



HERPES ZÓSTER: LA ENFERMEDAD SILENCIOSA

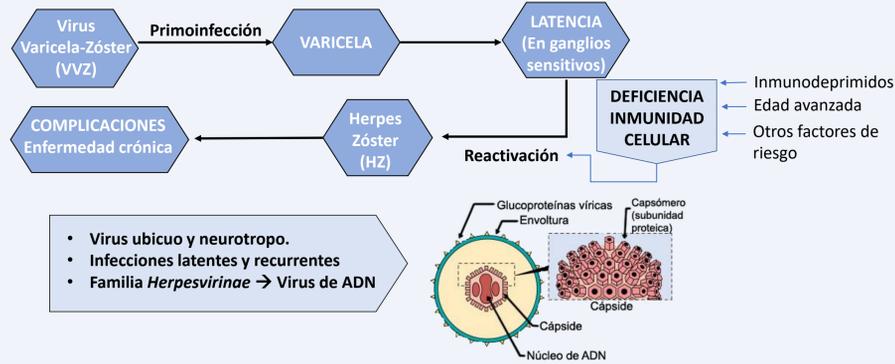
MECANISMOS PATOGENÉTICOS DEL VIRUS VARICELA ZÓSTER Y VACUNACIÓN

AUTOR: HERNÁNDEZ RICO, JORGE

FACULTAD DE FARMACIA, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INTRODUCCIÓN

Características Microbiológicas

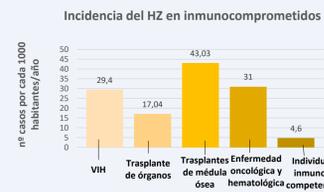


Epidemiología

- Virus extremadamente contagioso con distribución mundial → Mas del 90% de los adultos son seropositivos frente a VVZ.
- Transmisión por vía respiratoria y contacto directo con vesículas cutáneas.



El 25%-30% de la población infectada desarrollará HZ → Aumenta el riesgo de reactivación con la edad.



Otro factor de riesgo con una mayor incidencia de HZ son las personas inmunodeprimidas.

Aspectos Clínicos

Manifestaciones Clínicas

- Síntomas prodrómicos**
- Fiebre
 - Malestar
 - Parestesias
 - Dolor de cabeza
 - Dolor del dermatoma afectado

Tratamiento farmacológico

Tratamiento de elección	Fármacos antivirales (aciclovir, Fanciclovir, valaciclovir)
Tratamiento de las complicaciones	<ul style="list-style-type: none"> Corticosteroides. Analgésicos, calmantes y anestésicos tópicos. Antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivantes.
Profilaxis	Inmunoglobulina de Varicela-Zóster (VZIG)

Fase activa de la enfermedad

- Erupciones cutáneas características.

Progresión de las vesículas:

- Máculas → Pápulas → Vesículas → Pústulas → Costras

COMPLICACIONES Y SECUELAS

- La Neuralgia Postherpética (NPH):** Dolor severo, ardiente y constante durante más de 6 meses tras la reactivación.
 - 10-15% de los pacientes menores de 50 años.
 - 28% en los pacientes de más 70 años.
- Vasculopatía.**
- Meningoencefalitis.**
- Mielitis asociada a Herpes Zóster.**
- Herpes Zóster Oótico.**
- Herpes Zóster Oftálmico.**

OBJETIVOS

Resaltar la importancia del Herpes Zóster como una patología con una gran morbilidad mostrando sus características clínicas y epidemiológicas, haciendo especial énfasis en los factores y mecanismos patogénicos del virus y su relación con la respuesta inmunológica. Todo ello para poner en valor la necesidad del desarrollo de nuevas estrategias vacunales eficaces y seguras y la importancia de la vacunación con las vacunas actuales, aunque la protección que confieren no sea completa.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de artículos científicos empleando bases de datos como PubMed, el buscador Google Academy y libros especializados en microbiología clínica y vacunas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

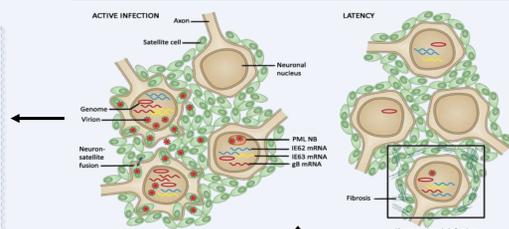
Fase lítica → fase de latencia

- Se produce durante el transporte vírico por los axones neuronales:
- Nucleocápside aislada
 - Represión de la cromatina
 - Inhibición gradual de la transcripción genómica

Fase de latencia

- Transcripción génica muy reducida
- Genes VLT (VZV latency-associated transcript)
 - RNA de ORF63 y ORF4

NEUROTROPISMO: LATENCIA Y REACTIVACIÓN



Patogénesis: factores de virulencia

Aspectos Inmunológicos

RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Inmunidad Innata

- Células NK → Granulosina (Factor antiviral que induce la apoptosis de las células infectadas)
- IFNs → Inhiben replicación vírica

Inmunidad Adaptativa Celular

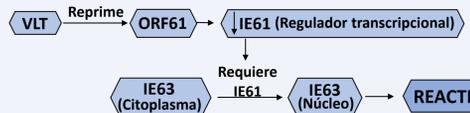
- Componente esencial para la respuesta del hospedador frente a VVZ ya que es un virus intracelular
- Células de memoria (ICM)
- Células T CD4 y CD8 efectoras

Respuesta adaptativa humoral

- Linfocitos B → IgG, IgM e IgA → Neutralización y citotoxicidad dependiente de anticuerpos

Reactivación

Control a nivel genómico



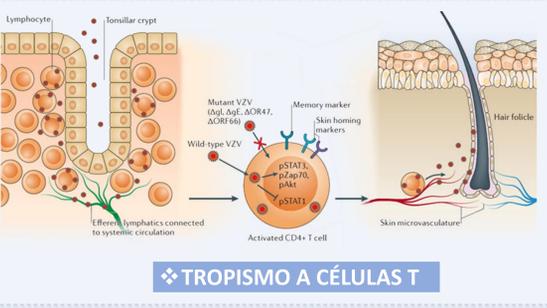
Control a nivel bioquímico

- Vía fosfatidilinositol-3quinasa (P13K-AKT)
- Vía proteína quinasa activadora de mitógenos (MAPK)

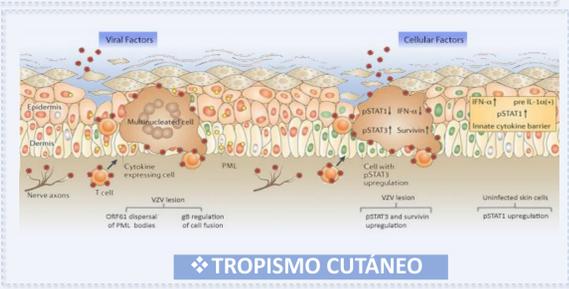
Vías señalización

- TrKA(NGF)
- Expresión promotores de genes líticos de VVZ

REACTIVACIÓN



TROPISMO A CÉLULAS T



TROPISMO CUTÁNEO

VACUNAS

Inmunogenicidad

Disminuye de forma gradual con los años, siendo menos intensa en grupos de mayor edad.

- Inmunidad innata:** respuesta insuficiente a pesar de:
 - inducir la secreción de quimioquinas
 - infectar a monocitos y células dendríticas.
- Induce la Inmunidad humoral:**
 - incremento sustancial del título de IgG e IgA específicos.
- Induce la Inmunidad celular:**
 - Aumento sustancial de linfocitos T CD4+.
 - Débil aumento de linfocitos T CD8+.

ZOSTAVAX®

Vacuna de Virus Vivos Atenuados

- Cepa OKA/Merck
- Contraindicada en inmunodeprimidos

Eficacia

- Eficacia general:
 - Prevención del HZ → 51,3%
 - Prevención de la NPH → 66,5%
 - carga de la enfermedad → 61,1%
- Por grupos de edad:
 - 50-59 años → 69,8%
 - 60-69 años → 64%
 - > 70 años → 37,6%
- Duración de la eficacia vacunal: 5 años

Seguridad

Buen perfil de seguridad

SHINGRIX®

Vacuna adyuvada de subunidades (Hz/su)

- Glicoproteína E vírica recombinante → factor de virulencia fundamental para el virus.
- Sistema adyuvante AS01B → Genera una potente y persistente respuesta celular y humoral.
 - Endotoxina purificada MPL
 - Liposomas
 - Saponina natural QS21
- Aún no indicada para inmunodeprimidos.

Eficacia

- Eficacia general: >90%
- Por grupos de edad:
 - Prevención de HZ (> 50 años) → 97,4%
 - Prevención de HZ (> 70 años) → 91,3%
 - Prevención NPH → 91,2%
- Duración de la eficacia vacunal: 9 años (eficacia del 87,9% cuarto año postvacunación)

Inmunogenicidad

Muy inmunogénica tanto en adultos jóvenes como en ancianos.

- Inmunidad innata:** respuesta estimulada significativamente.
- Inmunidad humoral:** respuesta específica gE → mucho mayor que Zostavax.
- Inmunidad celular:** respuesta específica gE → mucho mayor que Zostavax.
 - Aumento de T CD4 → células T polifuncionales.
 - Aumento de la población T CD8.

Papel del adyuvante inmunogénico. Respuesta sinérgica:



Seguridad

- Perfil de seguridad adecuado
- Mayor reactividad debido al sistema adyuvante

CONCLUSIONES

- El Herpes Zóster es una patología relativamente desconocida desde el punto de vista patogénico, virológico e inmunológico, lo que ha dificultado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y vacunas eficaces.
- El aumento de la población anciana e inmunocomprometida como principales factores de riesgo, hace más frecuente la reactivación del virus que provoca mayores complicaciones, morbilidad y coste sanitario.
- En los últimos años, gracias a un mayor interés de las autoridades sanitarias, se ha avanzado mucho en la investigación patogénica e inmunológica del virus.
- 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.
- Aún se plantean muchas incógnitas que deberán ser resueltas en los próximos años para alcanzar el objetivo principal: el desarrollo de vacunas cada vez más eficaces, efectivas y seguras para una población de riesgo creciente.

Bibliografía Relevante

- MURRAY, PATRICK R.; ROSENTHAL, KENS. and PFALLER, MICHAEL, A. MICROBIOLOGÍA MÉDICA 8ª ed. ELSEVIER, 2017. Virus Del Herpes Humanos, pp. 425-446. ISBN 978-84-9113-076-5.
- ZERBONI, L., et al. Molecular Mechanisms of Varicella Zoster Virus Pathogenesis. Nature Reviews Microbiology, 2014, vol. 12, no. 3, pp. 197-210. ISSN 1740-1534; 1740-1526.
- CAMPINS MARTÍ, MAGDA; MORAGA LOOP, 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.
- 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.
- OLIVER, S. L.; YANG, E. and ARVIN, A. M. Varicella-Zoster Virus Glycoproteins: Entry, Replication, and Pathogenesis. Current Clinical Microbiology Reports, 2016, vol. 3, no. 4, pp. 204-215. ISSN 2196-5471; 2196-5471.