



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

TRABAJO FIN DE GRADO

**HERPES ZÓSTER: LA ENFERMEDAD SILENCIOSA.
MECANISMOS PATOGENICOS DEL VIRUS VARICELA
ZÓSTER Y VACUNACIÓN FRENTE AL HERPES
ZÓSTER**

Autor: Jorge Hernández Rico

Fecha: Julio 2019

Tutor: Dra. Gloria Molero Martín-Portugués

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
2.1. Características microbiológicas del Virus de la Varicela Zóster.....	3
2.2. Epidemiología del Herpes Zóster.....	4
2.3. Aspectos clínicos del Herpes Zóster.....	5
2.4. Ciclo vírico.....	7
3. OBJETIVOS	8
4. METODOLOGÍA	8
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
5.1. Moléculas y factores de virulencia implicados en la patogénesis.....	9
5.2. Aspectos inmunológicos.....	14
5.3. Prevención frente al Herpes Zóster: vacunas.....	16
6. CONCLUSIONES	19
7. BIBLIOGRAFÍA	20

1. RESUMEN

La enfermedad neurocutánea del Herpes Zóster (HZ) es resultado de la reactivación del Virus de la Varicela Zóster, un agente neurotrófico y recurrente que establece latencia en las neuronas de los ganglios sensitivos. La clínica suele ser benigna y autolimitada, pero en algunos casos en los que la inmunidad celular está alterada, como en pacientes inmunocomprometidos o en personas de edad avanzada, se producen complicaciones y la enfermedad se cronifica. Aproximadamente un 25-30% de la población infectada (más del 90% de la población mundial) sufrirá una recurrencia de HZ a lo largo de su vida. Es una patología frecuente con un impacto negativo muy grande en la calidad de vida de los adultos mayores.

La alta tasa de recurrencia en una población prevalente muy grande, junto con las complicaciones cada vez más frecuentes debido al aumento de los factores de riesgo en la sociedad actual, hacen que la preocupación de las autoridades sanitarias haya aumentado con respecto al HZ. Este hecho se ha traducido en un mayor interés por conocer la clínica y los mecanismos patogénicos del virus y de esta forma desarrollar estrategias preventivas basadas en la vacunación eficaz y segura de la población de riesgo. Actualmente existen dos estrategias vacunales, teniendo especial relevancia la vacuna Shingrix por su alta eficacia en la prevención a corto y largo plazo del HZ y sus complicaciones.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1 Características microbiológicas del Virus de la Varicela Zóster

El Virus de la Varicela Zóster (VVZ) produce la enfermedad conocida como varicela en la primoinfección, establece latencia en los ganglios sensoriales y cuando se reactiva, provoca Herpes Zóster (HZ) o zona. Pertenece a un importante grupo de virus de ácido desoxirribonucleico (ADN), los Herpesvirus, que son ubicuos y mayoritariamente neurotrópicos. Son virus con características morfológicas y replicativas similares, que tienen la capacidad de establecer infecciones latentes y recurrentes, en las cuales la inmunidad celular juega un importante papel. ⁽¹⁾

En la familia *Herpesvirinae* se incluyen otras especies potencialmente patógenas clasificadas en 3 subgrupos ⁽¹⁾:

α-herpesvirus (<i>alphaherpesvirinae</i>)	VHS1: Virus herpes simple 1 (VHH-1)	VHS2: Virus herpes simple 2 (VHH-2)	VVZ: Virus de la varicela zóster (VHH-3)
β-herpesvirus (<i>betaherpesvirinae</i>)	CMV: Citomegalovirus (VHH-5)	Herpesvirus linfotrópico (VHH-6)	Herpesvirus humano 7 (VHH-7)
γ-herpesvirus (<i>gammaherpesvirinae</i>)	VEB: Virus de Epstein-Barr (VHH-4)	Virus del sarcoma de Kaposi (VHH-8)	

El genoma del VVZ es una molécula de doble cadena lineal de unas 125.000 pb que codifica al menos 71 ORFs (*Open Reading Frames*). Está dividida en dos segmentos únicos, una región larga (UL) de 105.000 pb y una región corta (US) de 5.232 pb ^(1,2). Cabe destacar la gran estabilidad del genoma de VVZ con un 98% de conservación entre los clados más distanciados, ya que la historia evolutiva del virus se ha formado por la recombinación extensiva, lo que requiere de 2 o más genomas virales diferentes dentro del mismo núcleo celular durante la replicación viral ⁽³⁾.

Las características estructurales del virus se resumen en la *figura 1*. El virus está compuesto por una envoltura externa lipídica que contiene glicoproteínas, el tegumento y una cápside δ -icosaédrica formada por 162 capsómeros que recubren a la molécula bicatenaria de ADN. El tegumento contiene proteínas y enzimas víricas que favorecen la interacción y la posterior replicación de los virus en las células del hospedador, así como la modulación de la respuesta inmunitaria. El virión tiene un tamaño de 80-200nm de diámetro ^(1,4).

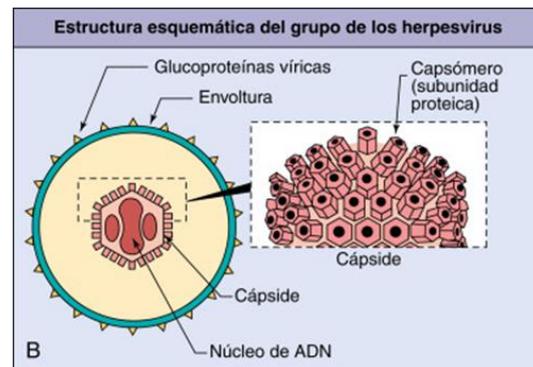


Figura 1: Estructura general de los Herpesvirus.
Tomada de (1)

2.2 Epidemiología del Herpes Zóster

El virus de la varicela zóster es extremadamente contagioso, con una distribución mundial y sin incidencia estacional. Las tasas de infección superan el 90% entre los contactos domésticos vulnerables y, en consecuencia, más del 90% de los adultos son seropositivos frente al VVZ. La diseminación de la enfermedad se realiza principalmente por vía respiratoria, aunque el contacto directo con las vesículas cutáneas, ya sea de la primoinfección o de la enfermedad recurrente, también es causa de contagio. Los pacientes son contagiosos antes y después de presentar la sintomatología característica ⁽¹⁾. Aproximadamente el 25-30% de la población infectada por el virus desarrolla a lo largo de su vida la entidad clínica conocida como Herpes Zóster (HZ), considerada una importante causa de morbilidad. El riesgo de reactivación aumenta con la edad por la pérdida natural de inmunidad, llegando a afectar al 50% de los mayores de 80 años. También tienen más riesgo las personas inmunocomprometidas, a causa de una enfermedad o por efecto de fármacos inmunosupresores, en especial si la inmunidad celular es la afectada ⁽⁵⁾.

La incidencia anual de HZ en la población general está aumentando y es de 2.0 a 4.6 casos/1000 habitantes-año en Europa, con valores similares en Norte América y el Pacífico asiático. La incidencia aumenta en pacientes mayores de 60 años, llegando hasta los 8-12 casos/1000 personas-año en pacientes mayores de 80 años (*figura 2A*) ^(6,7). Estos datos son similares en la población española, con una incidencia media anual de 4.6/1000 habitantes-año. Además, la incidencia es significativamente superior en las mujeres ⁽⁸⁾. En las últimas décadas se ha producido un aumento gradual en la incidencia del HZ en todo el mundo debido al aumento de los factores de riesgo como el envejecimiento de la población, el estrés psicológico, la inmunodeficiencia causada por el VIH, el trasplante de órganos o de médula ósea, las enfermedades oncológicas y hematológicas, los tratamientos inmunosupresores, etc. (*figura 2B*). Además, las crecientes tasas de enfermedades crónicas respiratorias como la EPOC y el asma o la diabetes mellitus también se asocian al incremento de la incidencia de HZ ^(8,9).

La complicación más característica es la neuralgia postherpética (NPH), estimándose su incidencia en el 10-15% de los pacientes menores de 50 años, aumentando este valor hasta el 28% en los pacientes mayores de 70 años. Por otro lado, la ratio de hospitalizaciones en pacientes mayores de 30 años es de 0.13/1000 personas, habiendo un incremento de este valor según aumenta la edad hasta situarse en 0.54/1000 personas en pacientes mayores de 80 años ⁽⁹⁾.

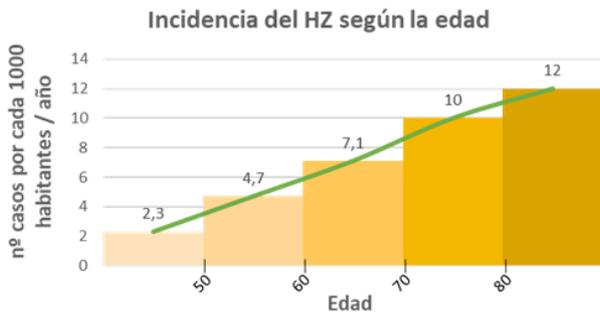


Figura 2: A → Incidencia del HZ según la edad

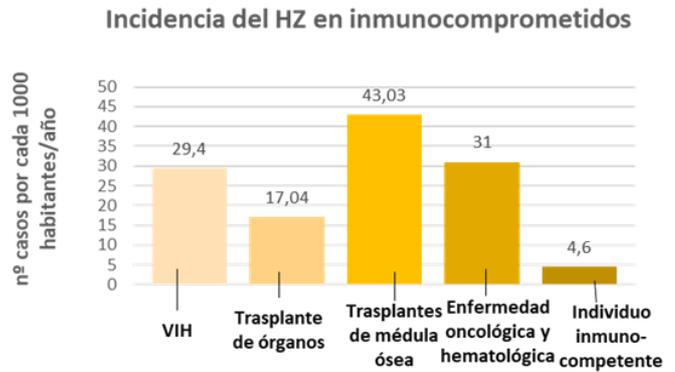


Figura 2: B → Incidencia del HZ en inmunocomprometidos

Hay estudios que muestran una mayor incidencia de complicaciones y recurrencias en franjas de edad más tempranas (50-59 años), lo cual se puede deber a los programas de vacunación contra la varicela infantil, cuyo efecto inicial de protección contra el virus revierte en una reducción de posibles reexposiciones periódicas a la varicela en individuos adultos que sufrieron la varicela y que tienen el virus latente, reduciendo así la inmunidad natural frente al virus. Este hecho hace que cada vez más expertos recomienden adelantar el periodo de vacunación frente al HZ a individuos inmunocompetentes menores de 60 años, considerando también la severidad y cronicidad de la enfermedad en jóvenes adultos ^(10,11).

2.3 Aspectos clínicos del Herpes Zóster

La infección primaria del VVZ se inicia en las amígdalas y en la mucosa de las vías respiratorias ya que el virus se adquiere principalmente por vía respiratoria. El virus progresa a través del torrente circulatorio y el sistema linfático hasta alcanzar las células del sistema reticuloendotelial. Posteriormente se produce una viremia secundaria y el virus se extiende por todo el cuerpo a través de los linfocitos T hasta alcanzar la piel, produciendo la enfermedad clínica de la **varicela**. Tras la infección primaria, el virus asciende desde la piel por los axones neuronales hasta el cuerpo de las neuronas de los ganglios sensitivos donde quedan en estado de latencia. El virus se reactiva, principalmente en inmunodeprimidos y ancianos, produciéndose la migración hacia la piel y causando el Herpes Zóster ^(1,4). En la *figura 3* se resume el ciclo patogénico del VVZ.

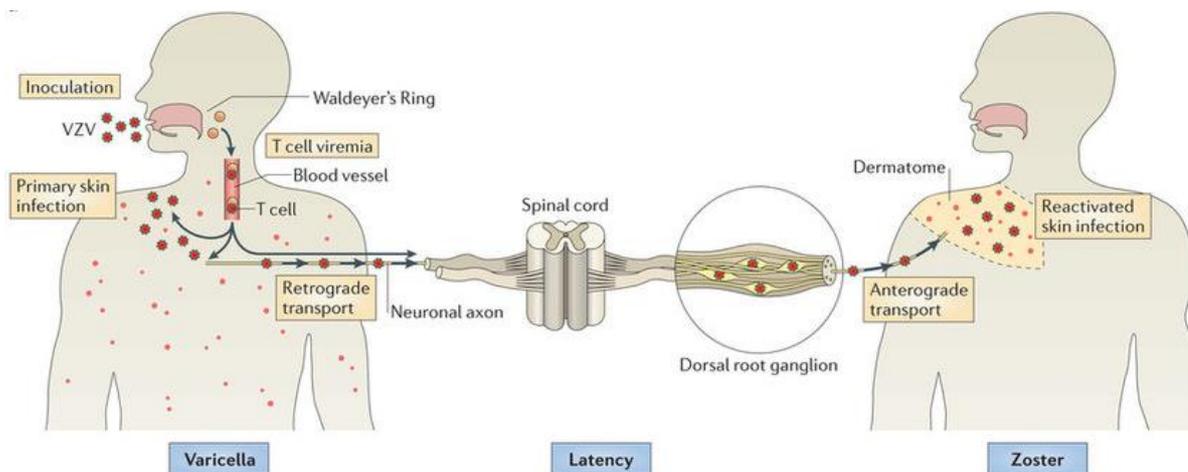


Figura 3: Modelo del ciclo patogénico del virus varicela-zóster. Tomado de (2).

El Herpes Zóster (HZ) comienza con síntomas prodrómicos como fiebre, malestar, dolor del dermatoma afectado, dolor de cabeza y parestesias, los cuales preceden a la fase activa de la enfermedad con las erupciones cutáneas características. Inicialmente se forman pápulas o máculas eritematosas que progresan a vesículas en 12-14 horas, a pústulas en 1-7 días y eventualmente a costras a los 14-21 días ⁽¹²⁾. En general, esta reactivación tiene lugar únicamente en la zona inervada por los nervios del ganglio afectado produciéndose lesiones circunscritas a ese territorio y acompañadas del dolor propio del Zóster, aunque hay estudios que demuestran que las lesiones no siempre respetan las barreras del dermatoma ⁽¹³⁾. Este problema se acentúa en pacientes con una intensa inmunodeficiencia, en los cuales, el cuadro clínico se asemeja más a la varicela, ya que las lesiones cutáneas se extienden por todo el cuerpo afectando además a varios órganos, lo que incrementa la tasa de letalidad ⁽⁴⁾.

Las consecuencias del HZ son significativas, no solo por la extensa distribución epidemiológica del virus sino también por las posibles complicaciones asociadas con la reactivación. Las complicaciones se corresponden con la fase crónica de la enfermedad y se clasifican en 4 grupos: cutáneas (infección secundaria bacteriana, como la septicemia gangrenosa o la fascitis necrotizante causada por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*) ⁽⁸⁾, viscerales, neurológicas y oculares y auditivas.

La neuralgia postherpética (NPH) se define como la persistencia del dolor herpético en el dermatoma afectado durante más de 6 meses y es la complicación más frecuente. Se caracteriza por ser un dolor severo, ardiente y constante. Una NPH severa puede generar desordenes del sueño, depresión, pérdida de peso, fatiga crónica e inhabilitación de la realización de las tareas cotidianas ⁽⁸⁾. Se cree que se produce por la alteración de la excitabilidad de las neuronas ganglionares afectadas o bien por la existencia de una forma persistente, que no latente, de la infección por VVZ en el ganglio involucrado ⁽¹⁴⁾. Por otro lado, la **vasculopatía** es debida a la infección vírica de las arterias cerebrales causando *stroke* isquémico y hemorrágico, aneurisma cerebral, disección arterial, trombosis venosas cerebrales y trombosis arteriales, pudiendo desarrollar características neurológicas como una disfunción cognitiva progresiva, convulsiones y otros signos ⁽¹⁵⁾. Muy relacionada está la **meningoencefalitis**, que se desarrolla a través de la inflamación de regiones del cerebro pudiendo causar daños cerebrales irreversibles e incluso la muerte, aunque lo más común es un cuadro leve caracterizado por dolor de cabeza, fiebre y rigidez en el cuello ^(15,16). Puede presentar alteraciones de la conciencia y síntomas neuropsiquiátricos como la confusión, desorientación, desordenes cognitivos y de comportamiento, desaceleración psicomotora y alucinaciones ⁽¹⁶⁾. **La mielitis asociada al Herpes Zóster** es una complicación rara y aguda, en la que se desarrolla una disfunción sensorial, motora y autónoma. Está muy relacionada con la parestesia segmental del Zóster, caracterizada por una debilidad motora asimétrica y focal, con la afectación del miotoma correspondiente al dermatoma afectado por la infección. En general, es autolimitada y tiene buen pronóstico ^(8,15).

La afectación del quinto nervio craneal (trigémino) lleva asociadas dos grandes patologías. **El Herpes Zóster ótico** consiste en una severa otalgia, seguida de vértigo, pérdida de audición, tinnitus, náuseas y vómitos, con afección eritematosa vesicular del canal auditivo externo y el pabellón de la oreja. Se produce la inflamación herpética de los ganglios geniculados y cuando se asocia con la parálisis facial ipsilateral se conoce como el síndrome de Ramsay y Hunt ^(8,15). Por el contrario, si la reactivación del virus se produce en la división oftálmica del nervio trigémino, resulta en **Herpes Zóster oftálmico**. Inicialmente comienza con un síntoma prodrómico típico

llamado signo de Hutchinson, después afecta a la piel y al segmento anterior del ojo, al nervio óptico, retina y finalmente al SNC. La arteritis granulomatosa, una complicación poco frecuente pero muy grave, se caracteriza por dolor de cabeza y hemiplejía en el lado contralateral de la lesión. Otras complicaciones relacionadas con HZ oftálmico incluyen queratitis, escleritis, retinitis, necrosis retinal aguda y necrosis retinal exterior progresiva que pueden provocar el desprendimiento de retina y la pérdida de visión ^(15,17).

La técnica diagnóstica principal es el **diagnóstico clínico** una vez que la erupción cutánea aparece. A su vez, un **análisis directo de las muestras clínicas** puede identificar los efectos citopatológicos característicos (ECP), como los sinticios o las inclusiones intranucleares de Cowdry de tipo A ⁽¹⁾. El tratamiento de elección frente al VVZ son los fármacos **antivirales**, que actúan contra enzimas específicas codificadas por el virus como la DNA polimerasa. Su mecanismo de acción se basa en la estructura análoga a los nucleósidos, que son fosforilados y por tanto activados por la timidina quinasa viral, permitiendo su incorporación al ADN vírico e impidiendo su elongación. Los antivirales aprobados son el Aciclovir, Famciclovir y Valaciclovir, los cuales son eficaces y poco tóxicos ⁽¹⁾. Otro grupo farmacológico usado en el tratamiento del HZ son los **corticoesteroides** que pueden ayudar al control del dolor y de las manifestaciones cutáneas. Como tratamiento complementario y para aliviar la sintomatología de las complicaciones se administran **analgésicos, calmantes y anestésicos tópicos**, así como el uso de **antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivantes** ^(1,8). Para evitar el contagio en los pacientes de alto riesgo susceptibles de presentar un cuadro clínico grave con complicaciones, se les puede administrar como profilaxis, la **inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG)**, la cual se obtiene del plasma de pacientes seropositivos. Carece de eficacia como tratamiento para pacientes con varicela o HZ activo ^(1,8).

2.4 Ciclo vírico

En la *figura 4* se muestra el ciclo replicativo que se desarrolla en las células hospedadoras. El ciclo comienza con el **reconocimiento celular** y su posterior **unión** a la célula hospedadora. Continúa con la **penetración al interior celular** y se **ancla a los poros nucleares**, inyectando el genoma vírico dentro del núcleo. Finalmente, las proteínas estructurales sintetizadas **se ensamblan** y adquieren la **envoltura primaria y secundaria de la nucleocápside**, liberándose el virus por exocitosis o lisis celular ^(1,2).

En función de la fase en la que se encuentre el virus, puede expresar consecutivamente 3 tipos de productos genéticos. Comienza por los **genes tempranos inmediatos** (genes IE- actúan como reguladores transcripcionales), expresando proteínas de unión al DNA que estimulan la síntesis y transcripción de los **genes tempranos** (genes E) que codifican la DNA polimerasa vírica y una timidina quinasa que permiten la replicación del DNA vírico. Por último, se expresan los **genes tardíos** (genes L), proteínas estructurales necesarias para el ensamblaje y la encapsulación del virus. Si, por el contrario, se encuentra activa la fase de latencia, la única región del genoma que se transcribe recibe el nombre de transcritos asociados a latencia (TAL). Pero los RNA resultantes no se traducen en proteínas, sino que codifican micro-ARN que inhiben la expresión de genes precoces inmediatos importantes ^(1,3).

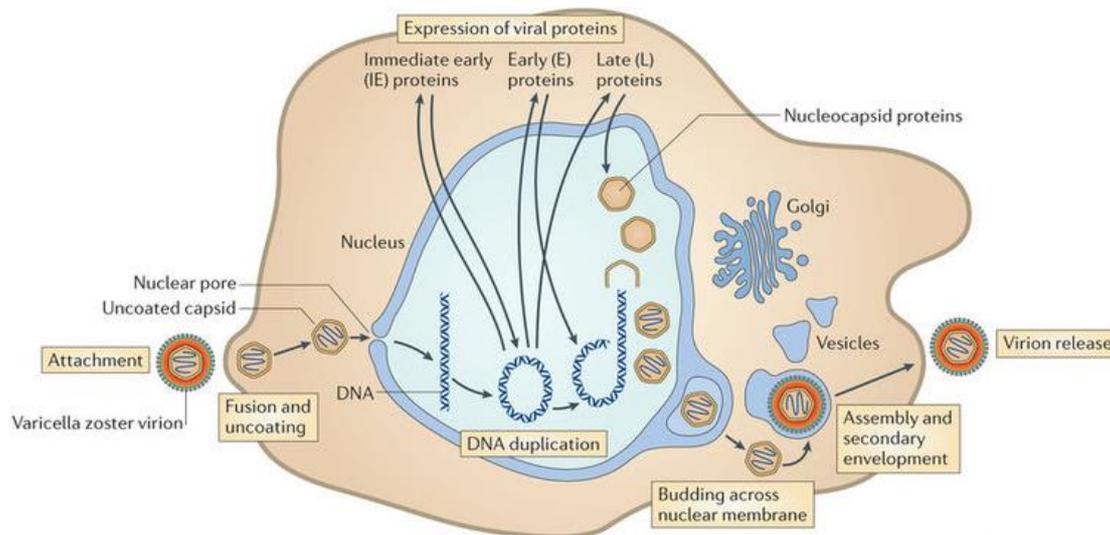


Figura 4: Modelo replicativo del VVZ en la célula hospedadora. Tomado de (2)

3. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es realizar un estudio acerca de las características clínicas y epidemiológicas del HZ, haciendo especial énfasis en los factores y mecanismos patogénicos del virus y su relación con la respuesta inmunológica. De esta forma se pretende resaltar la importancia del Herpes Zóster como una patología con una gran morbilidad y con consecuencias notablemente costosas para los sistemas públicos de salud. Todo ello con el objetivo final de poner en valor la importancia del desarrollo e investigación de nuevas estrategias vacunales eficaces y seguras como principal modelo preventivo del HZ y de la necesidad de vacunación con las vacunas actuales, aunque la protección que confieran no sea completa.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos, en cuya elaboración se han empleado bases de datos como **PubMed** con la herramienta MESH como buscador. En la búsqueda de bibliografía, se han utilizado palabras clave como “*varicella herpes virus*”, “*epidemiology*”, “*herpes zoster infection*”, “*postherpetic neuralgia*”, “*reactivation*”, “*shingles*”, “*varicella-zoster vaccine*”, “*Zostavax*”, “*Shingrix*”, etc. Asimismo, se ha utilizado el buscador **Google Académico** y diferentes **libros** especializados en microbiología clínica y vacunas.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

No fue hasta 1965 cuando el general británico Dr. Robert E. Hope-Simpson, sugirió que “Herpes Zóster es una manifestación espontánea de la infección de varicela”. Posteriormente escribiría su famosa hipótesis “a continuación de la infección primaria, el virus se hace latente en los ganglios sensoriales, donde puede ser reactivado en cualquier momento (HZ)”⁽¹⁸⁾. Aunque hemos aprendido mucho sobre la biología general del virus, los mecanismos subyacentes a la latencia y reactivación del virus siguen siendo desconocidos⁽¹⁹⁾.

La alta especificidad del virus hacia los humanos y su poca o nula capacidad de infección de otras especies, han complicado enormemente la investigación de la patogénesis de VVZ. Algunas técnicas de investigación y modelos de estudio en los que se basa la investigación sobre el virus son el uso de xenoinjertos de tejido humano en ratones a los que se le ha inducido una severa inmunodeficiencia combinada (*Severe Combined Immunodeficiency* -SCID), permitiendo realizar estudios de células humanas *in vivo* ⁽²⁾. Las técnicas de biología molecular basadas en la mutagénesis para crear virus recombinantes (clonación genómica en vectores cromosómicos bacterianos y delección de genes específicos) son una estrategia útil para determinar los requerimientos de ORFs y de los motivos de proteínas necesarios para la replicación de VVZ ⁽²⁰⁾. Teorías más recientes sobre la fase de latencia y el desarrollo de nuevos modelos de estudio *in vitro* usando células madre embrionarias humanas (*Human Embryonic Stem Cell* -hESC) derivadas de neuronas, preparan un nuevo escenario que permita revelar los mecanismos moleculares que regulan la latencia y la reactivación de VVZ ⁽¹⁹⁾.

5.1 Moléculas y factores de virulencia implicados en la patogénesis

En las células infectadas, el virus reprograma las vías de señalización celular por la inducción o inhibición de factores celulares, como las proteínas STATs (*Signal Transducer and Activator of Transcription*), para permitir su replicación. A su vez, la respuesta innata de las células adyacentes no infectadas modula el desarrollo de la enfermedad, permitiendo al hospedador controlar la infección. De esta forma, se establece una infección equilibrada en la mayor parte de los casos que beneficia tanto al hospedador como al virus, asegurando la posibilidad de transmisión y persistencia en la población hospedadora ⁽²⁾. El ciclo biológico del virus transcurre en tejidos y células específicos hacia los que posee una tendencia biológica natural marcada por la existencia de factores de reconocimiento tanto en la superficie vírica como celular. La patogénesis de VVZ es específica en función del tipo de célula en la que se desarrolle, debido a los diferentes requerimientos, importancia y funciones de las glicoproteínas y proteínas del tegumento entre las células T, las células cutáneas o las neuronas ganglionares ⁽²⁾.

❖ *Tropismo de células T*

El VVZ muestra un marcado tropismo por los linfocitos T, incluyendo las subpoblaciones CD4+, CD8+ y las células T duales CD4+CD8+, los cuales permiten la replicación y desarrollo de los viriones infecciosos. El virus infecta principalmente el fenotipo de células T de memoria ya que expresan marcadores de activación y ligandos compatibles con las células cutáneas como el antígeno cutáneo del leucocito (*cutaneous leukocyte antigen* – CLA) y la quimioquina CC del receptor 4 (*CC-chemokine receptor 4* -CCR4). Además, el virus induce en células T nativas la expresión de marcadores con ligandos en la piel. Las células T, son utilizadas por el virus como medio de transporte idóneo para diseminarse por el organismo a modo de *Caballo de Troya* ⁽²¹⁾.

Se inicia la infección vírica de linfocitos T en la amígdala y otros tejidos linfoides, presumiblemente transferido desde las células epiteliales respiratorias. A continuación, las células T infectadas llegan a la piel pudiendo atravesar los capilares endoteliales por diapédesis, lo que indica que estas células retienen la capacidad de atravesar las paredes vasculares. Además, las células T también llevan el virus a las neuronas de los ganglios de la espina dorsal (*Dorsal Root Ganglion* - DRG) facilitando el establecimiento de la latencia. Para retener la capacidad de las células T de entrar y salir de los tejidos, así como de alcanzar el mayor número de tejidos posibles, el virus promueve la supervivencia de los linfocitos T infectados induciendo la activación de STAT3 ⁽²⁾.

El factor de virulencia más determinante en la adhesión vírica a las células T es el heterodímero formado por **gE** y **gI**. La glicoproteína E de la membrana del virus tiene una región larga amino-terminal de 188 aminoácidos esencial para la infección de células T y el proceso de envoltura secundaria del virión porque determina la capacidad de transportarse a la membrana plasmática. Así mismo, el dominio citoplasmático (gE_{cyt}) contiene una región que realiza una función fundamental para la endocitosis ⁽²⁾. Además, gE se une a moléculas celulares como la enzima degradativa de insulina IDE (*Insulin Degradation Enzyme*) y el receptor manosa 6 fosfato independiente de cationes MPRci (*Cación-Independent Mannose 6-Phosphate Receptors*). Se sugiere que tanto IDE como MPRci tienen un papel en la biogénesis lisosomal siendo independientes al proceso de adhesión del virión a la superficie celular y la posterior replicación de VVZ ⁽²⁰⁾.

Adicionalmente, el virus posee otros factores de virulencia resumidos en la siguiente tabla ⁽²⁰⁾:

	FUNCIÓN	UNIÓN A OTRAS PROTEÍNAS
Glicoproteína B	Adhesión y entrada del virus en la célula hospedadora	- Glicoproteína asociada a mielina MAG (<i>Myelin-Associated Glycoprotein</i>).
Heterodímero gH-gL		
Glicoproteína D	Unión del complejo de fusión gB/gH-gI al receptor celular	
Glicoproteína C	Papel indirecto sobre el tropismo celular	

Por otro lado, las proteínas del tegumento más importantes para el tropismo de células T son **IE63**, que regula la expresión de **IE62** y activa el factor de elongación celular 1- α (*Elongation Factor - EF-1 α*), y las quinasas **ORF47** y **ORF66**, cuya función principal es intervenir en el ensamblaje del virión, pero también inhibir la apoptosis, contrarrestar la acción del interferón, contribuir a minimizar el complejo mayor de histocompatibilidad I (CMH-I) e interferir en la eliminación de las células infectadas (mediado por células T CD8+) ⁽²⁾. En la *figura 5* se resume el ciclo infectivo del VVZ en las células T.

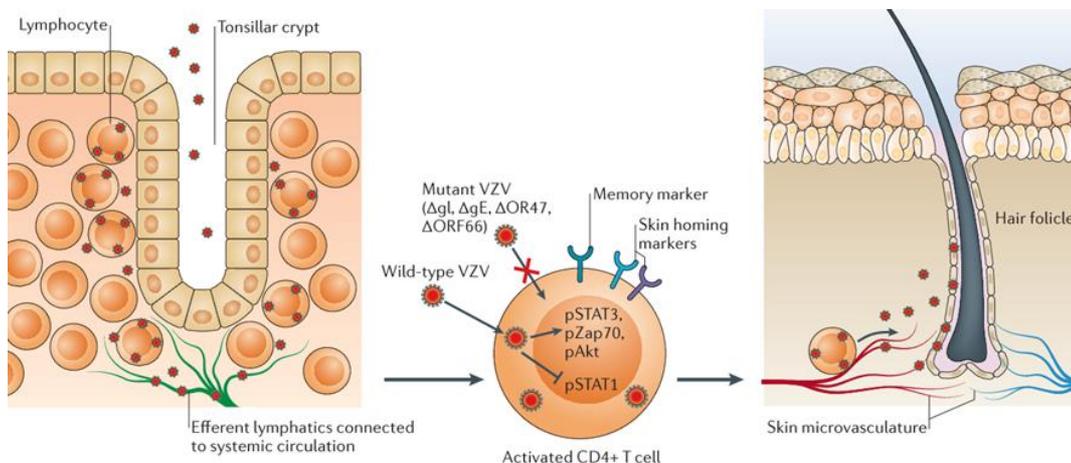


Figura 5: Modelo del tropismo del VVZ por las células T. Tomado de (2)

❖ *Tropismo de células cutáneas*

La llegada del virus a las células cutáneas, ya sea a través de las células T o de las neuronas, promueve la formación de una lesión que es regulada por la respuesta celular innata. Las células no infectadas que rodean el foco de la infección muestran una regulación positiva del IFN- α y del IFN- β , que inducen la respuesta de los factores de transcripción celulares STAT1 y el factor nuclear- κ B (*Nuclear Factor*- NF- κ B). Algunas de las proteínas virales que interfieren con la respuesta de IFN:

IE62	Bloquea la producción de IFN- β
IE63	Reduce los efectos de IFN- α
ORF47	Reduce la fosforilación de IRF3
ORF66	Inhibe la activación STAT1 reduciendo los genes inducidos por IFN (<i>IFN-Stimulated genes</i> - ISGs)
Otros	Secuestro del heterodímero p50-p65 (NF- κ B) en el citoplasma de las células epidérmicas

Además, el virus reprograma la señalización celular mediante la activación de STAT3 (proteína celular que inhibe la apoptosis) induciendo la supervivencia de células dérmicas y epidérmicas ⁽²⁾.

Una de las respuestas producidas por IFNs es la sobreexpresión de una proteína multifuncional celular que tiene un marcado efecto antiviral, la proteína promielocítica leucémica (*Promyelocytic Leukemia Protein* - PML). La actividad antiviral mediada por la isoforma IV de PML, consiste en la creación de jaulas intranucleares que atrapan los viriones nacientes y restringen su salida desde el núcleo al citoplasma ^(2,22). Para contrarrestar esta defensa antiviral de la célula hospedadora, el virus expresa la proteína **ORF61** que se une a PML por medio del motivo de interacción SUMO (*SUMO Interacting Motifs* - SIMs) modificando su estructura ⁽²⁾.

La modificación patogénica clásica que induce el VVZ en la piel, es la formación de policariocitos multinucleares mediante la fusión célula-célula. Esto no es un requisito estricto para la propagación, pero la facilita al superar las barreras de la inmunidad innata. El conjunto de glicoproteínas que dirige la fusión de la membrana durante la entrada de los herpesvirus son **gB** y **gH-gL** ⁽¹⁶⁾. La regulación de la fusiogénesis depende del dominio citoplasmático de gB que está mediada por el motivo de inhibición de tirosina del inmunoreceptor, ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif*). La regulación apropiada del proceso de fusión célula-célula es fundamental para el desarrollo clínico y la óptima infección viral ⁽²⁰⁾. Por otro lado, el heterodímero que forma **gE con gI** es fundamental para el tropismo cutáneo. Son varios los motivos que nos llevan a pensar que la función de la glicoproteína E tiene mayor peso en la propagación vírica célula-célula que, en la entrada inicial del virión, siendo pues, mas importante su función en la infección cutánea que en el tropismo de células T. Un solo cambio aminoacídico en el ectodominio de gE puede variar la virulencia del virus, ya sea aumentándola o bien perjudicando la replicación vírica ⁽¹⁶⁾.

En la *figura 6* se resumen los factores virales y celulares que participan en el tropismo cutáneo de VVZ.

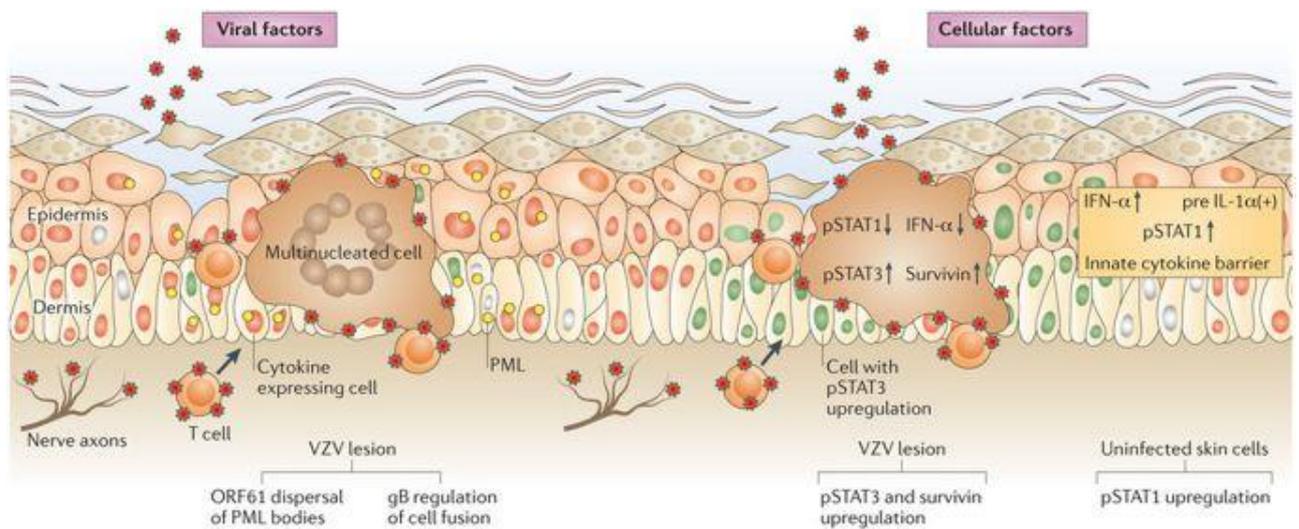


Figura 6: Tropismo cutáneo del VVZ. Tomado de (2)

❖ Neurotropismo: estado de latencia y reactivación

Durante la infección primaria, el VVZ infecta y establece latencia en las neuronas sensoriales DRG (*Dorsal Root Ganglion*) y del ganglio trigémino (TG), desde donde se ha confirmado que se produce la reactivación. También se ha detectado DNA vírico en otros ganglios sensoriales (el geniculado, vestibular y el espiral), ganglios del sistema autónomo y del sistema nervioso entérico, donde algunas enfermedades gastrointestinales se han relacionado con la reactivación vírica ⁽¹⁹⁾. Se han propuesto dos hipótesis para explicar las rutas que siguen los virus a la hora de infectar los ganglios neuronales: el virus entraría por las terminaciones de inervación de las neuronas en contacto con la piel donde se produce la lesión cutánea, llegando al ganglio por transporte axonal retrógrado induciendo la fusión entre células infectadas no neuronales y axones neuronales. Por otro lado, se contempla la posibilidad de que los linfocitos T infectados durante la viremia diseminen los virus a los ganglios ^(19,23).

La fase activa de la enfermedad es seguida por un periodo de transición a la fase de latencia para la cual, la función antiapoptótica de IE63 podría ser importante ⁽²⁾. Una vez más, la capacidad de las proteínas PML-NBs de secuestrar partículas víricas en neuronas y células satélite, regula la infección de VVZ en los DRG ⁽²²⁾. Como en los casos anteriores, las glicoproteínas **gE** y **gI** son determinantes del neurotropismo e influyen en la patogénesis neuronal. La correcta formación del heterodímero gE-gI es fundamental para la replicación en la fase aguda y crucial para la prevención de un proceso crónico y altamente destructivo de los ganglios sensitivos. El bloqueo de la formación del heterodímero gI-gE, causa una infección más prolongada y se asocia con la acumulación de membranas aberrantes en la región TGN y la alteración del aparato de Golgi en las neuronas DRG ⁽¹⁶⁾.

Se ha propuesto que el proceso de transición de la fase lítica a la de latencia sucede durante el transporte vírico por los axones neuronales, donde la nucleocápside no cuenta con proteínas funcionales del tegumento para la transcripción de genes IE (tempranos inmediatos). De esta forma se inicia la represión de la cromatina, inhibiendo gradualmente la transcripción genómica ^(19,23). En el caso de VVZ, la transcripción génica se limita a los genes **VLT** (*VVZ Latency-associated Transcript*) acompañados frecuentemente por la coexpresión del RNA de **ORF63** y **ORF4**. Se ha

visto que VLT reprime selectivamente la transcripción de ORF61, lo que produce una expresión disminuida o nula de IE61, un regulador transcripcional promiscuo durante la infección lítica. Se especula con que IE63 pudiera ser crucial para iniciar la reactivación. Se ha determinado que para la entrada de IE63 al núcleo (lo que iniciaría la reactivación) se requiere la acción de IE61. De esta forma, la represión mediada por VLT de la transcripción y traducción de IE61, funciona como mecanismo de retención de IE63 en el citoplasma y previene la transactivación de los promotores líticos virales y, por tanto, se mantiene el estado de latencia ^(19,23).

En ocasiones, el sistema inmunológico evita el descenso del virus por los axones neuronales hasta la piel gracias al control de la replicación vírica intraganglionar que ocurre durante la reactivación del virus. Por el contrario, si se produce una replicación continua con motivo de una reactivación completa, el virus se transporta a través de los axones neuronales hasta la piel causando el HZ ^(19,23). El control bioquímico de la reactivación se cree que depende de 2 rutas principales de señalización: la **vía fosfatidilinositol-3quinasa (PI3K-AKT)** y la vía de la **proteína quinasa activadora de mitógenos (MAPK)**. Se ha comprobado en sistemas *in vitro*, que la reducción de receptores del factor de crecimiento nervioso TrKA (*Nerve Growth Factor* -NGF), así como la inhibición de las vías de señalización PI3K-Akt y MAPK, pueden conducir a la reactivación de VVZ. El agotamiento o reducción de NGF resulta en la fosforilación y activación de los miembros de la familia MAPK y la quinasa c-Jun N-terminal (JNK), cuya señalización puede inducir un cambio metilo o fosforilar los promotores de los genes líticos de VVZ que facilitan su expresión y la reactivación vírica ⁽¹⁹⁾.

Una vez el virus se reactiva y se encuentra de nuevo en la fase lítica, el DNA genómico vírico, proteínas virales y la producción de viriones son detectables tanto en neuronas como en las células satélite. El virus, al igual que en las células cutáneas, puede inducir la fusión entre neuronas diferenciadas y células satélite de su alrededor, formando policariocitos multinucleados. Esta fusión amplifica la propagación del virus dentro de los ganglios, incrementando la extensión de la infección en el dermatoma relacionado con los axones que se extienden desde los cuerpos celulares neuronales. Estos cambios patológicos no son fácilmente reversibles, y ello podría explicar porque el HZ se asocia con dolor neuropático prolongado ⁽²⁾. En la *figura 7* se muestran las diferencias entre la infección activa y el estado de latencia.

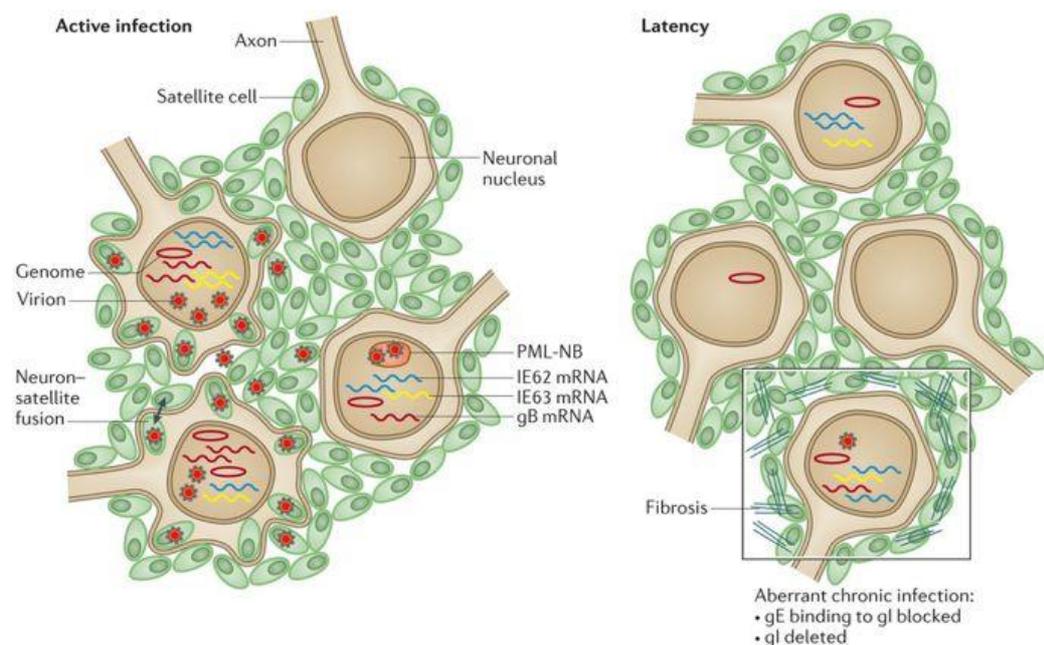


Figura 7: Neurotropismo del VVZ en las neuronas sensoriales DRG. Tomado de (2)

5.2 Aspectos inmunológicos

La respuesta inmunológica frente a la infección de VVZ tiene 3 componentes, la respuesta inmunitaria innata, la adaptativa humoral y la adaptativa celular. La primera respuesta de defensa le corresponde a **la inmunidad innata**. Está mediada por las células NK, que liberan la granulosina (factor antiviral) induciendo la apoptosis de las células infectadas, y los interferones de tipo 1 y 2 (IFNs) liberados por las células epiteliales adyacentes, que inhiben la replicación vírica. Esta respuesta es importante para el control inicial de la infección y para inducir y amplificar la respuesta adaptativa ^(23,24,26).

Durante la primoinfección, se desarrolla **la respuesta adaptativa humoral** que es llevada a cabo por los linfocitos B mediante la producción de IgG, IgM, e IgA, los cuales median la neutralización y citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Están dirigidos contra las estructuras moleculares del virus como son las glicoproteínas o las proteínas de la cápside y del tegumento ^(24,26). Sin embargo, esta respuesta no juega un papel relevante en la recuperación de la varicela ni en la prevención del HZ. Individuos con enfermedades asociadas a anticuerpos defectuosos o a una respuesta humoral reducida, como la agammaglobulinemia congénita, no se relaciona con un cuadro de varicela más grave ni con reactivaciones más frecuentes y complicadas ^(6,23).

Finalmente, actúa **la inmunidad adaptativa celular** constituida por células inmunitarias, entre las que destaca el papel de la inmunidad de las células de memoria (ICM) y las células T CD4 y CD8 efectoras. La inmunidad celular es un componente esencial para la respuesta del hospedador frente a VVZ ya que es un virus intracelular asociado a células ^(23,28). Las células T CD4+ juegan un papel más importante que las células T CD8+ en el control de la primoinfección y reactivaciones ^(27,29). Durante la primoinfección, la respuesta celular se inicia a través de las células T helper tipo 1 (Th1), con la producción de citoquinas (IL-2 e IL-12) y de TNF- α . A continuación, las células T CD4 liberan IFN- γ , que induce la expansión clonal de las células T CD8 efectoras y regula la expresión del CMH II en la superficie de las células infectadas ⁽²⁴⁾. Estas moléculas de superficie habilitan el reconocimiento de las células infectadas mediante la presentación antigénica a células T CD4 y células NK para proceder a su destrucción. Por otro lado, las células T de memoria reconocen las glicoproteínas del virus (gE, gB, gC, y gH) así como la proteína IE62 ⁽²⁶⁾. En este caso, los pacientes con defectos en la respuesta inmunitaria celular sufren casos más severos de varicela y son más frecuentes las reactivaciones de HZ y sus complicaciones ^(6,23).

Recientes investigaciones han demostrado que el virus no solo es capaz de infectar los linfocitos T CD4 y CD8 del sistema inmunológico, sino que otras células mononucleares periféricas sanguíneas (*Peripheral Blood Mononuclear Cells* -PBMCs) como los monocitos, células NK, células NKT o células B, también permiten la replicación del VVZ. De este modo, se permite el transporte vírico por todo el organismo. La función de los monocitos es diferenciarse a células presentadoras de antígenos que participen en el desarrollo y amplificación de la respuesta inmune adaptativa, activando las células T CD4+ específicas. Su infección previene dicha maduración y la consecuente activación de células T, absolutamente necesaria para el control de la infección ⁽²⁷⁾.

❖ *Mecanismos inmunológicos en la infección ganglionar de VVZ*

Las neuronas son sensibles a las señales IFN- α e IFN- β que previene el transporte axonal de los viriones en las terminaciones nerviosas, proceso previo a la sintomatología cutánea. Además, varias citoquinas son producidas en los DRG (*Dorsal Root Ganglion*) fetales infectados, incluyendo IFN-

α , IL-1 α , IL-6, CXCL10 y TGF- β (factor de crecimiento transformante). **Las células satélite** de la glía (*Satellite Glial Cells* -SGC) se postulan como las principales candidatas como fuente de las citoquinas. Son un tipo de células ganglionares especializadas que comparten características fenotípicas y funcionales con células presentadoras de antígenos, que envuelven completamente el cuerpo celular neuronal y proporcionan apoyo físico y nutricional a las neuronas. Además, funcionan como un tejido residente de células inmunitarias innatas que expresan receptores de patrones de reconocimiento y fagocitosis, mediadores de la inflamación y regulan la respuesta local de células T⁽³⁾.

Se cree que las células T de memoria específicas de VVZ, que surgen tras la resolución de la infección primaria, tienen una función crítica en la prevención de la reactivación del virus. Una gran fracción de las células T de memoria específicas son retenidas en órganos, llamadas **células T de memoria residentes en tejidos** (*Tissue-resident memory T cells* -TRM), proporcionando una inmunidad protectora rápida ante la reexposición del patógeno. Se supone que las TRMs específicas de VVZ se localizan en ganglios y piel⁽³⁾. La inmunidad de memoria se estimula periódicamente por reexposiciones subclínicas como resultado de un estímulo exógeno, como el contacto con enfermos de varicela o HZ, o de un estímulo endógeno, como la reactivación subclínica del virus en latencia^(6,26). La inmunidad T de memoria disminuye en individuos mayores de 60 años, existiendo un límite teórico por debajo del cual se incrementa el riesgo y la severidad del HZ y sus complicaciones. Además, a partir de esta edad, la estimulación antigénica proporcionada por una reexposición y reactivación asintomática no es suficiente para mantener la inmunidad celular T de memoria frente a VVZ^(4,28).

Algunos estudios en pacientes con una reactivación reciente, han señalado la presencia de células inmunitarias en los ganglios. Estas células son células T CD8 no citolíticas, células B, macrófagos y células NK. La expresión de quimioquinas en las neuronas puede inducir la migración de las células inmunitarias al ganglio y además, se ha observado una mayor expresión de moléculas del CMH I y II, permitiendo la retención y activación de células T en el ganglio^(24,25).

❖ *Evasión del sistema inmune por el VVZ*

El virus tiene la capacidad de eludir el sistema inmune usando diferentes estrategias. Una de las estrategias de evasión está relacionada con la baja expresión de las moléculas del CMH I y II en la superficie de células T y fibroblastos infectados, permitiendo al virus establecer infecciones altamente productivas^(23,26). Otro mecanismo de evasión inmunológico consiste en la inducción vírica de la expresión de proteínas inhibitorias en las células inmunitarias infectadas (PBMCs). Este tipo de proteínas de superficie actúan inhibiendo la respuesta inmunitaria, evitando el aclaramiento vírico de las células dañadas e infectadas, así como reduciendo la producción de citoquinas inflamatorias y la eficacia de las células inmunitarias activadas. Las proteínas inmunoinhibitorias principales son los **ligandos de muerte programada 1 y 2** (*Programmed Death- Ligand*; PD-L1 y PD-L2) expresados en todas las PBMCs infectadas. Estos ligandos se unen a su receptor llamado **proteína programadora de muerte celular** (*Programmed Cell Death*; PD-1), expresado en las células T CD8+ y células NKT, inhibiendo la señalización positiva mediante el receptor de células T (*T Cell Receptor* -TCR) y la posterior secreción de citoquinas. Otras proteínas inmunoinhibitorias son la **proteína CTLA** (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*), **LAG-3** (*Lymphocyte-Activation Gene 3*) y la **inmunoglobulina TIM-3** (*T-Cell Immunoglobulin and Mucin domain containing 3*)⁽²⁷⁾.

5.3 Prevención frente al Herpes Zóster: vacunas

❖ *Zostavax: vacuna de virus vivos atenuados*

Zostavax® es una vacuna de virus vivos atenuados de la cepa OKA/Merck, que se utiliza también en la preparación de la vacuna frente a la varicela, pero a una concentración más alta (contiene como mínimo 19.400 UFP). Inicialmente fue autorizada por los Estados Unidos en 2006, posteriormente aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y en la actualidad se comercializa en más de 60 países ya que es una cepa muy bien tolerada y con un perfil de seguridad muy positivo ^(5,29).

La vacuna está indicada para la prevención del HZ y la NPH en individuos inmunocompetentes mayores de 50 años, administrándose una sola dosis. Sin embargo, el hecho de no tener definido con precisión el nivel de inmunodeficiencia celular que permite un uso seguro de la vacuna, hace que Zostavax este contraindicada en pacientes inmunocomprometidos, a pesar de que hay estudios que indican que la vacuna es segura y eficaz en pacientes con una inmunodeficiencia primaria o secundaria leve. Para los pacientes adultos receptores de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, se está desarrollando una formulación de Zostavax inactivada por calor, que ha demostrado ser eficaz y segura en régimen de 4 dosis ^(5,30).

Se realizó en Estados Unidos un ensayo clínico conocido como *Shingles prevention study* (SPS), el cual evaluó la inmunogenicidad, eficacia protectora y seguridad de Zostavax ⁽³¹⁾. Para determinar **la inmunogenicidad** vacunal, se ha llevado a cabo otro estudio que analiza de manera integral la respuesta inmune generada tras la administración de Zostavax incluyendo datos del transcriptoma, metaboloma y la cantidad de células inmunológicas ⁽³²⁾. A partir de los resultados de ambos estudios, se concluyó que la cepa vacunal no produce una estimulación significativa de la respuesta inmunitaria innata al no ser capaz de activar sustancialmente a monocitos y células dendríticas, a pesar de inducir la secreción de quimioquinas y de infectar dichas células ^(29, 31). En relación a la inmunidad celular, la vacuna de virus vivos atenuados provoca un incremento sustancial de linfocitos T CD4+ de memoria y un débil aumento de la población de linfocitos T CD8+. Ambos tipos de células son generalmente reactivadas por algunas de las proteínas funcionales más importantes para el virus, como son las glicoproteínas estructurales y las proteínas del tegumento, presentes en el virus atenuado vacunal. La mayoría de células T CD4+ específicas para el virus, son polifuncionales y exhiben tanto el fenotipo efector como el fenotipo central. Sin embargo, en la piel, la vacuna no parece alterar el número de células T CD4+ de memoria residente en el tejido (TRM) ⁽²⁹⁾. También se ha demostrado que Zostavax induce la respuesta humoral, incrementando significativamente el título de IgG e IgA específicos, cuyo nivel máximo se alcanza a los 7 días postvacunación. La *figura 8* muestra la variación temporal de la respuesta inmunológica tras la inmunización con Zostavax.

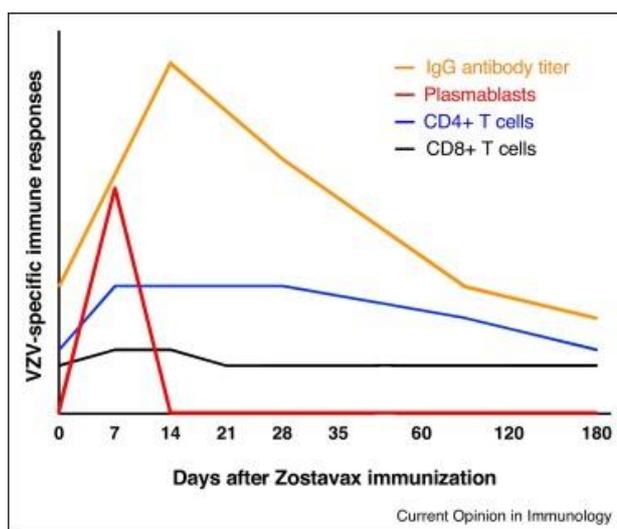


Figura 8: Inmunogenicidad de Zostavax.
Tomado de (29)

El hecho de que haya una correlación negativa entre el incremento de IgG producido por la vacuna y los niveles basales de inmunoglobulinas, sugiere que la existencia de niveles altos de anticuerpos previos a la vacunación, que indica una reactivación reciente, limita la capacidad de la vacuna de inducir una respuesta humoral adecuada ^(29, 31). De ahí que las pautas de vacunación recomienden la espera de al menos 1 año después del último episodio de HZ.

En resumen, la inmunidad humoral y celular frente a VVZ fue significativamente superior en el grupo vacunado y dicha respuesta estuvo inversamente relacionada con el riesgo de desarrollar HZ. Se vio que la inmunogenicidad disminuía de forma gradual con los años, siendo menos intensa en grupos de mayor edad, principalmente en mayores de 80 años. La administración de una dosis de refuerzo en individuos mayores de 70 años a partir de 10 después de recibir la primera dosis, aumenta la respuesta inmune ^(31,32).

La eficacia derivada de la vacunación fue del 51,3% en la prevención del HZ, del 66,5% para prevenir casos de la NPH y del 61,1% en la disminución de la carga de la enfermedad. Se ha demostrado una mayor eficacia en la prevención del HZ si la edad del grupo vacunado es 50-59 años (69,8%), disminuyendo en los individuos con 60-69 años (64%) y es mucho menor en individuos mayores de 70 años (37,6%) ^(5,32). Además, los resultados de los estudios de eficacia a medio (*short term persistence substudy-STPS*) ⁽³³⁾ y largo plazo (*long term persistence substudy-LTPS*) ⁽³⁴⁾ sugieren que la eficacia vacunal se limita a partir de los 5 años. La efectividad de la vacuna en condiciones reales para prevenir el HZ se va reduciendo desde el 68,7% durante el primer año postvacunación hasta un 4,2% en el octavo año ⁽⁵⁾. Por otro lado, la vacuna cuenta con un buen **perfil de seguridad** ya que el grupo de vacunados no presenta una incidencia significativamente superior de eventos adversos graves con respecto al grupo control en los ensayos clínicos. Aunque, la reacción adversa más común se trata del dolor e inflamación en el lugar de inyección, existe un pequeño riesgo de transmisión del virus ^(5,32).

Desde el punto de vista económico, la vacunación frente a HZ es rentable o marginalmente rentable, siendo el grupo de 60-70 años la edad óptima para la vacunación. Una estrategia vacunal más rentable económicamente es la administración de la primera dosis a partir de los 70 años y una dosis de refuerzo 10 años más tarde. En España se autorizó el uso de la vacuna en 2014, sin embargo, no está financiada por el sistema público de salud a excepción de Castilla y León, La Rioja y Murcia. A nivel global, las bajas coberturas de vacunación pueden deberse a la limitada capacidad de producción vacunal, a la escasa priorización de mecanismos preventivos en pacientes de la tercera edad y a la falta de recomendaciones oficiales homogéneas ^(5,32).

❖ *Shingrix: vacuna adyuvada de subunidades (HZ/su)*

La nueva vacuna, que se presentó en el 2016 a la EMA (*European Medicines Agency*) y a otras agencias reguladoras bajo el nombre se **Shingrix®**. Se trata de una vacuna recombinante de subunidades adyuvada constituida por dos componentes principales: la glicoproteína E vírica recombinante y el sistema adyuvante AS01_B. La gE es un factor de virulencia fundamental para el virus (véase apartado 5.1: *Moléculas y factores de virulencia implicados en la patogénesis*). Por otro lado, el sistema adyuvante AS01_B genera una potente y persistente respuesta inmunitaria humoral y celular, mostrando un buen perfil de seguridad. Está constituido por liposomas que contienen 2 inmunomoduladores: la endotoxina purificada MPL, (*Monophosphoryl Lipid A*) que deriva del lipopolisacárido de *Salmonella Minnesota* R595 (agonista del receptor 4 toll-like- TLR4) y la saponina natural QS21 purificada de un arbusto chileno (*quillaja saponaria* Molina) ^(5,35).

La vacuna HZ/su se administra por vía intramuscular con una pauta de 2 dosis separadas por un intervalo de 2 a 6 meses. Está indicada para la prevención del HZ y la NPH en la población inmunocompetente mayor de 50 años, proporcionando una protección sin precedentes contra el HZ sin importar la edad de vacunación. Sin embargo, aún no está indicada para la población inmunosuprimida. Teóricamente, al tratarse de una vacuna de subunidades podría administrarse sin riesgo en pacientes inmunocomprometidos, pero su eficacia podría ser insuficiente. En la actualidad se están llevando a cabo diferentes ensayos clínicos en la población inmunodeprimida mayor de 18 años para evaluar su seguridad, inmunogenicidad y eficacia en más de 4000 pacientes en su conjunto y sus resultados pronto estarán disponibles, aportando información determinante y en caso de ser positiva, abrirá la posibilidad de contar con una estrategia preventiva eficaz en esta población especialmente vulnerable ⁽⁵⁾.

En los ensayos clínicos realizados, Shingrix ha demostrado ser altamente **inmunogénica** tanto en adultos jóvenes como en ancianos, generando una respuesta celular de memoria y humoral específica para gE mucho mayor que la observada tras la administración de la vacuna viva atenuada. Tanto la respuesta celular T CD4+ como T CD8+ específica para gE, fue 10 veces más potente que la inducida por Zostavax. Esta respuesta se cuadruplicaba con una segunda dosis de la vacuna pasados 2 meses de la primera administración. Tras la vacunación, la proporción de células T polifuncionales que expresaban 2 o más marcadores se incrementaba considerablemente, incluidos tanto el fenotipo central como el fenotipo efector. En numerosas ocasiones, las células T polifuncionales se han asociado con una vacunación exitosa contra muchos patógenos y se correlaciona con la resolución de muchas infecciones ⁽³⁵⁾. El papel de la molécula QS21 del adyuvante consiste en estimular la respuesta de las células de la inmunidad innata, desde el músculo donde se produce la inyección hasta los macrófagos periféricos de los nodos linfáticos. Se induce la liberación de IFN- γ en las células NK y T CD8+, estimulando a su vez la activación y reclutamiento de los monocitos sanguíneos y células dendríticas residentes en los nodos linfáticos, los cuales actúan como células presentadoras de antígenos (gE) a las células T CD4+. Por su parte, MPL también induce la liberación de IFN- γ por parte de linfocitos T CD4+, por lo que ambos componentes del adyuvante producen una respuesta inmunológica innata sinérgica. Además, QS21 estimula la respuesta humoral y la respuesta celular mediada por células Th1 ⁽³⁵⁾.

La **eficacia** fue evaluada en 2 ensayos clínicos de fase III, el estudio ZOE50 (16.160 pacientes mayores de 50 años) ⁽³⁶⁾ y el estudio ZOE70 (14.800 pacientes mayores de 70 años) ⁽³⁷⁾. La eficacia global de la vacuna fue superior al 90% en todos los grupos de edad y la eficacia en la prevención de casos de HZ fue del 97,4% y del 91,3%, en adultos sanos de 50 años o más y en individuos mayores de 70 años, respectivamente. Se demuestra así que la vacuna HZ/su puede superar cualquier efecto perjudicial de inmunosenescencia en el desarrollo de inmunidad protectora. La prevención de la NPH se estimó en un 91,2% y la duración de la protección se mostró bastante estable, con una eficacia vacunal en torno al 87,9% entre el tercer y el cuarto año de seguimiento. Por otro lado, la evaluación de la persistencia inmunológica a largo plazo determinó que la respuesta inmunitaria celular alcanza su punto máximo 1 mes después de la segunda dosis, disminuye un 50% al año de la administración y que la protección conferida por la vacuna persiste al menos 9 años ^(5,35).

Finalmente, se evaluó **la seguridad y reactogenicidad** de la vacuna, demostrando tener un perfil de seguridad adecuado, pero con mayor reactogenicidad que la vacuna de virus vivos atenuados, probablemente debido a la presencia del sistema adyuvante. Se determinó que no existe un aumento significativo de las reacciones adversas graves en el grupo vacunal frente al grupo control, ya que la incidencia global de efectos adversos graves, muertes y enfermedades potencialmente mediadas por el sistema inmunitario fue similar en ambos grupos. Asimismo, más de 3 millones de dosis ya se han administrado durante el primer año de licencia y hasta el momento no se ha detectado ningún problema de seguridad. En cuanto a la reactogenicidad, caracterizada por síntomas locales como dolor, enrojecimiento e hinchazón del sitio de inyección, o síntomas sistémicos como fatiga, fiebre, dolor de cabeza y temblores, fueron más frecuente en el grupo vacunal. La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada, aunque se reportaron reacciones sistémicas graves (impiden la actividad cotidiana) en el 16,5% del grupo vacunal ^(5,35).

Se han realizado estudios de inmunogenicidad en la administración combinada de Shingrix y la vacuna antigripal, cuyos resultados apuntan a que no hay interferencias inmunológicas entre ambas vacunas ⁽³⁸⁾. Además, se ha evaluado la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de HZ/su en pacientes ya vacunados con Zostavax al menos 5 años antes y no se han observado diferencias inmunogénicas ni de seguridad con los estudios ZOE50 y ZOE70. De esta forma, a falta de confirmar estos resultados, la revacunación con Shingrix sería una alternativa para recuperar la protección en pacientes que hayan recibido previamente la vacuna viva atenuada ⁽⁵⁾.

La posibilidad de disponer de una nueva vacuna frente al HZ crea la necesidad de evaluar cuál sería la estrategia vacunal más adecuada si ambas vacunas estuvieran disponibles. De esta forma, se llevaron a cabo diferentes estudios para determinar el impacto de la introducción de la nueva vacuna para reducir la carga de la enfermedad, así como comparar el impacto entre la vacuna de subunidades y Zostavax. Se concluyó que, en todos los escenarios considerados, la vacuna de subunidades proporcionó un mayor beneficio ⁽⁵⁾. La gran eficacia de la vacuna, la falta de cualquier limitación de edad en la protección proporcionada y la preservación de la eficacia durante más tiempo hacen que sea una de las vacunas más recomendadas en ancianos ⁽³⁵⁾.

6. CONCLUSIONES

Históricamente, la comprensión sobre la enfermedad del Herpes Zóster ha estado siempre alejada del conocimiento médico de cada tiempo. Hoy en día, y teniendo en cuenta los avances de la medicina actual, el HZ sigue siendo un cuadro relativamente desconocido desde el punto de vista patogénico, virológico e inmunológico, dificultando enormemente el desarrollo de estrategias terapéuticas y preventivas eficaces para el control del avance de la enfermedad. Sin embargo, esta tendencia está cambiando en los últimos años.

Son varios los motivos que han incentivado tanto a las autoridades sanitarias como a la comunidad científica a implicarse más activamente en el conocimiento de esta enfermedad. El aumento de la población anciana e inmunocomprometida como principales factores de riesgo, conducen a una mayor tasa de reactivación de un virus ya de por sí muy frecuente en el ser humano, provocando mayores complicaciones, morbilidad y coste sanitario. Por si fuera poco, cada vez hay más estudios que relacionan las reactivaciones del VVZ con enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares.

Estos esfuerzos están dando resultados muy positivos. Cada año conocemos mejor los mecanismos patogénicos y replicativos del virus, las moléculas que expresa y su función en el control de la célula, las estrategias de evasión inmunológica, las moléculas víricas inmunogénicas, etc. Todo ello ha sido fundamental para el desarrollo de dos nuevas vacunas que han permitido reducir la carga de la enfermedad a pesar de las evidentes limitaciones en cuanto a la eficacia a corto y largo plazo.

El futuro cercano presenta aún muchas incógnitas que deben ser resueltas. Los mecanismos víricos de latencia, el papel del sistema inmunológico en la reactivación, así como la mejora y desarrollo de nuevos modelos de estudio del virus, son algunas de las cuestiones que se plantean en los próximos años como requisito básico para alcanzar el objetivo principal: el desarrollo de vacunas cada vez más eficaces, efectivas y seguras para una población de riesgo creciente.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) MURRAY, PATRICK R.; ROSENTHAL, KENS.and PFALLER, MICHAEL, A. MICROBIOLOGÍA MÉDICA 8ª ed. ELSERVIER, 2017. Virus Del Herpes Humanos, pp. 425-446. ISBN 978-84-9113-076-5.
- (2) ZERBONI, L., et al. Molecular Mechanisms of Varicella Zoster Virus Pathogenesis. *Nature Reviews.Microbiology*, 20140210, Mar, 2014, vol. 12, no. 3, pp. 197-210. ISSN 1740-1534; 1740-1526.
- (3) REICHEL, M.; BRADY, J.and ARVIN, A. M. The Replication Cycle of Varicella-Zoster Virus: Analysis of the Kinetics of Viral Protein Expression, Genome Synthesis, and Virion Assembly at the Single-Cell Level. *Journal of Virology*, 20090204, Apr, 2009, vol. 83, no. 8, pp. 3904-3918. ISSN 1098-5514; 0022-538X.
- (4) PRATS, GUILLEM. MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA MÉDICA. First. La Habana: Ciencias Médicas; 2012. 287p.
- (5) CAMPINS MARTÍ, MAGDA; MORAGA LLOOP, FERNANDO A. VACUNAS 2017. UNDERGRAF, 2017. Madrid. Progresos en la vacunación del herpes zóster, pp.147-166. Uriona Tuma, S. ISBN 978-84-697-6543-2.
- (6) YAWN, B. P.; and GILDEN, D. The Global Epidemiology of Herpes Zoster. *Neurology*, Sep 3, 2013, vol. 81, no. 10, pp. 928-930. ISSN 1526-632X; 0028-3878.
- (7) KAWAI, K.; GEBREMESKEL, B. G.and ACOSTA, C. J. Systematic Review of Incidence and Complications of Herpes Zoster: Towards a Global Perspective. *BMJ Open*, 20140610, Jun 10, 2014, vol. 4, no. 6, pp. e004833-2014-004833. ISSN 2044-6055; 2044-6055.
- (8) KOSHY, E., et al. Epidemiology, Treatment and Prevention of Herpes Zoster: A Comprehensive Review. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, May-Jun, 2018, vol. 84, no. 3, pp. 251-262. ISSN 0973-3922; 0378-6323.
- (9) MAREQUE, M., et al. Systematic Review of the Evidence on the Epidemiology of Herpes Zoster: Incidence in the General Population and Specific Subpopulations in Spain. *Public Health*, 20190118, Feb, 2019, vol. 167, pp. 136-146. ISSN 1476-5616; 0033-3506.
- (10) HALES, C. M., et al. Examination of Links between Herpes Zoster Incidence and Childhood Varicella Vaccination. *Annals of Internal Medicine*, Dec 3, 2013, vol. 159, no. 11, pp. 739-745. ISSN 1539-3704; 0003-4819.
- (11) ARTICULO CARLOS III: EPIDEMIOLOGÍA
- (12) STROMMEN, G. L., et al. Human Infection with Herpes Zoster: Etiology, Pathophysiology, Diagnosis, Clinical Course, and Treatment. *Pharmacotherapy*, 1988, vol. 8, no. 1, pp. 52-68. ISSN 0277-0008; 0277-0008.
- (13) WOLLINA, U. Variations in Herpes Zoster Manifestation. *The Indian Journal of Medical Research*, Mar, 2017, vol. 145, no. 3, pp. 294-298. ISSN 0971-5916; 0971-5916.
- (14) GILDEN, D. H.; COHRS, R. J.and MAHALINGAM, R. VZV Vasculopathy and Postherpetic Neuralgia: Progress and Perspective on Antiviral Therapy. *Neurology*, Jan 11, 2005, vol. 64, no. 1, pp. 21-25. ISSN 1526-632X; 0028-3878.
- (15) KENNEDY, P. G. E.; and GERSHON, A. A. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*, 20181102, Nov 2, 2018, vol. 10, no. 11, pp. 10.3390/v10110609. ISSN 1999-4915; 1999-4915.
- (16) SKRIPULETZ, T., et al. Varicella Zoster Virus Infections in Neurological Patients: A Clinical Study. *BMC Infectious Diseases*, 20180525, May 25, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 238-018-3137-2. ISSN 1471-2334; 1471-2334.
- (17) LIESEGANG, T. J. Herpes Zoster Ophthalmicus Natural History, Risk Factors, Clinical Presentation, and Morbidity. *Ophthalmology*, Feb, 2008, vol. 115, no. 2 Suppl, pp. S3-12. ISSN 1549-4713; 0161-6420.
- (18) HOPE-SIMPSON, R. E. The Nature of Herpes Zoster: A Long-Term Study and a New Hypothesis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, Jan, 1965, vol. 58, pp. 9-20. ISSN 0035-9157; 0035-9157.
- (19) DEPLEDGE, D. P.; SADAOKA, T.and OUWENDIJK, W. J. D. Molecular Aspects of Varicella-Zoster Virus Latency. *Viruses*, 20180628, Jun 28, 2018, vol. 10, no. 7, pp. 10.3390/v10070349. ISSN 1999-4915; 1999-4915.

- (20) OLIVER, S. L.; YANG, E. and ARVIN, A. M. Varicella-Zoster Virus Glycoproteins: Entry, Replication, and Pathogenesis. *Current Clinical Microbiology Reports*, 20160909, Dec, 2016, vol. 3, no. 4, pp. 204-215. ISSN 2196-5471; 2196-5471.
- (21) KU, C. C., et al. Tropism of Varicella-Zoster Virus for Human Tonsillar CD4(+) T Lymphocytes that Express Activation, Memory, and Skin Homing Markers. *Journal of Virology*, Nov, 2002, vol. 76, no. 22, pp. 11425-11433. ISSN 0022-538X; 0022-538X.
- (22) REICHEL, M., et al. Entrapment of Viral Capsids in Nuclear PML Cages is an Intrinsic Antiviral Host Defense Against Varicella-Zoster Virus. *PLoS Pathogens*, 20110203, Feb 3, 2011, vol. 7, no. 2, pp. e1001266. ISSN 1553-7374; 1553-7366.
- (23) GERSHON, A. A., et al. Advances in the Understanding of the Pathogenesis and Epidemiology of Herpes Zoster. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, May, 2010, vol. 48 Suppl 1, pp. S2-7. ISSN 1873-5967; 1386-6532.
- (24) ARNOLD, N.; and MESSAOUDI, I. Herpes Zoster and the Search for an Effective Vaccine. *Clinical and Experimental Immunology*, 20160725, Jan, 2017, vol. 187, no. 1, pp. 82-92. ISSN 1365-2249; 0009-9104.
- (25) STEAIN, M., et al. Analysis of T Cell Responses during Active Varicella-Zoster Virus Reactivation in Human Ganglia. *Journal of Virology*, 20131218, Mar, 2014, vol. 88, no. 5, pp. 2704-2716. ISSN 1098-5514; 0022-538X.
- (26) ARVIN, A. M. Humoral and Cellular Immunity to Varicella-Zoster Virus: An Overview. *The Journal of Infectious Diseases*, Mar 1, 2008, vol. 197 Suppl 2, pp. S58-60. ISSN 0022-1899; 0022-1899.
- (27) JONES, D., et al. Varicella Zoster Virus Productively Infects Human Peripheral Blood Mononuclear Cells to Modulate Expression of Immunoinhibitory Proteins and Blocking PD-L1 Enhances Virus-Specific CD8+ T Cell Effector Function. *PLoS Pathogens*, 20190314, Mar 14, 2019, vol. 15, no. 3, pp. e1007650. ISSN 1553-7374; 1553-7366.
- (28) OXMAN, M. N. Herpes Zoster Pathogenesis and Cell-Mediated Immunity and Immunosenescence. *The Journal of the American Osteopathic Association*, Jun, 2009, vol. 109, no. 6 Suppl 2, pp. S13-7. ISSN 1945-1997; 0098-6151
- (29) SULLIVAN, N. L., et al. Understanding the Immunology of the Zostavax Shingles Vaccine. *Current Opinion in Immunology*, 20190407, Apr 7, 2019, vol. 59, pp. 25-30. ISSN 1879-0372; 0952-7915.
- (30) Varicella and Herpes Zoster Vaccines: WHO Position Paper, June 2014. *Releve Epidemiologique Hebdomadaire*, Jun 20, 2014, vol. 89, no. 25, pp. 265-287. ISSN 0049-8114; 0049-8114.
- (31) OXMAN, M. N., et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *The New England Journal of Medicine*, Jun 2, 2005, vol. 352, no. 22, pp. 2271-2284. ISSN 1533-4406; 0028-4793.
- (32) LI, S., et al. Metabolic Phenotypes of Response to Vaccination in Humans. *Cell*, 20170511, May 18, 2017, vol. 169, no. 5, pp. 862-877.e17. ISSN 1097-4172; 0092-8674.
- (33) SCHMADER, K. E., et al. Persistence of the Efficacy of Zoster Vaccine in the Shingles Prevention Study and the Short-Term Persistence Substudy. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 20120724, Nov 15, 2012, vol. 55, no. 10, pp. 1320-1328. ISSN 1537-6591; 1058-4838.
- (34) MORRISON, V. A., et al. Long-Term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 20141120, Mar 15, 2015, vol. 60, no. 6, pp. 900-909. ISSN 1537-6591; 1058-4838.
- (35) HEINEMAN, T. C.; CUNNINGHAM, A. and LEVIN, M. Understanding the Immunology of Shingrix, a Recombinant Glycoprotein E Adjuvanted Herpes Zoster Vaccine. *Current Opinion in Immunology*, 20190416, Apr 16, 2019, vol. 59, pp. 42-48. ISSN 1879-0372; 0952-7915.
- (36) LAL, H., et al. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *The New England Journal of Medicine*, 20150428, May 28, 2015, vol. 372, no. 22, pp. 2087-2096. ISSN 1533-4406; 0028-4793.
- (37) CUNNINGHAM, A. L., et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *The New England Journal of Medicine*, Sep 15, 2016, vol. 375, no. 11, pp. 1019-1032. ISSN 1533-4406; 0028-4793.
- (38) SCHWARZ, T. F., et al. Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine Coadministered with Seasonal Influenza Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *The Journal of Infectious Diseases*, Dec 12, 2017, vol. 216, no. 11, pp. 1352-1361. ISSN 1537-6613; 0022-1899.