-5](https://doi.org/10.1007/s12250-020-00276-5) PMID [32839868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839868/) PMCID [PMC7444863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7444863/)
119. Lin Y, Yuan J, Long Q, Hu J, Deng H, Zhao Z, et al. Patients with SARS-CoV-2 and HBV co-infection are at risk of greater liver injury. *Genes Dis* [Internet]. 2021;8(4):484-92. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-3042\(20\)30136-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-3042(20)30136-7) DOI: [10.1016/j.gendis.2020.11.005](https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.11.005) PMID [33225036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33225036/) PMCID [PMC7672332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7672332/)
120. Liu R, Zhao L, Cheng X, Han H, Li C, Li D, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with hepatitis B virus infection - a retrospective study. *Liver Int*

- [Internet]. 2021;41(4):720-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/iv.14774> DOI: [10.1111/iv.14774](https://doi.org/10.1111/iv.14774) PMID [33351265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351265/)
121. Bekçibaşı M, Arslan E. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) /Hepatitis B virus (HBV) Co-infected Patients: A case series and review of the literature. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021;75(9):e14412. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14412> DOI: [10.1111/ijcp.14412](https://doi.org/10.1111/ijcp.14412) PMID [34051031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051031/) PMCID [PMC8237021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8237021/)
 122. Li Y, Li C, Wang J, Zhu C, Zhu L, Ji F, et al. A case series of COVID-19 patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(11):2785-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.26201> DOI: [10.1002/jmv.26201](https://doi.org/10.1002/jmv.26201) PMID [32558945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558945/) PMCID [PMC7323302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7323302/)
 123. Yigit Y, Haddad M, Elmoheen A, Shogaa MR, Tawel R, Mohamed YK, et al. Can COVID-19 Cause Flare-Ups of Acute Hepatitis B? An Atypical Presentation of COVID-19 with Acute Hepatitis B. *Case Rep Infect Dis* [Internet]. 2021;2021:8818678. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/8818678> DOI: [10.1155/2021/8818678](https://doi.org/10.1155/2021/8818678) PMID [33564481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33564481/) PMCID [PMC7865203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7865203/)
 124. Lensen R, Netea MG, Rosendaal FR. Hepatitis C Virus Reactivation Following COVID-19 Vaccination - A Case Report. *Int Med Case Rep J* [Internet]. 2021;14:573-6. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.2147/IMCRJ.S328482> DOI: [10.2147/IMCRJ.S328482](https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S328482) PMID [34512037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34512037/) PMCID [PMC8412816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8412816/)
 125. León FJF, da Silva LL, Santos AC, Duarte da Costa V, Miguel JC, Marques JT, et al. Immunological and virological aspects of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and hepatitis C virus. *J Med Virol* [Internet]. 2022;94(5):2296-301. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.27614> DOI: [10.1002/jmv.27614](https://doi.org/10.1002/jmv.27614) PMID [35064576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35064576/) PMCID [PMC9015401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9015401/)
 126. Cerbu B, Pantea S, Bratosin F, Vidican I, Turaiche M, Frenț S, et al. Liver Impairment and Hematological Changes in Patients with Chronic Hepatitis C and COVID-19: A Retrospective Study after One Year of Pandemic. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2021;57(6). Disponible en: <https://www.mdpi.com/resolver?pii=medicina57060597> DOI: [10.3390/medicina57060597](https://doi.org/10.3390/medicina57060597) PMID [34200570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34200570/) PMCID [PMC8226804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8226804/)
 127. Afify S, Eysa B, Hamid FA, Abo-Elazm OM, Edris MA, Maher R, et al. Survival and outcomes for co-infection of chronic hepatitis C with and without cirrhosis and COVID-19: A multicenter retrospective study. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2021;27(42):7362-75. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v27/i42/7362.htm> DOI: [10.3748/wjg.v27.i42.7362](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i42.7362) PMID [34876795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34876795/) PMCID [PMC8611210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8611210/)
 128. da Cunha MR, Rodrigues IC, Trigueiros F, Freitas LC, Braz S, Cota Medeiros F. A Case of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Treatment With Remdesivir in a Hepatitis C-Coinfected Patient Resulting in Temporary Viral Control and Posttreatment Flare. *Open forum Infect Dis* [Internet]. 2021;8(4):ofab100. Disponible en: <https://academic.oup.com/ofid/article-lookup/doi/10.1093/ofid/ofab100> DOI: [10.1093/ofid/ofab100](https://doi.org/10.1093/ofid/ofab100) PMID [33880393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33880393/) PMCID [PMC7989155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7989155/)
 129. Jang T-Y. Suppression of hepatitis C virus replication during COVID-19 infection. *Kaohsiung J Med Sci* [Internet]. 2022;38(4):394-5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/kjm2.12498> DOI: [10.1002/kjm2.12498](https://doi.org/10.1002/kjm2.12498) PMID [35049136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35049136/) PMCID [PMC9015376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9015376/)
 130. Baroiu L, Anghel L, Laurențiu Tatu A, Iancu AV, Dumitru C, Leșe A-C, et al. Risk of hepatitis B reactivation: From biologic therapies for psoriasis to immunosuppressive therapies for COVID-19 (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. 2022;23(6):385. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9019722> DOI: [10.3892/etm.2022.11312](https://doi.org/10.3892/etm.2022.11312) PMID [35495599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35495599/) PMCID [PMC9019722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9019722/)
 131. Li H, Tu Z. The Role of Monocytes/Macrophages in HBV and HCV Infection. En: Ghosh A, editor. *Biology of Myelomonocytic Cells* [Internet]. Rijeka: IntechOpen; 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.5772/intechopen.68353> DOI: [10.5772/intechopen.68353](https://doi.org/10.5772/intechopen.68353)
 132. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine* [Internet]. 2020;133:155151. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043-4666\(20\)30167-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043-4666(20)30167-8) DOI: [10.1016/j.cyto.2020.155151](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155151) PMID [32544563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544563/) PMCID [PMC7260598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7260598/)

Autores:

Correspondencia: Ponce-Pincay Roberto. <https://orcid.org/0000-0002-4753-0397>. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa. Manabí-Ecuador. E-mail: robertponce03@hotmail.com

Diana Callejas. <https://orcid.org/0000-0002-7864-5357>. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Sede Esmeraldas. Carrera de Laboratorio Clínico. Esmeraldas. Esmeraldas-Ecuador. E-mail: diana.callejas@utm.edu.ec

Contribución de los Autores:

PPR y **DC:** investigación, curación de datos, validación, análisis formal, redacción-preparación del borrador original, investigación, redacción-revisión y edición.