



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

DESCRIPCIÓN DE LAS FASES EN LOS AVANCES DE LA NUEVA
VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL HERPES ZOSTER

GRANDA BENITES MAYRA ELIZABETH

MACHALA
2017



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

DESCRIPCIÓN DE LAS FASES EN LOS AVANCES DE LA NUEVA
VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL HERPES ZOSTER

GRANDA BENTES MAYRA ELIZABETH

MACHALA
2017

Nota de aceptación:

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado DESCRIPCIÓN DE LAS FASES EN LOS AVANCES DE LA NUEVA VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL HERPES ZOSTER, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



ESPINOZA GUAMAN PEDRO SEBASTIAN
0102088499
TUTOR - ESPECIALISTA 1



VINTIMILLA ORDOÑEZ RAFAEL FRANCISCO ESTEBAN
0101582054
ESPECIALISTA 2



PALADINES FIGUEROA FRANKLIN BENJAMIN
0910322510
ESPECIALISTA 3

Machala, 03 de febrero de 2017

Urkund Analysis Result

Analysed Document: GRANDA BENITES MAYRA ELIZABETH.docx (D24979248)
Submitted: 2017-01-14 00:06:00
Submitted By: mayragrandabenites@hotmail.com
Significance: 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, GRANDA BENITES MAYRA ELIZABETH, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado DESCRIPCIÓN DE LAS FASES EN LOS AVANCES DE LA NUEVA VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL HERPES ZOSTER, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 03 de febrero de 2017

Mayra Granda

GRANDA BENITES MAYRA ELIZABETH
0705816734

DEDICATORIA

El presente trabajo de titulación está dedicado a mis padres y hermanas que estuvieron en todo momento de mi carrera, a los docentes que gracias a sus conocimientos transmitidos ayudan a la formación de nuevos profesionales.

RESUMEN

El herpes zoster es una enfermedad neurocutánea producida por la activación del virus de la varicela zoster, por diversos mecanismos que producen su reactivación, en pacientes que han padecido de la enfermedad durante su infancia conocida como varicela. Al ir aumentando la edad se produce una disminución de la respuesta inmunológica frente al virus de la varicela zoster. Motivo por el cual se desarrolló una vacuna con virus vivo atenuado para la prevención del herpes zoster y su complicación la neuralgia post-herpética, la vacuna actualmente probada produce una disminución de su eficacia, al mayor aumento de edad. Se ha desarrollado una nueva vacuna inactivada con un adyuvante, en su fase II de estudio ha demostrado tener un perfil de seguridad e inmunogenicidad aceptable en la población mayor, en la fase III de estudio se ha determinado la eficacia de la misma, en la cual se ha determinado que reduce el riesgo de padecer herpes zoster en la población de mayor afectada.

Palabras claves:

Herpes zoster, vacuna, adyuvante, seguridad, inmunogenicidad

ABSTRACT

Herpes zoster is a neurocutaneous disease that is caused by the activation of varicella zoster virus, by various mechanisms that cause its reactivation, in patients who have suffered from the disease during childhood known as chickenpox. As the age increases, there is a decrease in the immune response to the varicella zoster virus. That is the reason for the development of a live attenuated vaccine for the prevention of herpes zoster and its complication post-herpetic neuralgia. The vaccine that is currently tested produces a decrease in its effectiveness, as the age increases. A new inactivated vaccine with an adjuvant has been developed; in Phase II of the study it has been shown to have an acceptable safety and immunogenicity profile in the elderly population; in phase III of the study the efficacy of the vaccine has been determined, in which It has been determined that it reduces the risk of suffering from shingles in the population of greater risk.

Keywords

Herpes zoster, vaccine, adjuvant, safety, immunogenicit

ÍNDICE

	PÁG.
INTRODUCCIÓN.....	9
1. DESARROLLO.....	10
1.1 CONCEPTO.....	10
1.2 CAUSAS.....	10-11
1.3 VACUNAS FRENTE AL HERPES ZOSTER.....	11
1.4 VACUNAS CON VIRUS VIVOS ATENUADOS.....	11-12
1.5 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS FASES DEL DESARROLLO DE LAS VACUNAS.....	13-15
1.5.1 FASE II DEL ENSAYO CLÍNICO.....	13-15
1.5.2 FASE III DEL ENSAYO CLÍNICO.....	15-18
2. CONCLUSIÓN.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20-21

INTRODUCCIÓN

El herpes zoster enfermedad producida principalmente por la reactivación del virus de la varicela zoster, responsable de la enfermedad varicela, conocida como viremia primaria que se manifiesta en la infancia. El virus puede replicarse en los ganglios linfáticos y posteriormente permanece en estado latente en los ganglios raquídeos de las raíces dorsales y craneales donde se encuentran en el núcleo de estas células, siendo de esta manera protegidos por el aumento de anticuerpos que se encuentran en la circulación, donde después de diversos mecanismo o causas propias produce su activación se manifiesta como herpes zoster. ⁽¹⁾

La incidencia del herpes zoster en estados unidos aumenta drásticamente después de los 50 años de edad presentando 3 a 4 casos por cada 1.000 personas. En pacientes con enfermedades inmunodepresoras la incidencia es de 5,4 a 11% en pacientes mayores de 80 años y 0,4 a 1,6 % en personas menores de 20 años. En Latinoamérica la edad media de presentar herpes zoster es de 57 años, el 83.1% de esta población no presenta riesgo de padecer esta patología. En el ecuador la tasa de mortalidad de la varicela y herpes zoster ha disminuido de un 55.9% desde 1990 a un promedio de 2.4% por año; tanto en hombres como en mujeres esta enfermedad alcanza su máximo a los 80 años. ⁽²⁾

En la actualidad existe la vacuna con virus vivos atenuados (Zostavax) utilizado para la prevención del herpes zoster y su complicación más frecuente la neuralgia postherpética, sin embargo su eficacia se ha visto disminuida en pacientes mayores de 60 años de edad, debido que a medida que aumenta la edad existe una disminución de la inmunidad específica para el virus de la varicela zoster, motivo por el cual se realiza un estudio en fase 2 para determinar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna en personas mayores de 50 años de edad; en la actualidad se está desarrollando un ensayo clínico en fase 3, para aumentar la eficacia de la vacuna en personas mayores de 70 años. ⁽³⁾

Con base a lo comentado en el presenta trabajo se plantea como objetivo investigar los principales avances científicos de vacunas que se han desarrollado para inmunizar esta patología que afecta a la población en especial a los adultos mayores. Por lo tanto en el trabajo de investigación se espera conocer cuáles son las principales fases que se han desarrollado, avances científicos que se están produciendo en relación a la vacuna para herpes zoster, para de esta manera tener conocimiento acerca de las características principales de la vacuna para inmunizar esta patología.

1. DESARROLLO

1.1 CONCEPTO

El herpes zoster es una enfermedad neurocutánea, producida por la activación del virus de la varicela zoster, su primera forma la observamos en la infancia produciendo la patología varicela, este virus pertenece a la familia herpesviridae, el cual se adquiere por inhalación o contacto directo con las vesículas presentes en la piel, al entrar en contacto con las raíces de los ganglios dorsales se establece en estado de latencia en el cuerpo de la neurona de los dermatomas afectados, si la inmunidad celular se mantiene el virus no se activara; sin embargo al aumentar la edad la respuesta inmune disminuye reactivándose el virus produciendo lesión tipo zoster. ⁽⁴⁾

El virus después de su replicación en: ganglios linfáticos, bazo e hígado, pasa a los ganglios raquídeos donde permanece en estado de latencia, y después de procesos que conducen a su activación produce la enfermedad conocida como herpes zoster. A continuación se describen dos posibles mecanismos por el cual el virus llega a los ganglios: 1) el virus de la varicela zoster ingresa por los terminales nerviosos de la erupción vesicular produciendo secuestro del mecanismo anterógrado a los ganglios; 2) el virus entran a las neuronas distales a través de la vía hematógica que transportan células infectadas que ingresan a los ganglios. ⁽⁵⁾

El virus de la varicela zoster, conocido también como HHV-3, siendo el más agresivo de los tipos de cepas de la familia herpesviridae, por su capacidad de replicación y por su forma de producir una infección de forma efectiva en un gran número de tipos celulares y tejidos afectados, estableciendo una destrucción de las células infectadas y produciendo fenómeno de latencia. Presenta un ciclo de replicación más lento y un proceso de liberación de mayor dificultad de las células, este virus está programado para permanecer en la especie humana como único reservorio y fuente de infección.

1.2 CAUSAS

La activación del virus de la varicela zoster se produce por:
-Alteraciones que producen degradación de la capacidad funcional, disminución de la capacidad inmunológica de base celular que se encuentra íntimamente relacionada con la senescencia inmune.

-Cambios patológicos de la inmunidad celular, producidos por infecciones por otros agentes, como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), presencia de tumores, o administración de medicamentos cito tóxicos. ⁽⁶⁾

1.3 VACUNAS FRENTE AL HERPES ZOSTER

Para comprender el mecanismo de acción de vacunas frente al herpes zoster conoceremos lo siguiente: tras producirse la primo infección por el virus de la varicela zoster, el sistema inmunitario del huésped previamente infectado, responde a las glicoproteínas de superficie de virus con respuestas humorales y celulares. Los antígenos responden a los linfocitos B y T vírgenes, produciendo respuesta de los linfocitos B y T sensibilizados por el virus de la varicela zoster. Los linfocitos B sensibilizados producen anticuerpos IgM en fase aguda e IgG después de las tres semanas que se produjo la infección. Los linfocitos Tc producidos durante la fase aguda son los encargados de la resolución de la enfermedad; se producen linfocitos T y B de memoria los primeros con base de los linfocitos Th de memoria encargados de producir continuamente anticuerpos IgG específicos contra la infección durante muchos años. Los linfocitos Tc de memoria mantienen el virus en estado de latencia en los ganglios sensoriales dorsales o craneales. Por lo tanto al producirse disminución de la inmunidad celular específica frente al virus, como consecuencia de la edad o enfermedades inmunodepresoras, son causas predisponentes para que los virus latentes se activen y a través de los nervios lleguen a la piel y produzcan el herpes zoster.

En la actualidad existen dos vacunas para la prevención del herpes zoster

- 1) La vacuna con virus vivos atenuados disponible desde el 2006.
- 2) Vacuna inactivada adyuvada con AS01_B, la cual esta es su fase III de investigación, aun no comercializada. ⁽⁷⁾

1.4 VACUNA CON VIRUS VIVOS ATENUADOS

El zostavax es una vacuna de virus atenuado que posee cepa del virus de la varicela zóster oka /Merk. Su contenido antigénico es mucho más elevado que la vacuna contra la varicela zoster, contiene más de 18.000 ufp (unidades formadoras de placa -14 veces más potente de la vacuna contra la varicela). Esta vacuna está indicada para la prevención del herpes zoster y su complicación principal la neuralgia post-herpética en personas que presentan una edad de 50 años generalmente. Para este estudio se escogieron personas de

ambos sexos mayores de 50 años con antecedentes de haber padecido varicela o habitaron en zonas endémicas del virus de la varicela zoster. ⁽⁸⁾

La vacuna atenuada reduce la carga de la enfermedad en un 61%; la incidencia de la neuralgia post-herpética fue de 66%; y la incidencia del herpes zoster 64%, la eficacia del Zostavax disminuyó con el aumento de edad en un 64% en paciente con edad de 60-69 años; 41% entre los 70-79 años y 18% en pacientes de 80 años. Con el aumento de la edad disminuye la inmunidad específica frente al virus de la varicela zoster; la Zostavax produce un aumento de la inmunidad específica para el virus, utilizando tres modalidades: a) frecuencia de células respondedoras, b) inmunotransferencia ligada a interferón gamma, y c) el anticuerpo mediado por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima glicoproteína).⁽⁹⁾

El sub-estudio de inmunogenicidad evaluó la respuesta de anticuerpos mediante la técnica de ELISA evaluó la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos de las proteínas gp del virus y la inmunidad celular por medio de un análisis de frecuencia de células de respuesta, en el cual se contaron los linfocitos TCD4 de memoria específicos; se evaluó mediante los métodos al día 0, a las 6 semanas post-vacunación y después cada año durante tres años; la diferencia inmune tanto humoral como celular fue mayor a las 6 semanas, después declinó de manera sustancial al año, luego las cifras disminuyeron entre el 2-4% en el segundo año, y se mantuvieron estables en el tercer año.⁽⁵⁾

Para demostrar la eficacia de la vacuna se realizó un estudio en pacientes de 50-59 años post-vacunación con una duración de dos años. El 53% de los vacunados con Zostavax no presentaron herpes zoster, mientras que el 47% en los que se utilizaron placebo presentaron la patología. Además la puntuación media de los pacientes que presentaron dolor con la vacuna fue menor de (0,13) que la del grupo placebo de (0,49); la reducción en la escala del dolor entre los dos grupos fue del 73%, es decir que en este grupo de población la vacuna disminuyó la incidencia de herpes zoster y fue bien tolerado. ⁽⁹⁾

1.5 ANALISIS COMPARATIVO DE LAS FASES DEL DESARROLLO DE LAS VACUNAS

1.5.1 FASE II DEL ENSAYO CLINICO

Para aumentar la eficacia de una manera más amplia, las nuevas vacunas deben lograr como objetivo superar la reducción de la respuesta inmune en los adultos mayores. Una nueva vacuna de subunidad recombinante es una opción de mayor potencia a la vacuna viva atenuada de herpes zoster. Por lo tanto las proteínas virales al actuar de manera individual, son poco inmunogénicas, pero al producirse una combinación con un adyuvante aumentan su inmunogenicidad y de esta manera aumenta la respuesta de la vacuna. Motivo por el cual se está desarrollando una nueva vacuna que contiene glicoproteína E del virus de la varicela zoster más un adyuvante.

Se realiza un análisis comparativo entre dos estudios, en los cuales los propósitos son determinar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna en fase II para herpes zoster de subunidad del virus de la varicela zoster con su adyuvante respectivo (AS01). Durante los estudios se escogieron adultos cuyas edades eran entre los 60 años de edad, ambos grupos de estudio, se inmunizaron con dos dosis de la vacuna de glicoproteína E del virus de la varicela zoster más el adyuvante (AS01), a una dosis de 50 ug de gE / AS01B (HZ / su), y también se utilizó como placebo solución salina sin adyuvante. ⁽¹⁰⁾

Ambos estudios coinciden que al producirse el aumento progresivo de la edad, se produce una disminución de la respuesta de la inmunidad celular específica frente al virus de la varicela zoster, produciendo su activación y la enfermedad herpes zoster siendo su complicación más frecuente la neuralgia post-herpética. Actualmente la vacuna disponible con virus vivo atenuado ha disminuido su eficacia en la protección del herpes zoster en personas mayores de 60 años de edad, motivo por el cual se realiza una nueva combinación con adyuvante para la creación de una nueva vacuna que contiene la glicoproteína E del virus de la varicela zoster. ⁽⁹⁾

La glicoproteína E es un antígeno de gran importancia porque permite una mayor respuesta de las células T CD4 específicas del virus de la varicela zoster, además de ser la glicoproteína más abundante en la superficie de los viriones del virus, las vacunas en las que se usan un recombinante, son una eficaz alternativa a las vacunas atenuadas vivas, porque produce mayor inmunogenicidad. La inmunización que se realizó en ambos estudios, está compuesta por: el sistema adyuvante el cual se encuentra formado 3-O-

desacetil-4monofosforil lípido A (MPL) y la saponina QS-21 (Quillaja saponaria Molina, fracción 21).⁽¹¹⁾

En la evaluación de la inmunogenicidad las respuestas inmunes celulares como humorales fueron evaluadas en ambos estudios produciendo una respuesta significativa de las células T CD4 específicas para el virus de la varicela zoster, en ambos ensayos se pudo observar que se produjeron al menos dos marcadores de activación entre el interferón, la interleucina 2 y factor de necrosis tumoral, ligando CD40 (llamado TCD42), pero recalando que hubo una diferencia en uno de los estudios comparativos en donde las personas presentaron anticuerpos anti-gE y anti-virus de la varicela zoster al tercer mes con títulos significativamente mayores.⁽¹²⁾

Las respuestas inmunes celulares, se midieron por la respuesta de las células TCD 42 específicas en ambos grupos, las cuales fueron significativamente mayores $P < 0,001$. En un ensayo clínico se pudo percatar que al realizar la medición de la respuesta celular, al tercer mes alcanzó su punto máximo, pero disminuyó un 25% en el mes número 36 de la investigación, al mes 48 las cifras de células TCD42 empezaron a estabilizarse completamente, al mes 72 las respuestas eran 3,8 veces mayores a las de pre-vacunación, es decir que con la combinación de esta nueva vacuna las respuestas celulares mejoran significativamente.⁽¹¹⁾

La respuesta inmune humoral en ambos grupos fueron relevantemente mayores, hubo una diferencia en ambos estudios, en un estudio después de la administración de la segunda dosis de la vacuna, al tercer mes de la inmunización los títulos medianos de los anticuerpos anti-gE y anti-virus de la varicela zoster aumentaron más en las personas que habían sido vacunadas; a diferencia del otro estudio, los títulos medianos de anticuerpos alcanzaron su máximo nivel al tercer, pero sus concentraciones empezaron a nivelarse al mes número 24, y permanecieron sobre los valores de pre-vacunación hasta 6 años después.

Al producirse el desarrollo de esta nueva vacuna que combina la subunidad de la glicoproteína E más el adyuvante se ha podido demostrar que aumenta su eficacia, para los adultos mayores a medida que avanza su edad, al permanecer las respuestas inmunitarias hasta seis años. De esta manera las respuestas mediadas tanto por la inmunidad celular y humoral alcanzan su punto máximo hasta el tercer mes, después de

este periodo de tiempo empiezan a estabilizar, la humoral a los 24 meses y la celular a los 48 meses, siendo sus niveles más altos en personas inmunizadas con la nueva vacuna. ⁽¹⁰⁾

La vacuna tiene una capacidad de seguridad clínicamente aceptable, ya que todas sus formulaciones fueron bien toleradas en los pacientes que participaron en ambos estudios. Al producirse el desarrollo de esta nueva vacuna como una alternativa a la vacuna actualmente vigente, se ha podido demostrar que dado a sus nuevos componentes, la vacuna en investigación aumenta tanto la inmunogenicidad humoral y celular en personas mayores de 60 años de edad, siempre y cuando se administren dos dosis de la vacuna en desarrollo, y de esta manera proteger a los adultos mayores del herpes zoster.

La ventaja del estudio, es que durante la inmunización se utilizó la vacuna con el adyuvante AS01 combinando con subunidades, dosis altas (AS01B) y (AS01E), tanto la subunidad E como B presentaron una similitud en su eficacia, pero las reacciones tanto humoral como celular fueron más relevantes con el AS01B y este estudio se llevó a cabo en personas mayores de 50 años de edad. ⁽¹⁰⁾

A diferencia de otro estudio cuya ventaja es que el tiempo de seguimiento fue de aproximadamente seis años, utilizándose únicamente la vacuna con el adyuvante AS01B, y durante este lapso de tiempo se pudo verificar que las respuestas humoral y celular persistieron durante este tiempo, y tuvieron un perfil de seguridad clínicamente estable. En ambos estudios se pudo verificar que con la vacuna modificada las respuestas inmunológicas se mantienen durante un largo periodo de tiempo, esto se pudo analizar en la fase II de estudio. ⁽¹¹⁾

1.5.2 FASE III DEL ENSAYO CLÍNICO

En la fase III del estudio de la nueva vacuna contra el herpes zoster, se realiza el análisis comparativo entre un estudio diseñado para comprobar la eficacia de la vacuna para el herpes zoster y la neuralgia post-herpética en adultos mayores de 70 años y más, y la seguridad de la misma al ser administrada por vía intramuscular o subcutánea. En ambos grupos de estudio los participantes recibieron dos dosis de la vacuna candidata de subunidad recombinante (HZ/su) con un intervalo de dos meses de diferencia, también en cada grupo de estudio se administró una dosis de placebo para demostrar la eficacia de la vacuna en la población.

El ensayo clínico en su fase III, la vacuna formada por la glicoproteína E del virus de la varicela zoster y el sistema adyuvante AS01 para la prevención del herpes zoster y su complicación la neuralgia post-herpética, para la realización de este ensayo se aplicó la vacuna que contenía (50 g de 3-O-4 mono fosforil lípido A y 50 g de Quillaja saponaria Molina, fracción 21) a un grupo de participantes y placebo (solución salina 0.9%) a otro grupo, teniendo en cuenta que en este estudio la administración de la vacuna solo se realizó por vía intramuscular, se realizó un seguimiento de aproximadamente 30 meses, posterior a la colocación de la segunda dosis. ⁽³⁾

Al realizar una evaluación de los síntomas que produce la inmunización, se verificó que en ambos estudios los síntomas más frecuentes ocurrieron en el sitio de la inyección (dolor y eritema) y los sistémicos (fatiga, síntomas gastrointestinales, cefalea, mialgia). La eficacia de la vacuna se analizó 3,7 años después de su administración produciendo mayor protección de padecer herpes zoster en el grupo que recibió la inmunización que en el grupo placebo, siendo así la incidencia del herpes zoster de 0,9% por cada mil personas al año de la inmunización, a diferencia de la población que recibió placebo la incidencia fue de 9,2% de la población.

En ambos grupos estudiados la vacuna presenta un índice de confiabilidad de 95% ; en los estudios realizados la incidencia de la neuralgia post-herpética por cada mil personas al año en el grupo de participantes que recibieron la vacuna fue de 0,1% a diferencia del grupo placebo que fue de 0,9%, en un grupo de estudio de participantes de 50 años de edad la eficacia de la vacuna para la prevención de la neuralgia post-herpética es del 91,2%, con un índice de confiabilidad del 95% a diferencia de otro estudio cuyos participantes mayores de 70 años de edad presentaron eficacia fue 88,8% .⁽¹³⁾

El herpes zoster y su complicación la neuralgia post-herpética se relaciona con un aumento de morbilidad en adultos mayores, en un estudio fase tres la administración de dos dosis de la nueva vacuna ha tenido una mayor eficacia que el placebo, este estudio correlaciona que la población con una edad de menor a los 70 años tiene la eficacia es del 97,9%; a diferencia de la población con una edad mayor de 80 años donde la eficacia es del 91,4%, como se refleja existe una disminución de la eficacia con el aumento de la edad, lo que contrasta de la vacuna viva atenuada que produce una reducción mayor de la eficacia al aumentar la edad.

La eficacia de la vacuna nos indica que la respuesta inmune dirigida contra el antígeno de la glicoproteína E del virus de la varicela zoster tiene la capacidad de producir protección contra el herpes zoster en adultos mayores de 70 años de edad, aunque su capacidad de respuesta inmunológica disminuya, la modificación de la vacuna produce que las células TCD4 específicas para el virus de la varicela zoster es de vital importancia, porque produce fuertes respuestas inmunes de la glicoproteína E, esta respuesta además se debe a la presencia del adyuvante AS01, a lo cual también produce mejor respuesta inmune humoral de la subunidad de antígenos de otros patógenos. ⁽¹³⁾

En un estudio reciente, se ha determinado que tanto la inmunogenicidad como la reactogenicidad de la vacuna se pueden alterarse por la vía de administración de la vacuna, motivo por el cual se realiza un estudio de la vacuna HZ/su, para confirmar cuál de las dos vías de administración, es más segura ya sea la subcutánea o la intramuscular, participaron personas de 50-59 años de edad, los participantes se evaluaron después de un mes de haber recibido la segunda dosis presentando un índice de confianza del 95%, de esta manera se realizó una comparación para los dos tipos de vía de administración, y así poder demostrar que vía es más eficaz para lograr un óptimo alcance de la vacuna.

En este estudio al realizar la evaluación de las vías de administración de la vacuna HZ/su para comprobar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna en adultos mayores de 50 años, se pudo verificar que hubo reacciones en el lugar de colocación de la inyección produciendo eritema y dolor, estos síntomas se presentaron con la administración de la vía subcutánea, la vacuna HZ/su ha demostrado provocar fuertes reacciones inmunitarias en personas mayores de 50 años de edad, los resultados actuales se asemejan a los anteriores y amplían que los resultados encontrados en esta investigación sugieren que la vía de administración no produce alteración en la inmunogenicidad.

Al grupo de pacientes estudiados se les administro una dosis de (0,5 ml) de HZ/ su que contiene 50 mg del virus de la varicela zoster recombinante con glicoproteína E, en combinación con el adyuvante AS01 (liposoma, 50 mg de 3-Odesacetil-40-monofosforil lípido A, 50 mg de Quillaja, 50 mg de Quillaja saponaria Molina, fracción 21 (QS21). Después de la administración de la dosis respectiva, al evaluar la eficacia a los 12 meses post-vacunación se sugiere que la colocación de la vacuna por vía subcutánea es poco probable que afecta la inmunogenicidad, pero la presencia de reactogenicidad es mayor. ⁽¹⁴⁾

En este estudio donde se evaluó la fase III del desarrollo de la vacuna, se usó como inmunización la vacuna con el adyuvante ASO1B, este estudio tiene la ventaja de estudiar la eficacia de la vacuna en pacientes de un rango de edad de 50 años y 70 años y con un periodo de seguimiento de 3,7 años, después de la administración de 2 dosis de la vacuna donde se determinó que la eficacia en ambos grupos fue similar, con un índice de confianza del 95%.⁽¹³⁾ A diferencia de otro estudio cuya ventaja fue determinar que vía de administración de la vacuna es más eficaz para lograr una mayor seguridad e inmunogenicidad, este estudio se realizó en una población mayor de 50 años de edad; llegando a la conclusión que en la fase III se verificó que la vacuna reduce el riesgo de padecer el herpes zoster, y que la vía de administración no modifica ni la eficacia ni la inmunogenicidad de la vacuna.

2. CONCLUSIÓN

En la actualidad para la prevención del herpes zoster existe la vacuna con virus vivos atenuados, pero al existir una disminución en la eficacia de la misma a medida que aumenta la edad, se empezó a desarrollar una nueva vacuna que asegure tanto la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de las personas mayores de edad, con los diferentes tipos de ensayos realizados, se ha podido demostrar que esta nueva vacuna tiene la capacidad de producir una respuesta inmunológica lo suficientemente eficaz para la prevención del herpes zoster.

BIBLIOGRAFIA

1. Juan P, Corell JV, Dermatología C De, Facultad D. Patogenia y clínica del herpes zóster en adultos. Asoc Micribiologia Y Salud [Internet]. 2015;I(Jornada HERPES ZÓSTER: VIEJA ENFERMEDAD, NUEVA VACUNA):1. Disponible en: http://www.microbiologiaysalud.org/eventos_amys/jornada-herpes-zoster-vieja-enfermedad-nueva-vacuna/
2. Sociedad Argentina de infectologia. Boletin Informativo Comision de vacunas. comision de vacunas SAID [Internet]. 2015;3. Disponible en: <http://www.reporteepidemiologico.com/wp-content/uploads/2015/06/SADI-Boletín-informativo-sobre-la-vacuna-contra-el-herpes-zóster-Mayo-de-2015.pdf>
3. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang S-J, et al. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. N Engl J Med [Internet]. 2015;372(22):2087-96. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1501184%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25916341>
4. Cisterna R. Nueva vacuna frente al Herpes Zóster y neuralgia postherpética. Jornada HERPES ZÓSTER: VIEJA ENFERMEDAD, NUEVA VACUNA [Internet]. 2015;I:1. Disponible en: <http://www.microbiologiaysalud.org/wp-content/uploads/2015/03/3-Ponencia-Nueva-Vacuna-VHZ.pdf>
5. Arnold N, Messaoudi I. Herpes zoster and the search for an effective vaccine. Clin Exp Immunol [Internet]. 2016;1-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27164323>
6. Cisterna Cáncer R. Documento de consenso sobre prevención de Herpes zóster y neuralgia post-herpética. Asociación de Microbiología y Salud (AMYS) [Internet]. 2014;9. Disponible en: http://portal.sedolor.es/documentos/consenso_herpes_2014.pdf
7. Salleras L, Salleras M, Soldevila N, Prat A, Garrido P, Domínguez Angela. Vacunas frente al virus de la varicela zóster. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2015;33(6):411-23. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X15001925>
8. Cunningham AL. The herpes zoster subunit vaccine. Expert Opin Biol Ther

- [Internet]. 2016;16(2):265-71. Disponible en:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14712598.2016.1134481%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26865048>
9. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012;54(7):922-8. Disponible en:
<http://cid.oxfordjournals.org/content/54/7/922.full.pdf+html>
 10. Chlibek R, Bayas JM, Collins H, De La Pinta MLR, Ledent E, Mols JF, et al. Safety and immunogenicity of an ASO1 -adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults ≥ 50 years of age. *J Infect Dis* [Internet]. 2013;208(12):1953-61. Disponible en:
<http://jid.oxfordjournals.org/content/208/12/1953.long>
 11. Chlibek R, Pauksens K, Rombo L, van Rijckevorsel G, Richardus JH, Plassmann G, et al. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(6):863-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.073>
 12. Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, Rombo L, Van den Hoek JAR, Richardus JH, et al. Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: A phase II, randomized, controlled study. *Vaccine* [Internet]. 2014;32(15):1745-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.019>
 13. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang S-J, Díez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(11):1019-32. Disponible en:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603800>
 14. Vink P, Shiramoto M, Ogawa M, Eda M, Douha M, Heineman T, et al. Safety and immunogenicity of a Herpes Zoster subunit vaccine in Japanese population aged ≥ 50 years when administered subcutaneously vs. intramuscularly. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2016;5515(December):1-5. Disponible en:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1232787>