

Respuesta inmunitaria frente al virus y la vacuna de la varicela

A. Blanco Quirós

Área de Pediatría. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid. España.

El virus varicela-zoster (VVZ) codifica moléculas importantes para la respuesta inmune y para el fenómeno de la reactivación infecciosa. Los genes "immediate early" (IE) regulan la latencia del VVZ mediante un mecanismo activo, pero la defensa inmune, principalmente el interferón, parecen jugar también un papel importante, pues la infección herpes-zoster suele ocurrir en personas mayores con una inmunidad que va desapareciendo. El sistema interferón-NK es una defensa fundamental contra la infección natural por VVZ y aunque también hay una precoz síntesis de anticuerpos la defensa humoral tiene poco valor. La memoria inmunológica de la varicela natural tiene una prolongada duración, sin embargo son posibles nuevas varicelas y muy especialmente infecciones herpes-zoster. La respuesta inmune contra la vacuna de la varicela es más pobre que la inmunidad de la infección natural, principalmente en los adolescentes y además tiene algunas singularidades, seguramente debidas a que el antígeno vacunal llega por vía parenteral. La inducción de IgA secretora tras la vacunación es claramente baja, aunque existe. Se ha comunicado la ausencia de herpes-zoster en personas vacunadas, pero es un hallazgo que precisa un seguimiento más largo.

Palabras clave:

Varicela. Virus herpes zoster. Célula NK. Inmunidad vacunal.

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS CON INTERÉS INMUNOLÓGICO

El virus de la varicela-zóster (VVZ) pertenece a la familia de virus del herpes. Está formado por dos cadenas de ADN y tiene forma icosaédrica. Sus características inmunitarias y biológicas son mal conocidas a causa de la gran fragilidad que presenta cuando se encuentra en el medio externo y a la dificultad que presenta su cultivo

in vitro. Aunque no sea tan inmutable como se creía, es un virus bastante estable, lo que facilita la producción de una adecuada respuesta inmunitaria y la fabricación de vacunas eficaces¹.

El genoma del VVZ codifica la síntesis de más de 30 moléculas, siendo algunos genes fundamentales para el proceso de reactivación infecciosa y la respuesta inmunitaria. Así, los genes IE (*immediate early*) regulan el fenómeno de latencia y, al contrario de lo que ocurre en otros virus del herpes, en el caso del VVZ se trata de un mecanismo que debe ser activado para que el estado de latencia se mantenga. Durante este período persiste una importante transcripción de los genes *IE62* e *IE63* comprobándose la persistencia de intensa inmunidad celular frente a estas proteínas en personas mayores². Probablemente su desaparición podría ser un indicador fiable de revacunación en los ancianos como profilaxis del herpes zóster. Es posible que las diferencias entre el virus natural y el contenido en vacunas radique en el tipo de proteínas *IE62*³.

También existen otros genes que regulan la síntesis de glucoproteínas (GP I a V). Merecen destacarse porque estas moléculas son los principales antígenos que provocan y mantienen la respuesta inmunitaria, tanto la humoral como la celular⁴.

Reactivación viral

Es sabido que aunque la varicela presente un curso leve, una vez superada la infección el VVZ persiste en el organismo, y lo hace preferentemente en los ganglios sensitivos de las raíces dorsales de la médula, y también en el trigémino, como otros virus del herpes. Durante esta fase, el VVZ se localiza preferentemente en las neuronas, también en otras células, y mediante técnicas de biología

Correspondencia: Dr. A. Blanco Quirós.
Facultad de Medicina. Pediatría.
Ramón y Cajal, 5.
47005 Valladolid. España.

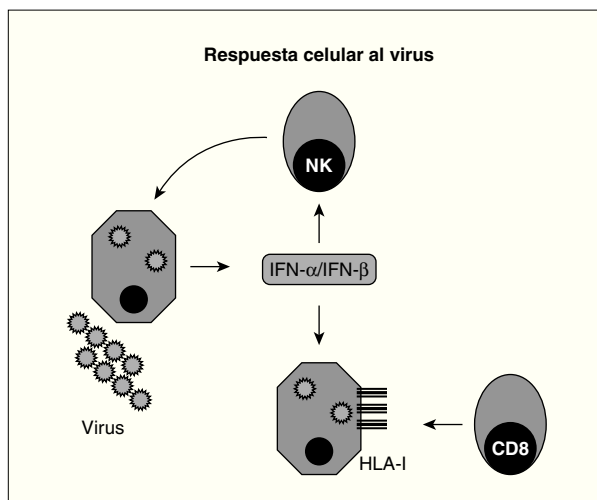


Figura 1. Las células infectadas por virus, como el de la varicela-zóster, producen interferón alfa ($IFN-\alpha$) y beta ($IFN-\beta$) que ponen en marcha dos mecanismos fundamentales en la defensa contra el virus. Por una parte, activan las células NK (natural killer) y, por otra, inducen la expresión de moléculas HLA-I imprescindibles para que los linfocitos citotóxicos (CD8) puedan intervenir.

molecular se puede constatar que no está “dormido”, sino que mantiene una cierta actividad genética. Cuando ocurren determinadas circunstancias, el VVZ latente se activa y ocasiona una infección secundaria que se denomina herpes zóster y que habitualmente se localiza selectivamente en una metámera. El mecanismo que facilita esta complicación es mal conocido. Por lo general ocurre en personas mayores de 50 años, por lo que se supone que está relacionado con una pérdida progresiva de la protección inmunitaria; más en concreto con una producción subnormal de interferón (IFN). Además, es una situación que se asocia a tratamientos con inmunosupresores, neoplasias, sobre todo linfoproliferativas y trasplantes de órganos⁵. No obstante, también se han descrito reactivaciones en lactantes inmunocompetentes, tomando la grave forma de una encefalitis⁶. Por todas estas circunstancias se trata de una cuestión que sigue en estudio.

MECANISMOS GENERALES DEFENSIVOS FRENTE AL VIRUS

La mayoría de las células infectadas por algún virus, especialmente las epiteliales localizadas en las mucosas, se defienden de forma natural y primaria produciendo, además de otras citocinas, interferón alfa y beta ($IFN-\alpha/IFN-\beta$) que son los fundamentales agentes antivirales (fig. 1). Ejercen una acción directa frente al virus y, seguramente, protegen de forma activa a la célula infectada, pero también inician otros mecanismos inmunitarios más complejos y específicos⁷.

El IFN activa a las células NK (*natural killer*) que constituyen uno de los principales sistemas defensivos frente al virus, aunque con frecuencia deben destruir de manera simultánea a la célula infectada, algo que no tiene mayor repercusión en tejidos con capacidad para regenerarse⁸. Otra importante función del IFN es que aumenta la expresión de moléculas de antígenos de histocompatibilidad (HLA-I) A, B y C en las células infectadas. Esta acción es interesante porque los linfocitos citotóxicos (CD8+) interactúan de forma específica con la célula infectada, precisamente a través de estas moléculas HLA-I, de la misma forma que los linfocitos CD4+ lo hacen con las moléculas HLA-II. Con la participación de las células NK y las CD8+, ambas citotóxicas, habitualmente se consigue limitar la agresión celular del virus en una zona bien determinada⁹.

RESPUESTA INMUNITARIA EN LA VARICELA NATURAL

Aunque el período de incubación de la varicela puede prolongarse hasta 3 semanas, los anticuerpos específicos no son detectados en el suero hasta 2 o 3 días después de aparecer el exantema, alcanzando su valor máximo entre las semanas 4-8 y persistiendo en niveles elevados durante 6-8 meses. La hipersensibilidad celular se produce de forma muy paralela y se desencadena frente a los diferentes antígenos de glucoproteínas (GP). Responden tanto los linfocitos CD4+ como CD8+ y se trata principalmente de una activación de tipo Th1 con importante liberación de citocinas como IL-2 y, principalmente, de $IFN-\gamma$, que tiene una importante función defensiva frente al VVZ como lo demuestra el curso persistente, grave e, incluso, fatal en aquellas situaciones en las que la producción de $IFN-\gamma$ es deficitaria.

La memoria inmunológica frente a la varicela natural es muy duradera, y prácticamente a lo largo de toda la vida se mantiene una sensibilización humoral y celular, siendo los anticuerpos de clase IgG₁ los más persistentes. La inmunidad mediada por células también mantiene memoria, aunque se va deteriorando a partir de los 50 años de edad, lo cual aporta un mayor riesgo de padecer herpes zóster. No obstante, recientemente se está llamando la atención sobre la sorprendente frecuencia de segundos episodios de varicela, habiéndose comunicado más de 600 casos, lo que parece descartar errores en la catalogación¹⁰.

En personas adultas sanas que han estado en contacto con niños enfermos se observan a veces elevaciones de anticuerpos de clase IgG, IgM e IgA, lo que sugiere la producción de reinfecciones. Sin embargo, también se registraron incrementos del índice de estimulación linfocitaria y aparición de anticuerpos IgM hasta en el 22% de personas sanas sin ningún tipo de exposición al VVZ, algo que se interpreta como reactivaciones subclínicas de los virus latentes acantonados en los ganglios dorsales¹¹.

Importancia relativa de la inmunidad humoral y celular

En los enfermos portadores de agammaglobulinemia, con ausencia de anticuerpos pero con inmunidad celular conservada, la varicela presenta un curso clínico más o menos normal. Esto indica que los anticuerpos no son imprescindibles para controlar la infección por VVZ. Sin embargo, la infección puede ser evitada con la administración de IgG específica, siempre que esto se haga en los días inmediatos al contagio y antes de que tenga lugar la viremia primaria (4.º-6.º día). Además, en los recién nacidos hijos de madres inmunizadas existe una protección transitoria debida al paso transplacentario de anticuerpos. Esta información sugiere que la respuesta humoral, mediada por anticuerpos, es capaz de evitar la viremia y, con ello, la aparición clínica de la infección, pero que sin duda es mucho menos útil una vez que se haya replicado el virus en el organismo.

Una respuesta celular indemne parece condición imprescindible para poder controlar la infección y su deficiencia, aunque sea parcial como en los leucémicos, es suficiente para que haya una evolución anormal que incluso conlleve riesgo de un desenlace fatal.

RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A LA VACUNA

En general, diferentes estudios sobre la inmunidad frente a la vacuna concluyen que la respuesta que se produce es cuantitativamente más pobre que la proporcionada por la infección natural, pero además existen ciertas singularidades. Aunque es posible que se deba a particularidades de la composición antigénica de la vacuna, parece claro que también se relaciona parcialmente con la diferente vía de inoculación, aérea en un caso y parenteral en la vacunación (fig. 2).

La vacuna de la varicela con virus atenuados produce una respuesta inmunitaria que afecta tanto a los linfocitos Th1, responsables de la inmunidad celular retardada, como a los Th2, que inducen la síntesis de anticuerpos. Como sucede con los virus salvajes, parece que las GP son fundamentales para que ambos tipos de respuesta se produzcan.

En un trabajo prospectivo realizado con 60 niños y 17 adultos a los que se les administró un tipo de vacuna de varicela se observó una buena respuesta tanto de anticuerpos IgG como de inmunidad retardada determinada por estimulación linfocitaria (fig. 3). No se observaron

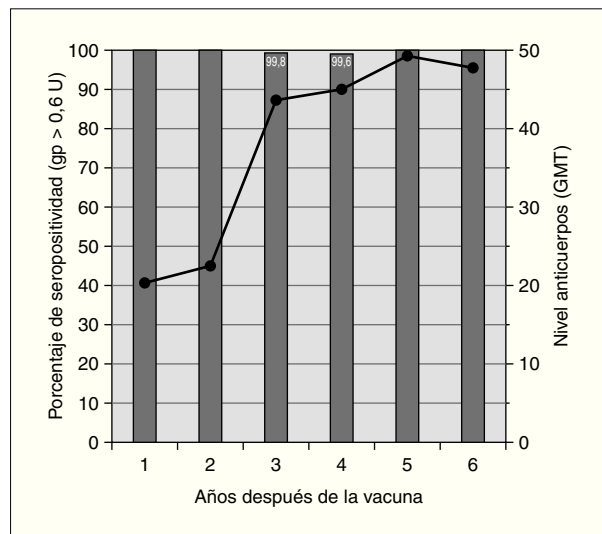


Figura 2. A los 6 años de la administración de una dosis de vacuna (Varivax®) todos los niños se mantenían seropositivos y además la media geométrica del título (GMT) aumentó progresivamente. (Tomada de Vessey et al¹⁶.)

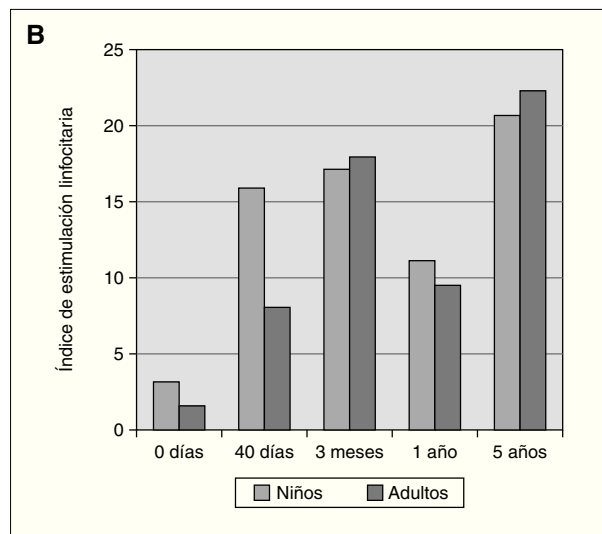
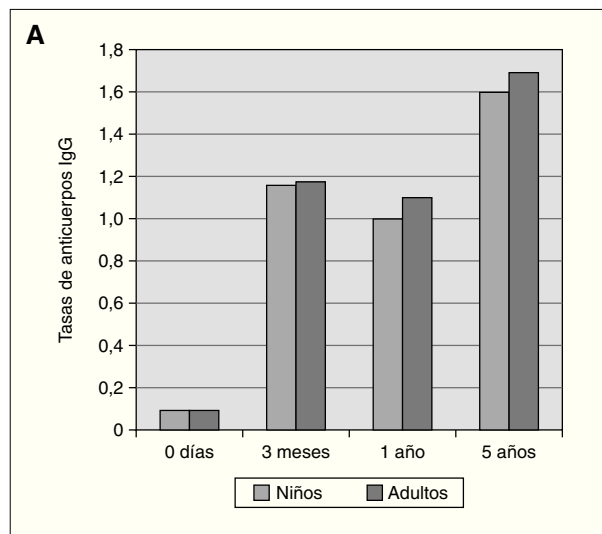


Figura 3. En un estudio de Zerboni (1998), tanto en niños como en adultos, las tasas de anticuerpos IgG (A) y el índice de estimulación linfocitaria (B) a los 5 años fueron significativamente más elevadas que a un año de la vacunación con varicela.

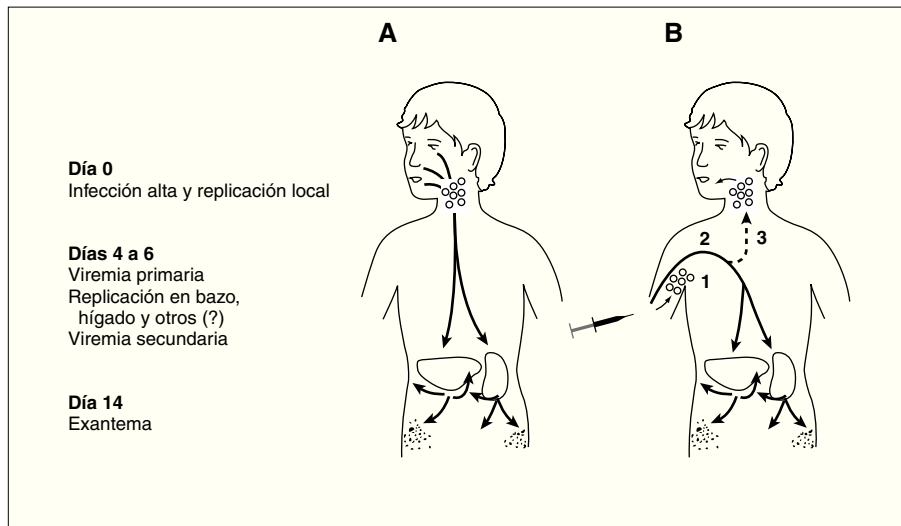


Figura 4. La fisiopatología y cronología de la varicela natural (A) es diferente a la que ocurre en la vacunación parenteral (B). No obstante, con dosis altas de vacuna o en enfermos inmunocomprometidos puede llegar a producirse una viremia secundaria y con exantema, o una infección de las mucosas con la posibilidad de transmisión a otras personas: 1, normal; 2 y 3, diseminada.

diferencias entre la respuesta del niño y la de los adultos, aunque la respuesta de anticuerpos cuando sólo se administró una dosis fue claramente inferior a la producida cuando se dieron dos dosis¹².

En otros estudios se aclaró que esta pobre respuesta frente a una única dosis ocurre mayoritariamente en adolescentes y adultos; en los menores de 12 años es suficiente con administrar una dosis, aunque la respuesta sea lenta. En un trabajo llevado a cabo en Estados Unidos con Varivax® en niños menores de 12 años, a las 2 semanas se produjo seroconversión en el 40% y a las 6 semanas en el 95-98%¹³. Por el contrario, la seroconversión en adolescentes fue tan sólo del 79%, alcanzando la media geométrica del título aproximadamente el 50% de la mostrada por los niños menores. También el índice de estimulación linfocitario tras una única dosis fue mucho más bajo en los adolescentes que en los niños pequeños¹⁴.

Cuando una dosis vacunal se administra a personas mayores de 50 años se consigue una buena respuesta humoral y celular, por lo que este proceder podría ser utilizado como profilaxis del herpes zóster.

Es llamativo y relevante que a los 5 años de la vacunación tanto la respuesta celular como el nivel de anticuerpos frente al VVZ en los niños y adultos era superior al observado transcurrido un año. Este hallazgo lleva a pensar que la vacuna de la varicela induce una duradera inmunidad humoral y celular^{15,16}. Por otra parte, en adultos vacunados hace años aumenta de manera progresiva el riesgo de padecer varicela, pero este riesgo no se acompaña de una mayor gravedad clínica, que continúa siendo siempre de carácter leve.

La cinética inmunitaria de la vacunación presenta una particularidad, si se compara con lo que sucede en infección natural, y es que la sensibilización linfocitaria aparece a los 4 días, de forma mucho más rápida que la eleva-

ción de los anticuerpos, que no se produce hasta el 10°-14° día posvacunal. Posiblemente esta circunstancia esté relacionada con la vía de inoculación, parenteral, que es diferente de la infección natural a través de mucosas (fig. 4).

Un resultado muy positivo de la vacuna de la varicela es que es raro que ocurran complicaciones de herpes zóster en individuos vacunados. Este fenómeno podría ser debido al proceso de atenuación que sufre el virus vacunal. Sin embargo, también existe una hipótesis histórica que afirma que la localización en los ganglios dorsales está condicionada por la concomitante afectación dermatológica y, al no tener lugar en el caso de vacunación, no existe invasión ganglionar ni riesgo de posterior herpes zóster.

Los fallos vacunales son posibles, con aparición de varicela en niños inmunocompetentes correctamente vacunados. Esta circunstancia parece ocurrir con más frecuencia en los niños vacunados antes de los 12 meses de edad¹⁷. La valoración de esta situación debe efectuarse basándose en el reciente conocimiento de que también aparecen segundos episodios de varicela en más del 10% de los niños que sufrieron el primer brote en los primeros meses de vida, y muy especialmente si evolucionó con sintomatología leve¹⁰.

Paso transplacentario de anticuerpos

Los anticuerpos maternos antivari-cela de clase IgG atraviesan la placenta y llegan al feto durante el tercer trimestre de gestación. Salvo en grandes prematuros, el paso no se relaciona ni con el peso al nacimiento ni con la edad de gestación. Únicamente dependen, y de una forma muy estrecha, de las tasas maternas¹⁸. Esta situación es independiente de que la serología materna se haya logrado mediante vacunación o infección natural. La vida media de los anticuerpos transportados al recién na-

cido se ha calculado en 25 días (límites, 14-76), lo que indica que en los recién nacidos existe una gran variabilidad en cuanto a su protección pasiva¹⁸.

Inmunidad secretora

Después de sufrir la varicela natural aparecen tasas elevadas de anticuerpos específicos de clase IgA en secreciones, incluida la saliva. Los niveles se mantienen a lo largo de la vida, detectándose en ancianos, probablemente por reactivaciones endógenas; además el personal sanitario en contacto con enfermos de varicela tiene tasas aún más elevadas, lo que apoya el papel de reinfecciones externas.

En 143 muestras de saliva se comprobó que la vacunación de varicela induce tasas significativamente inferiores de anticuerpos IgA secretores. Por otra parte, se comprobó que en aproximadamente el 7% de los niños vacunados no existe respuesta secretora¹⁹. Estos hallazgos hacen pensar que la pobre respuesta de inmunidad secretora que se origina en los niños inmunizados, por vía parenteral, pueda ser la causa que explique la existencia de un significativo porcentaje de casos de varicela que ocurre en niños inmunocompetentes y correctamente vacunados.

BIBLIOGRAFÍA

- Whitley RJ. Varicella-Zoster Virus. En: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 1580-6.
- Sadzot-Delvaux C, Rentier B. The role of varicella zoster virus immediate-early proteins in latency and their potential use as components of vaccines. *Arch Virol Suppl* 2001;17:81-9.
- Takahashi M. Development of a live varicella vaccine—past and future. *Jpn J Infect Dis* 2000;53:47-55.
- Ovetchkine P, Reinert P. Varicelle. *Encycl Med Chir Pédiatrie* 1997;8-051-A-10, 6 pag.
- Gnann JW, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002;347:340-6.
- Chiappini E, Calabri G, Galli L, Salvi G, de Martino M. Varicella-zoster virus acquired at 4 months of age reactivates at 24 months and causes encephalitis. *J Pediatr* 2002;140:250-1.
- Nash T. Immunity to viruses. En: Roitt, Brostoff, Male, editors. *Immunology*. 5th ed. London: Mosby, 1998; p. 221-8.
- Johnson RM, Brown EJ. Cell-mediated immunity in host defense against infectious diseases. En: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 112-46.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. Inmunidad frente a los microorganismos. En: *Inmunología celular y molecular*. 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2001; p. 355-75.
- Hall S, Maupin T, Seward J, Jumaan AO, Peterson C, Goldman G, et al. Second varicella infections: are they more common than previously thought? *Pediatrics* 2002;109:1068-73.
- Chartand SA. Varicella vaccine. En: Lutwick LI, Rubin LG, editors. *Childhood immunizations*. *Ped Clin North Am* 2000;47:373-94.
- Zerboni L, Nader S, Aoki K, Arvin AM. Analysis of the persistence of humoral and cellular immunity in children and adults immunized with varicella vaccine. *J Infect Dis* 1998;177:1701-4.
- White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, et al. Varicella vaccine (Varivax) in healthy children and adolescents: Results from clinical trials 1987 to 1989. *Pediatrics* 1991;87:604.
- Arvin AM. Immune response to varicella-virus. *Infect Dis Clin North Am* 1996;50:59.
- Kamiya H, Ito M. Update on varicella vaccine. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:3-8.
- Vessey SJ, Chan CY, Kuter BJ, Kaplan KM, Waters M, Kutzler DP, et al. Childhood vaccination against varicella: persistence of antibody, duration of protection, and vaccine efficacy. *J Pediatr* 2001;139:297-304.
- Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J Infect Dis* 2002;186:102-5.
- Van Der Zwet WC, Vandenbroucke-Grauls CM, van Elburg RM, Cranendonk A, Zaaijer HL. Neonatal antibody titers against varicella-zoster virus in relation to gestational age, birth weight, and maternal titer. *Pediatrics* 2002;109:79-85.
- Terada K, Niizuma T, Yagi Y, Miyashima H, Kataoka N, Sadahiro T. Low induction of varicella-zoster virus-specific secretory IgA antibody after vaccination. *J Med Virol* 2000;62:46-51.