



Artículo de Revisión

Virus Varicela-Zóster: Una revisión narrativa

Varicella-Zoster Virus: A Narrative Review

Angel Carlos Fabian-Alfaro^{1,2,a}, Mariana Falla-Castillo^{1,a}, Sandra Estrella-Saavedra^{1,a},
Estefani Gálvez-Rodríguez^{1,2,a}, Lesly Rossana Fernández-Herrera^{1,a}, Sheyla Alexandra
Gamboa-Méndez^{1,a}, Eduardo Fernández-Lavado^{1,a}, Tony Chávez-Uceda^{1,b}

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2024.173.2459>

RESUMEN

Se realiza una revisión de los diversos aspectos que engloban al virus varicela-zóster, abordando tanto su morfología, epidemiología y mecanismos etiopatogénicos que subyacen a la enfermedad. Igualmente, se analizan los diferentes cuadros clínicos, como la varicela, que constituye la infección primaria; y el herpes zóster, que resulta de la reactivación del virus. Finalmente, se detallan los métodos de diagnóstico, y las medidas preventivas y terapéuticas.

Palabras Clave: Virus de la Varicela-Zóster; Varicela; Herpes Zóster; Infección por el Virus de la Varicela-Zóster. (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

A review of the various aspects surrounding the varicella-zoster virus is conducted, addressing its morphology, epidemiology, and etiopathogenic mechanisms underlying the disease. Likewise, the different clinical presentations are analyzed, such as varicella, which constitutes the primary infection, and herpes zoster, resulting from virus reactivation. Finally, diagnostic methods, as well as preventive and therapeutic measures, are detailed.

Keywords: Herpesvirus 3, Human; Chickenpox; Herpes Zoster; Varicella Zoster Virus Infection. (Source: MeSH).

FILIACIÓN

1. Universidad Nacional de Trujillo, La Libertad, Perú.
2. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo, La Libertad, Perú.
 - a. Estudiante de Medicina Humana.
 - b. Médico Cirujano, Maestro en Salud Pública.

ORCID

1. Angel Carlos Fabian-Alfaro / [0000-0001-6659-8920](https://orcid.org/0000-0001-6659-8920)
2. Mariana Falla-Castillo / [0000-0002-2649-6724](https://orcid.org/0000-0002-2649-6724)
3. Sandra Estrella-Saavedra / [0000-0002-8803-2052](https://orcid.org/0000-0002-8803-2052)
4. Estefani Gálvez-Rodríguez / [0000-0002-0671-574X](https://orcid.org/0000-0002-0671-574X)
5. Lesly Rossana Fernández-Herrera / [0009-0006-4757-0555](https://orcid.org/0009-0006-4757-0555)
6. Sheyla Alexandra Gamboa-Méndez / [0009-0008-4233-1592](https://orcid.org/0009-0008-4233-1592)
7. Eduardo Fernández-Lavado / [0009-0000-8477-8845](https://orcid.org/0009-0000-8477-8845)
8. Tony Chávez-Uceda / [0000-0003-3257-8096](https://orcid.org/0000-0003-3257-8096)

CORRESPONDENCIA

Estefani Gálvez-Rodríguez

EMAIL

estefanigalvez02@gmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

Todos los autores participaron en la concepción del artículo, la recolección de datos, la redacción, la revisión crítica y la aprobación de la versión final, asumiendo plena responsabilidad por su contenido.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 12/04/2024

Aceptado: 11/08/2024

COMO CITAR

Fabian-Alfaro AC, Falla-Castillo M, Estrella-Saavedra S, Gálvez-Rodríguez E, Fernández-Herrera LR, Gamboa-Méndez SA, Fernández-Lavado E, Chávez-Uceda T. Virus Varicela-Zóster: Una revisión narrativa. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 20 de noviembre de 2024 [citado 19 de abril de 2025];17(3):e2459. DOI: 10.35434/rcmhnaaa.2024.173.2459



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCIÓN

El virus varicela-zóster (VVZ) o virus herpes humano tipo 3 (VHH-3) es un ADN virus que pertenece a la familia *Herpesviridae*, cuya raíz etimológica primaria deriva del griego “*herpein*”, que significa “arrastrarse”. La estructura de estos virus consiste en un genoma protegido por una cápside icosaédrica envuelta a su vez por un tegumento proteico y una bicapa lipídica. El VVZ infecta sólo a los humanos, causando infecciones latentes y recurrentes.^{1,2}

La varicela es la enfermedad inicial causada por el VVZ, y suele afectar principalmente a niños. Se caracteriza por la aparición de pequeñas ampollas pruriginosas conocidas como “exantemas”, que evolucionan en lesiones papulares a vesiculares en 24 horas aproximadamente, acompañadas de fiebre y un notorio malestar general³. Por otra parte, el herpes zóster (HZ) o culebrilla, es reconocido como la “reactivación del virus”, afecta principalmente a adultos e inmunodeprimidos; además, a diferencia de la varicela, las lesiones cutáneas se limitan a uno o dos dermatomas.⁴

En 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que la carga mundial de infección por VVZ era de 140 millones por año, y que esta es responsable de 4.2 millones de complicaciones severas, las cuales condujeron a hospitalización. Asimismo, esta infección fue la causante anual de 4200 muertes a nivel mundial, aproximadamente⁵. En Perú, durante 2018 se registró un pico de casos de varicela, con un total de 11438, que han disminuido abruptamente en los últimos años, registrándose solo 1262 y 1715 casos en el 2022 y 2023, respectivamente⁶. Hasta la semana epidemiológica 34 (SE34) del 2024, se reportaron 2474 casos de pacientes infectados y ninguna defunción⁷.

A pesar de la disponibilidad de vacunas, la infección por VVZ sigue representando un problema de salud pública, siendo aún responsable de decesos en el mundo. En este contexto, es necesario recordar aspectos claves del virus y los diferentes cuadros clínicos que causa, por lo que se realiza la presente revisión narrativa, abordando desde la morfología viral hasta las estrategias de tratamiento y prevención.

METODOLOGÍA

Para la presente revisión narrativa, se realizó una búsqueda en la literatura a través de Pubmed Central, Pubmed, Scopus y Google Scholar; y en documentos de fuentes oficiales, como el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del MINSA. Las palabras clave utilizadas fueron: “Varicella Zoster Virus”, “Human Herpesvirus 3”, “Capsid Proteins”, “Chickenpox”, “Herpes zoster”, “Epidemiology”, “Pathogeny”, “Diagnosis”, “Prevention”, “Treatment”, “Antiviral”. La selección de artículos se llevó a cabo tomando aquellos disponibles hasta septiembre del 2024. Se recopiló un total de 60 artículos, tanto en idioma inglés como español.

CONTENIDO

MORFOLOGÍA

El VVZ pertenece a la familia *Herpesviridae* y a la subfamilia *Alphaherpesviridae*^{8,9}, es un virus envuelto con un diámetro

aproximado de 80 a 120 nm y que contiene 4 estructuras principales:

- Un genoma representado por ADN bicatenario conformado por 125 kb, más pequeño en comparación a otros herpesvirus humanos. Este codifica 71 marcos de lectura abiertos (Open Reading Frames - ORF), 10 de los cuales se traducen en glicoproteínas estructurales que participan en la patogenia: ORF5/L (ORF0), gK (ORF5), gN (ORF9a), gC (ORF 14), gB (ORF 31), gH (ORF 37), gM (ORF 50), gL (ORF 60), gI (ORF 67) y gE (ORF 68).¹⁰
- Una cápside icosaédrica, constituida por 162 capsómeros¹¹, que protege al ADN de la exposición al medio extracelular o de ser detectado por el sistema inmune. Está conformada por 3 tipos de partículas de la cápside: A, el más abundante; B, que actúa como andamio en el ensamblaje durante la etapa temprana de la replicación; y, C, el menos predominante.^{8,12}
- Un tegumento que rodea la cápside. El cual facilita el paso del VVZ a través de los diferentes compartimentos celulares, así como también su exocitosis y el establecimiento del estado de latencia. Actualmente se desconoce las proteínas que lo conforman, pero se sabe que estas varían entre los diferentes herpesvirus, además de que ocupan en menor proporción a las cápsides A y B y en mayor proporción la cápside C.¹²
- Una envoltura, membrana lipídica que media la fusión del VVZ con la membrana plasmática de la célula a infectar, y con ello posibilita el ingreso e infección del virus. Está constituida por glicoproteínas, de las cuales la más conservada es la glicoproteína B (gB), compuesta por 5 dominios estructuralmente resueltos (DI-DV), 1 dominio N-terminal y C-terminal. Los dominios DI-DV presentan 2 bucles de una unión que media la activación de las valvas lipídicas y con ello permite el establecimiento de poros de fusión.¹⁰ El ORF 37 codifica la glicoproteína H, cuyo dominio N-terminal interactúa con la glicoproteína L, codificada por el ORF 60. Ambas glicoproteínas forman un heterodímero que permite la activación de gB, por lo que las tres glicoproteínas mencionadas, constituyen el principal complejo de fusión del VVZ.^{10,13} Existen otras 7 glicoproteínas que se agrupan constituyendo heterodímeros necesarios para la replicación vírica.¹⁰

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el VVZ tiene una propagación a nivel mundial; sin embargo, existe una mayor incidencia en las regiones de climas templados y tropicales. En las regiones con clima templado, la tasa de infección es alta durante el invierno y principios de primavera. Dentro de estas regiones, Estados Unidos notificó una mayor susceptibilidad a la infección en la población menor de 15 años; patrones similares se han reportado en países como Reino Unido, Eslovenia, Alemania y Suiza. En contraste, en países con climas tropicales y subtropicales como los Emiratos Árabes Unidos, Irán y Arabia Saudita, se registró una menor tasa de infección en niños pequeños, vinculada a una mayor susceptibilidad en la población adulta.¹⁴

El HZ muestra una mayor incidencia a medida que aumenta la edad, siendo más común entre personas mayores de 60 años. Otros factores de riesgo incluyen inmunosupresión, infecciones y estrés mental.¹⁵ Cerca del 20% de los pacientes

con HZ desarrollan neuralgia posherpética (NPH), la cual es más frecuente en la población adulta mayor, principalmente mujeres¹⁶. La zona más afectada suele ser el dermatoma torácico, con una mayor predominancia de síntomas posherpéticos: NPH, pigmentación posherpética (macular) y diferentes tipos de cicatrices¹⁷.

La transmisión de VVZ es muy efectiva en los humanos, que constituyen su único reservorio. La asociación a complicaciones graves ocurre aproximadamente en el 70% de la población no vacunada; por lo que, la principal intervención preventiva propuesta por la OMS es la vacunación de la población infantil¹⁸. A causa de ello, la introducción de esta medida ha cambiado las tasas de incidencia y prevalencia.¹⁹

La seroprevalencia previa a la introducción de la vacuna en los programas de vacunación de EE. UU. se estimó en alrededor de 15 casos por cada 1000 habitantes entre las décadas de 1980 y 1990. Esta cifra experimentó una drástica disminución de aproximadamente un 90% entre 1995 y 2005, alcanzando un total de 0,4 casos por cada 1000 habitantes. En Japón, se observó una reducción significativa del 78% en 2019 en comparación con la tasa anual del 2000, descendiendo de 81,4 casos a sólo 18 por cada mil habitantes¹⁹.

En las regiones de América Latina y el Caribe (ALC), ubicadas en zonas tropicales, se registra una limitada información acerca de su epidemiología, en contraste con otras regiones; debido a que la mayoría de los casos no buscan atención médica y esta enfermedad no es considerada como una declaración obligatoria, aunque sí lo son las hospitalizaciones y muertes relacionadas. Antes de la implementación de la vacunación universal recomendada por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) en 2016, la incidencia anual en ALC variaba, mostrando patrones cíclicos y estacionales. Después de la introducción de la vacunación, Costa Rica experimentó una disminución del 74% de los casos notificados entre 2008 y 2015; mientras que en Uruguay, hubo una reducción del 87% en las visitas ambulatorias por varicela. En Brasil también se mostró una disminución de casos, con eficacia de la vacuna del 86% en casos de cualquier gravedad y del 93% en casos moderados/graves en niños de 15 a 35 meses de edad²⁰.

En febrero del 2018, en Perú se incorporó la vacuna contra la varicela en el Esquema Nacional de Vacunación²⁰, lo que condujo a una reducción notable en la incidencia anual en los años subsiguientes. En los datos de la SE34 del año 2024, se notificaron 2474 casos con una tasa de 7.25%; en contraste con años previos, donde se observaba una tasa de incidencia anual alrededor del 2% y asociada a defunciones⁷.

IMPACTO ECONÓMICO

Aunque la varicela suele ser considerada una infección benigna, puede llevar a complicaciones graves y hospitalizaciones, afectando tanto a niños como a adultos. Las tasas de hospitalización son generalmente inferiores al 1% en la mayoría de los países, pero son notablemente más altas en los niños menores de un año, quienes son más vulnerables. Esto suele representar del 2% al 25% de los costos directos totales. Mientras tanto, los costos indirectos, que incluyen días laborales perdidos debido al cuidado de

niños enfermos o la enfermedad en adultos, representan entre el 36% y el 77% del costo total de la enfermedad.²¹

El herpes zóster y sus complicaciones afectan principalmente a los ancianos, lo que genera una carga económica mayor debido a los altos costos directos más que a los indirectos. Los principales factores que aumentan los costos directos son la edad avanzada, comorbilidades, inmunodepresión, gravedad de los síntomas, esquemas de medicación, estancia hospitalaria y rehabilitación física. En cuanto a los costos indirectos, son más altos en personas empleadas y dependen de la edad de aparición, siendo generalmente bajos debido a que afecta principalmente a personas mayores que ya están jubiladas.^{22,23}

PATOGENIA

A) Estadio de Varicela

a) *Viremia Primaria:*

Durante este período se produce el primer contacto con el virus. La transmisión puede ocurrir a través del contacto con las lesiones cutáneas o mediante la inhalación de viriones en aerosol generados en el tracto respiratorio superior de un individuo infectado, así como la inhalación de aerosoles procedentes del líquido vesicular²⁴. Inicialmente el VVZ infecta a las células de la mucosa respiratoria superior²⁵ y las células dendríticas de la zona, las cuales transportan al virus hacia los órganos linfáticos más cercanos, en este caso al anillo de Waldeyer. En esta región se encuentran linfocitos T CD4+ de memoria con marcadores celulares que determinarán su ubicación final en la dermis, un ejemplo de estos marcadores son CCR4 y el antígeno leucocitario cutáneo (CLA)^{26,27}. El VVZ tiene un tropismo intrínseco por estos linfocitos, y las estructuras morfológicas que le brindan al virus dicha afinidad son las glicoproteínas E e I (gE, gI); las cuales al unirse a la enzima degradante de insulina (EDI) de las células T permite la endocitosis del VVZ. En el citoplasma, otras glicoproteínas virales tales como ORF10, IE63, Ie62, ORF65, ORF47 y ORF66 permiten la infección celular, la inhibición de señales apoptóticas, la expresión de genes de supervivencia celular, la regulación negativa del MHC I, la expresión génica viral y el ensamblaje de los viriones.²⁵

b) *Viremia Secundaria:*

En este periodo se considera la infección de otros órganos, como la piel, el hígado, el bazo, entre otros. Los linfocitos T CD4+ de memoria con marcadores celulares dirigidos hacia la piel, infectados por el VVZ, se liberan a la sangre y llegan a la microvasculatura que rodea al folículo piloso.²⁶⁻²⁸ Se desconoce el mecanismo exacto por el cual los linfocitos T transfieren el virión hacia los queratinocitos, ni el porqué es que este virus tiene una preferencia por alguno de los estratos de la epidermis en específico, sin embargo, se observa que las células infectadas aparecen inicialmente alrededor de los folículos pilosos y luego se detectan proteínas virales en grupos de células adyacentes.²⁷ Además, basado en modelos matemáticos aplicados a las lesiones cutáneas provocadas por la vacuna contra el VVZ, se ha llegado a inferir que para generar un exantema son suficientes no más de 3 viriones²⁸.

Cuando el virus entra en contacto con los queratinocitos

basales, se replica y propaga rápidamente hacia las capas superiores de la epidermis, este mecanismo es favorecido por la proliferación de este tejido. Las glicoproteínas B, I, H, L y E (gB, gI, gH, gL, gE) del virus son esenciales en la patogénesis de los queratinocitos; estas células presentan receptores como la EDI y el receptor de manosa 6-fosfato (RMP)²⁸. Específicamente, el RMP interactúa con las gB, gI, gH, y gE; a diferencia de EDI que interactúa con gE únicamente. Estos receptores se encuentran principalmente en la capa basal de la epidermis y se observa su pérdida en las capas superiores. Una serie de proteínas del VVZ participan en la replicación viral al interior celular como lo son ORF9-12, IE62 e IE63. Algunas glicoproteínas del virus (gB, gH y gL) permiten la formación de un sincitio de células infectadas, en donde prima una mayor expresión de genes de supervivencia celular como pSTAT-3, e inhibición de genes apoptóticos como pSTAT-1 e interferón- α ²⁷. Esta última molécula es la responsable de la duración del periodo de incubación, debido a que inicialmente las células de la epidermis son capaces de contener la infección. Sin embargo, con el pasar de los días, el conjunto de células sanas que producen interferón- α disminuyen en cantidad con respecto a las células enfermas que conforman el sincitio. Finalmente la aparición de exantemas representa la pérdida de la respuesta inmunitaria y la reducción de la síntesis del interferón- α .²⁸

B) Estadio de Zóster:

Después de la infección primaria, el virus se oculta en el tejido nervioso por transporte retrógrado, especialmente en ganglios craneales y dorsales, así como en ganglios del sistema nervioso entérico. Durante esta fase latente o episódica (estado episódico), el virus se mantiene bajo control gracias a la inmunidad celular. Sin embargo, la pérdida de esta puede desencadenar la reactivación del VVZ.¹⁵ Factores de riesgo para la reactivación del virus son la vejez, inmunodeficiencia celular, susceptibilidad genética, traumatismos, enfermedades sistémicas (diabetes, enfermedad renal, fiebre, hipertensión, etc), estrés mental, fatiga, y otras.^{4,24}

La reactivación del VVZ comienza en una neurona, desencadenando una cascada de infección por el HZ. Los viriones reactivados se replican en las células neuronales y generan nuevas partículas virales que se ensamblan dentro del ganglio. Desde allí, el virus se propaga a otras células neuronales, causando inflamación y necrosis intensa en el proceso. Los viriones luego se difunden desde estas células a la piel a través de la inervación ganglionar por transporte anterógrado, lo que resulta en inflamación local y la formación de lesiones cutáneas características del HZ.²⁹

El VVZ tiene la capacidad de multiplicarse y diseminarse a través de todas las neuronas sensoriales, lo que puede abarcar un amplio dermatoma. En ocasiones, esto incluye la primera división del ganglio trigeminal y dermatomas en el tronco. La reactivación en la mayoría de los casos ocurre en la distribución de un solo dermatoma de manera unilateral, y ocasionalmente se presenta en 2 dermatomas adyacentes⁴.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la varicela es de 10 a 21 días. La etapa prodrómica inicia entre las 24 a 48 horas previas a la aparición de las erupciones, con síntomas correspondientes a fiebre, malestar general, anorexia, mialgias y leve dolor abdominal. Las lesiones suelen aparecer en cuero cabelludo, cara o tronco, evolucionando desde máculas eritematosas hacia vesículas llenas de líquido que son pruriginosas y altamente contagiosas. Con el paso de los días, las lesiones en estas zonas se resuelven y brotan nuevas vesículas en las extremidades, las cuales también se secan y forman costras que se eliminan por la generación de nuevo epitelio.³⁰ Se puede observar la formación de costras y vesículas al mismo tiempo³¹. La varicela es contagiosa de 1 a 4 días antes de que aparezca la erupción cutánea, y sigue siéndolo hasta que todas las lesiones vesiculares formen costras, generalmente 6 días después del inicio de la erupción^{31,32}. Las complicaciones incluyen sobreinfección bacteriana, erupción ulceronecrotica o hemorrágica, neumonía intersticial y ataxia cerebelosa³³; todas estas de presentación excepcional en la población infantil.

El HZ se caracteriza por ser una erupción dolorosa que aparece en franja unilateral en el tronco o la cara. Durante la fase prodrómica de 1 a 5 días, se siente dolor o prurito, así como puede haber una ligera elevación de la temperatura.^{34,35} Además, durante la aparición de las lesiones, los síntomas característicos son dolor, picazón, sensibilidad al tacto, sarpullido rojo y ampollas llenas de líquidos. Las alteraciones dermatológicas evolucionan desde eritema, seguido de vesículas (12-24 horas), pústulas (3-4 días) y costras (7-10 días)³⁴. También puede ocurrir solo dolor dermatomal en ausencia de erupción cutánea, denominado Zoster Sine Herpete³⁰.

Dentro de los patrones clínicos especiales del HZ se encuentra el herpes zoster oftálmico (HZO), que afecta a la división oftálmica del nervio trigémino y que puede provocar pérdida de la visión³². Durante la etapa prodrómica se presenta cefalea y neuralgia en frente y alrededor del ojo, luego se forman erupciones vesiculares en la región del nervio afectado sin sobrepasar la línea media³⁶. Un predictor del HZO es el signo de Hutchinson: vesículas en la punta de la nariz, como resultado de la afectación de la rama nasociliar del nervio oftálmico³⁵. No obstante, aproximadamente un tercio de los pacientes que no presentan este signo pueden desarrollar HZO³⁶. Las principales poblaciones afectadas por el HZO son personas mayores de 50 años e inmunodeprimidos³².

El síndrome de Ramsay Hunt es un patrón menos común de HZ, que afecta al ganglio geniculado y el nervio facial, manifestándose con parálisis facial unilateral, otalgia y vesículas dolorosas en el oído. El HZ del X par se manifiesta por disfagia, náuseas, vómitos, gastralgia e irregularidades en el ritmo cardíaco³³.

SECUELAS DEL HERPES ZÓSTER

La secuela más importante es la NPH, caracterizada por dolor intenso que persiste pasados 90 días después del diagnóstico de HZ o el inicio de la erupción; a diferencia del dolor habitual del HZ, que suele durar de 2 a 4 semanas.^{32,34,37,38} Más de la mitad de pacientes con NPH experimentan trastornos

del estado de ánimo, no obstante, las mujeres que experimentan una alta intensidad de dolor y una mayor propagación de erupciones son quienes presentan un mayor riesgo de desarrollar ansiedad y depresión.³⁸

La infección bacteriana secundaria es otra secuela que generalmente es causada por estafilococos o estreptococos, esta debe sospecharse si los síntomas no mejoran en 1 o 2 semanas. Otras complicaciones dermatológicas pueden surgir meses o años después de HZ, como dermatitis granulomatosa posherpética, linfoma linfoplasmocitoide, leucemia cutis, sarcoma de Kaposi, vasculitis granulomatosa, proliferación linfoide atípica, dermatofitosis, linfoma de células T yseudolinfoma.³⁷ En pacientes con VIH/SIDA, son más frecuentes las afecciones multimetaméricas y las lesiones sobreinfectadas necrotizantes.³⁹

En cuanto a las manifestaciones neurológicas residuales de HZ en el sistema nervioso central se incluyen déficits crónicos como pérdida de memoria, deterioro del funcionamiento ejecutivo y dificultades de aprendizaje. La mielitis transversa es mortal en pacientes inmunodeprimidos. Además, el VVZ por migración trasaxonal a la adventicia y de ahí a la media e íntima de las arterias, causa vasculitis y la posterior ruptura de placas ateroscleróticas, aumentando el riesgo de accidentes cerebrovasculares y de infarto de miocardio en personas mayores de 50 años durante los 3 a 12 meses posteriores a un episodio de HZ, con una tasa de mortalidad del 25% si no se trata.^{37,40}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por VVZ es principalmente clínico, mediante la evaluación de signos y síntomas característicos como la erupción cutánea. Sin embargo, otras enfermedades, como la viruela del mono, también manifiestan erupciones; por lo que se han desarrollado técnicas de detección rápida del virus para un diagnóstico diferencial oportuno. De manera general, el diagnóstico se puede realizar mediante técnicas indirectas serológicas como pruebas ELISA y prueba de látex para detección de anticuerpos contra el VVZ u otros métodos directos como la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) y los ensayos de inmunofluorescencia directa (DFA). Otra técnica rápida y sencilla para la detección de infecciones mucocutáneas es la prueba de Tzanck, que consiste en la extracción de material de las lesiones mediante raspado, seguida de tinción con Giemsa y posterior observación al microscopio, esperando reconocer células gigantes multinucleadas. Esta prueba es altamente sensible, pero no permite diferenciar el VVZ de otros herpesvirus.⁴¹

Otra técnica es la detección del VVZ mediante un sistema de flujo lateral de amplificación asistida por recombinasa (RAA-LF), donde el gen de interés es ORF63 que codifica la proteína IE63, una proteína temprana inmediata sintetizada tanto en la fase lítica como latente del virus. El RAA-LF es usado principalmente para la detección de una infección activa (primaria o reactivación de virus) ya que las muestras de ADN se extraen a partir de las lesiones cutáneas o costras.⁴²

Por otro lado, en pacientes con alto riesgo de desarrollar encefalitis, meningitis u otras complicaciones del SNC como mielitis o vasculopatías focales, se necesitan pruebas de

laboratorio rápidas que orienten el manejo y tratamiento. En un comienzo, los cultivos virales representaban una buena alternativa por su alta especificidad; no obstante, el amplio tiempo que demanda y la baja sensibilidad, han hecho que se desarrollen otras técnicas como la pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) mediante PCR en tiempo real o pruebas serológicas con anticuerpos IgG anti-VVZ, las cuales evidencian la presencia del virus en las muestras de LCR.⁴³

PREVENCIÓN

La principal medida de prevención contra el VVZ consiste en la aplicación de vacunas dependiendo de la edad y el contacto previo con el virus. La primera vacuna desarrollada contra este patógeno fue elaborada por el Dr. Michiaki Takahashi en 1974, la cual contenía al virus atenuado de la cepa "Oka"⁴⁴. Las vacunas utilizadas para la prevención de varicela, aprobadas por los Estados Unidos, son: Varivax y la vacuna contra MMRV (sarampión, paperas, rubéola y varicela); ambas contienen al virus atenuado, replicando la tecnología usada por Takahashi, formados previamente en células humanas diploides.⁴⁵

Varivax es la vacuna usada en el Perú para la prevención contra la varicela, se trata de una vacuna viral atenuada de la cepa Oka que se administra en niños desde los 12 meses a 5 años de edad; sin embargo la *Communicable Disease Center* (CDC), recomienda su uso en personas mayores de 13 años sin evidencia de inmunidad contra la varicela, o en personas recientemente expuestas al virus.⁴⁵ Su esquema de vacunación contempla 2 dosis de administración subcutánea. La primera dosis, a los 12 meses; y la segunda, 3 a 4 meses posterior a la primera dosis. Los resultados del ensayo clínico realizado por Silas y col.⁴⁵, donde se evaluó, además de otros aspectos, la inmunogenicidad de la vacuna Varivax, demostraron que luego de 6 semanas tras la administración de la primera dosis, el 98.3% de la muestra vacunada con Varivax mostró una respuesta de anticuerpos contra VVZ. Por otra parte, la CDC menciona que tras la administración de la segunda dosis se espera una tasa de seroconversión del 99% en la población. La eficacia de la vacuna tras la segunda dosis es del 92% por lo que brinda una protección considerable en la población susceptible.⁴⁵

La vacuna MMRV, o por su nombre comercial como ProQuad, es una vacuna que, al igual que Varivax contiene los virus vivos atenuados de sarampión, paperas, rubéola y VVZ (cepa Oka). La diferencia entre ambas vacunas es, además de la variedad de virus contenidos en ellas, la cantidad de unidades formadoras de placas (UFP) del VVZ⁴⁵, medida usada para describir la cantidad de partículas víricas por unidad de volumen; MMRV tiene una cantidad mayor de UFP de VVZ que Varivax. MMRV no es administrada por el Ministerio de Salud peruano ni se encuentra en la actual norma técnica de salud emitida en el año 2022^{45,46}, sin embargo el esquema de vacunación planteado por CDC indica que se debe administrar a niños con una edad mayor igual a 12 meses pero menor a 13 años. Dicha vacuna se puede usar como primera o segunda dosis en cualquier esquema de vacunación contra la varicela, o sea que también se puede combinar con Varivax; sin embargo, se debe tomar en consideración que MMRV duplica el riesgo de sufrir convulsiones febriles como efecto secundario. Con respecto a la inmunogenicidad de la vacuna MMRV, en el metanálisis realizado por Leung J. y col.⁴⁷ se

obtuvo que al menos del 93% de la muestra vacunada, mostró una seroconversión en aproximadamente 6 semanas; por otro parte Gianquinto y col.⁴⁸ informaron que la vacuna presenta una efectividad del 94%. La CDC afirma que la autorización de la vacuna en los Estados Unidos se basa principalmente en la no inferioridad de la inmunogenicidad de los componentes antigénicos por sobre su eficacia la cual se desconoce.⁴⁵

El uso de estas vacunas está contraindicado principalmente en personas inmunocomprometidas como pacientes con VIH, con la excepción de portadores en etapa I o con un recuento de CD4 mayor a 200/ μ L; igualmente su uso se prohíbe en personas con leucemia, linfoma, en terapia inmunosupresora, embarazadas y personas con reacciones alérgicas severas tras la aplicación de la primera dosis.^{45,46}

El programa de vacunación contra la varicela ha tenido un impacto significativo para la salud pública y la economía desde que comenzó en 1995 en Estados Unidos, reduciendo el 97% de los casos a nivel mundial. La vacunación es obligatoria en todos los continentes, sin embargo el régimen es más extendido en países industrializados. En el Pacífico Occidental, 7 de los 27 países miembros lo adoptaron, en Europa, 14 de los 53, en el continente americano, 17 de los 35, y en el Mediterráneo Oriental, 6 de los 21 lo hicieron.⁴⁹ Dentro de los países del Sudeste Asiático o de África no se ha introducido un régimen universal de vacunación debido a los recursos limitados y a la necesidad de priorizar otras enfermedades infecciosas que requieren vacunación y que crean una carga de enfermedad mucho mayor para la salud pública.⁵⁰

Las personas que contrajeron el virus pueden potencialmente desarrollar el HZ por lo que actualmente se hace uso de vacunas que previenen esta reactivación. Las vacunas existentes aprobadas por la FDA para este fin son Shingrix y Zostavax.

Zostavax utiliza la misma tecnología que Varivax y MMRV. Esta vacuna de administración subcutánea se usa en adultos mayores de 50 años, puesto que el riesgo de padecer herpes zoster aumenta con el paso de los años. Con una única dosis, Zostavax reduce el riesgo de padecer culebrilla en un 51% y NPH en un 67%.⁵¹ Shingrix por otra parte es una vacuna recombinante de la gE que se administra subcutáneamente en dos dosis con un intervalo de 2 a 6 meses.⁵² Esta vacuna se administra en personas mayores de 18 años, además por su composición, puede ser utilizada en personas inmunocomprometidas; la protección que brinda puede extenderse hasta los 7 años. Shingrix supera en eficacia a Zostavax para su uso en la prevención del HZ en adultos inmunocomprometidos de 50 años o más. A día de hoy es la vacuna más competente con el fin de prevención, sin embargo ninguna de estas vacunas está considerada dentro del esquema de vacunación peruano.⁵³

TRATAMIENTO

El manejo de la infección por el VVZ se basa principalmente en el control de síntomas y la prevención de complicaciones secundarias. Generalmente, la varicela en niños tiene complicaciones leves, para las que, el cuidado de apoyo y recomendaciones del aislamiento en casa, para evitar la propagación vírica, son suficientes en el manejo de la

infección.⁵⁴ La correcta higiene mediante duchas, líquidos astringentes y recorte de uñas, previenen infecciones secundarias asociadas al rascado de lesiones cutáneas, destacando los baños con acetato de aluminio. Asimismo, el uso de vendajes tópicos o fármacos antihistamínicos y antipiréticos, proporcionan el alivio del prurito y la fiebre. No es recomendable el uso de salicilatos, como el ácido acetilsalicílico, debido a la relación de su uso con el síndrome de Reye.³⁰

Además del manejo sintomático, la terapia antiviral se incluye en el tratamiento de esta infección. Estos son análogos de nucleósidos (aciclovir, valaciclovir, famciclovir y brivudina) que interfieren en la acción de la ADN polimerasa y de este modo bloquean la replicación vírica. Actualmente no hay un consenso sobre la superioridad del famciclovir, valaciclovir o brivudina en comparación al aciclovir, sin embargo algunos estudios refieren que el valaciclovir es más eficaz en la reducción de la NPH.⁵⁵ El uso de aciclovir y valaciclovir se considera en personas sanas con riesgo de varicela moderada a severa, mayores de 12 años no vacunados, pacientes con trastornos cutáneos o pulmonares crónicos; mientras que en pacientes de 2 a 17 años, se acepta solo el uso de valaciclovir.

En el caso de pacientes inmunocomprometidos, al igual que los adultos mayores, la infección tiende a ser más agresiva, con un mayor riesgo de neuralgia postherpética persistente, y puede resultar en complicaciones graves debido al deficiente control del sistema inmune de la replicación viral, esto puede llevar a la diseminación del virus, afectando múltiples órganos como los pulmones, el hígado y el cerebro, provocando condiciones graves como neumonía, encefalitis y necrosis retiniana.⁵⁶ En estos pacientes, o en pacientes con altas dosis de corticosteroides, se prefiere el uso de aciclovir intravenoso.³⁰ Sin embargo, actualmente estas terapias antivirales no son completamente efectivas para prevenir la NPH debido al inicio tardío del tratamiento, la cual probablemente sea la razón principal de su reducida eficacia.⁵⁷ Por ello se han desarrollado nuevos fármacos como el Cf1743, análogo de nucleósido bicíclico (BCNA), y su forma biodisponible por vía oral, FV-100, fármacos con singular potencial como inhibidores del VVZ, específicamente para tratar el HZ y sus síndromas como la NPH; su beneficio se encuentra sustentado mediante estudios clínicos que demuestran su seguridad y buen perfil farmacocinético, exponiendo que no es necesario ajustar la dosis para personas mayores o con problemas renales y que entre los BCNA, Cf1743 y FV-100, son los más potentes y con concentración efectiva del 50% más baja; asimismo, demostraron que a comparación del valaciclovir, tienen un mayor efecto sobre el dolor agudo y crónico, y requiere menor uso de opioides adicionales en el tratamiento de NPH.^{57,58} Entre otros nuevos fármacos, el estearato de valomaciclovir, análogo de nucleósido carbocíclico, evidenció ser seguro y más eficaz que el valaciclovir; el amenamevir, inhibidor de la helicasa primaria, no fue aprobado debido a que provocó efectos adversos renales en un estudio en fase II, sin embargo, en otro estudio en fase III en Japón, se demostró su eficacia y buena tolerancia en pacientes inmunocomprometidos, además de ser efectivo en casos de resistencia al aciclovir.^{57,59}

Las mujeres embarazadas presentan un elevado riesgo de

desarrollar varicela grave, con la posibilidad de que el feto sufra síndrome de varicela congénita, especialmente cuando la infección ocurre entre las semanas 13 y 20 de gestación. Por este motivo se debe manejar el tratamiento inmediatamente después de la exposición de la embarazada al virus; debe recibir inmunoglobulina contra la varicela zóster (VZIG) dentro de las 72 a 96 horas posteriores a la exposición. Si desarrolla varicela, se recomienda aciclovir para reducir los síntomas y las complicaciones, en particular si se administra dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la erupción. El uso de aciclovir no está indicado en el prospecto durante el embarazo, pero suele estar justificado debido a los riesgos asociados con la infección por varicela durante el embarazo.⁶⁰

Es de suma importancia comprobar la inmunización en individuos mayores de 12 meses expuestos al VVZ. Si no se evidencia inmunidad, se recomienda la vacunación en un periodo de 3 a 5 días tras la exposición, o bien, la administración preventiva de aciclovir o valaciclovir. En el caso de niños inmunocomprometidos, se recomienda la aplicación de VariZIG o IGV (inmunoglobulina hiperinmune específica para varicela) en los primeros 10 días posteriores al contacto, de preferencia dentro de las 96 horas.³⁰

CONCLUSIÓN

El virus varicela-zóster (VVZ) muestra una morfología compleja, compuesta por una nucleocápside, un tegumento y una envoltura lipídica. Su distribución geográfica varía, siendo más prevalente en climas templados y tropicales. La varicela se produce después del primer contacto con el virus; infecta células dendríticas, linfocitos T CD4+ dirigidos a la piel, y queratinocitos. Tras la primera infección, los viriones permanecen inactivos en los ganglios sensitivos; los factores que debilitan la inmunidad celular (diabetes, vejez, terapia inmunosupresora, etc) permiten la reactivación del VVZ, desencadenando así el herpes zóster (HZ). Las manifestaciones clínicas, consideradas como la principal fuente de diagnóstico, son vesículas pruriginosas en la varicela, y erupciones dolorosas en franja unilateral en el HZ. Las muestras extraídas de las lesiones cutáneas son analizadas mediante PCR y ELISA para la confirmación del diagnóstico. El manejo es sintomático, aislando al menor y cuidando su higiene. La vacunación contra la varicela es una medida efectiva para reducir la incidencia y complicaciones asociadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Payne S. Chapter 34 - Family Herpesviridae. En: Payne S, editor. *Viruses* [Internet]. Academic Press; 2017 [citado el 22 de octubre de 2023]. p. 269-78. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128031094000349>
- Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primer*. el 2 de julio de 2015;1:15016.
- Pinkbook: Varicella | CDC [Internet]. 2022 [citado el 6 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/varicella.html>
- Cohen EJ, Jeng BH. Herpes zoster: A brief definitive review. *Cornea* [Internet]. el 1 de agosto de 2021 [citado el 6 de octubre de 2023]; 40(8):943-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8249351/>
- Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Releve Epidemiol Hebd*. el 20 de junio de 2014;89(25):265-87.
- Varicela, Perú [Internet]. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - MINSA; 2022. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2022/SE07/varicela.pdf>
- CDC MINSA. Número de casos de varicela, Perú 2019 - 2024 [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2024/SE34/varicela.pdf>
- Wang W, Zheng Q, Pan D, Yu H, Fu W, Liu J, et al. Near-atomic cryo-electron microscopy structures of varicella-zoster virus capsids. *Nat Microbiol*. diciembre de 2020;5(12):1542-52.
- Gray WL. Comparative Analysis of the Simian Varicella Virus and Varicella Zoster Virus Genomes. *Viruses*. el 19 de abril de 2022;14(5):844.
- Oliver SL, Zhou M, Arvin AM. Varicella-zoster virus: molecular controls of cell fusion-dependent pathogenesis. *Biochem Soc Trans*. el 18 de diciembre de 2020;48(6):2415-35.
- Insights into the pathogenesis of varicella viruses - PMC [Internet]. [citado el 6 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7523919/>
- Sun J, Liu C, Peng R, Zhang FK, Tong Z, Liu S, et al. Cryo-EM structure of the varicella-zoster virus A-capsid. *Nat Commun*. el 22 de septiembre de 2020;11:4795.
- Oliver SL, Xing Y, Chen DH, Roh SH, Pintilie GD, Bushnell DA, et al. A glycoprotein B-neutralizing antibody structure at 2.8 Å uncovers a critical domain for herpesvirus fusion initiation. *Nat Commun*. el 18 de agosto de 2020;11:4141.
- Daulagala SWPL, Noordeen F. Epidemiology and factors influencing varicella infections in tropical countries including Sri Lanka. *VirusDisease*. septiembre de 2018;29(3):277-84.
- Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses* [Internet]. el 19 de enero de 2022 [citado el 6 de octubre de 2023];14(2):192. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8876683/>
- Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. el 1 de mayo de 2018;84:251.
- Sinha R, Kumari P, Pallavi UK, Sarkar S. Clinical and Epidemiological Profile of Herpes Zoster and Its Complications in a Tertiary Care Center of Bihar: A Prospective Study. *Cureus*. 15(8):e43560.
- Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. el 1 de mayo de 2018;84:251.
- Otani N, Shima M, Yamamoto T, Okuno T. Effect of Routine Varicella Immunization on the Epidemiology and Immunogenicity of Varicella and Shingles. *Viruses*. el 12 de marzo de 2022;14(3):588.
- Arlant LHF, Garcia MCP, Avila Aguero ML, Cashat M, Parellada CI, Wolfson LJ. Burden of varicella in Latin America and the Caribbean: findings from a systematic literature review. *BMC Public Health*. el 8 de mayo de 2019;19(1):528.
- Williams I, George M, Shah HA, Homer N, Alderson D, Jamet N. Healthcare resource use and costs of varicella and its complications: A systematic literature review. *Hum Vaccines Immunother*. 19(3):2266225.
- Panatto D, Bragazzi NL, Rizzitelli E, Bonanni P, Boccalini S, Icardi G, et al. Evaluation of the economic burden of Herpes Zoster (HZ) infection. *Hum Vaccines Immunother*. el 27 de agosto de 2014;11(1):245-62.
- Javier Balan D, Bardach A, Palermo C, Alconada T, Sandoval M, Nieto Guevara J, et al. Economic burden of herpes zoster in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccines Immunother*. 18(7):2131167.
- Zhou J, Li J, Ma L, Cao S. Zoster sine herpete: a review. *Korean J Pain*. el 1 de julio de 2020;33(3):208-15.
- Laing KJ, Ouwendijk WJD, Koelle DM, Verjans GMGM. Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection. *J Infect Dis*. el 1 de noviembre de 2018;218(Suppl 2):S68-74.
- Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*. el 2 de noviembre de 2018;10(11):609.
- Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. marzo de 2014;12(3):197-210.
- Tommasi C, Breuer J. The Biology of Varicella-Zoster Virus Replication in the Skin. *Viruses*. el 6 de mayo de 2022;14(5):982.
- Rahangdale RR, Tender T, Balireddy S, Pasupuleti M, Hariharapura RC.

- Interplay between stress and immunity triggers herpes zoster infection in COVID-19 patients: a review. *Can J Microbiol* [Internet]. mayo de 2022 [citado el 6 de octubre de 2023];68(5):303-14. Disponible en: <https://cdsciencepub.com/doi/full/10.1139/cjm-2021-0242>
30. Navarrete-Cuadrado KS, Vargas MM, Salinas HG, Pérez OR. Varicela Zoster Varicela Zoster. 2020;15.
 31. LaGuardia JJ, Gildea DH. Varicella-Zoster Virus: A Re-Emerging Infection. *J Invest Dermatol Symp Proc.* el 1 de diciembre de 2001;6(3):183-7.
 32. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses.* el 19 de enero de 2022;14(2):192.
 33. Laurent R. Varicela - Herpes zóster. *EMC - Tratado Med.* el 1 de enero de 2005;9(3):1-6.
 34. Sanz Pozo B, Quintana Gómez JL, Martín González I. Manejo del episodio agudo de herpes zoster y la neuralgia post-herpética. *Medifam* [Internet]. marzo de 2002 [citado el 12 de noviembre de 2023]; 12(3). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682002000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 35. Wollina U. Variations in herpes zoster manifestation. *Indian J Med Res.* marzo de 2017;145(3):294-8.
 36. Chacón JRH, Morales SAT, Chacón EMH. Herpes zóster oftálmico, complicación del virus herpes zóster. *Rev Medica Sinerg.* el 1 de diciembre de 2021;6(12):e742-e742.
 37. John A, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult. *Infect Dis Clin North Am.* diciembre de 2017;31(4):811-26.
 38. Du J, Sun G, Ma H, Xiang P, Guo Y, Deng Y, et al. Prevalence and Risk Factors of Anxiety and Depression in Patients with Postherpetic Neuralgia: A Retrospective Study. *Dermatology* [Internet]. el 16 de diciembre de 2020 [citado el 8 de septiembre de 2024];237(6):891-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000512190>
 39. Zubeldia Brenner LA, Díaz NA, Esposto S, Bordo NS, Farina J, Zubeldia Brenner LA, et al. Herpes zóster complicado con infección bacteriana necrotizante en una paciente con HIV/Sida. *Med B Aires.* junio de 2021;81(3):485-485.
 40. Bakradze E, Kirchoff KF, Antoniello D, Springer MV, Mabie PC, Esenwa CC, et al. Varicella Zoster Virus Vasculitis and Adult Cerebrovascular Disease. *The Neurohospitalist.* octubre de 2019;9(4):203-8.
 41. Picazo JJ, Navarro M de O, Cardona CG, Montero JM. 8. Diagnóstico de Laboratorio de las infecciones por herpesvirus. 1995;5-9.
 42. Bienes KM, Mao L, Selekon B, Gonofio E, Nakoune E, Wong G, et al. Rapid Detection of the Varicella-Zoster Virus Using a Recombinase-Aided Amplification-Lateral Flow System. *Diagnostics.* 2022;12(12).
 43. Pancholi P, Relich RF, Chandrasekaran S, Dunn JJ, Granato PA, Harrington AT, et al. Multicenter Evaluation of the Simplexa VZV Direct Assay for Detection of Varicella-Zoster Virus in Cerebrospinal Fluid and Lesion-Swab Specimens. *J Clin Microbiol.* 2022;60(4).
 44. Gershon AA, Gershon MD, Shapiro ED. Live Attenuated Varicella Vaccine: Prevention of Varicella and of Zoster. *J Infect Dis.* el 30 de septiembre de 2021;224(Suppl 4):S387-97.
 45. Lopez A, Harrington T, Marin M. Varicella [Internet]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/varicella.pdf>
 46. Norma técnica de salud que establece el esquema nacional de Vacunación. MINSA; 2022.
 47. Leung JH, Hirai HW, Tsoi KK. Immunogenicity and reactogenicity of tetravalent vaccine for measles, mumps, rubella and varicella (MMRV) in healthy children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Vaccines.* el 3 de agosto de 2015;14(8):1149-57.
 48. Giaquinto C, Gabutti G, Baldo V, Villa M, Tramontan L, Raccanello N, et al. Impact of a vaccination programme in children vaccinated with ProQuad, and ProQuad-specific effectiveness against varicella in the Veneto region of Italy. *BMC Infect Dis.* el 5 de marzo de 2018;18:103.
 49. Lee YH, Choe YJ, Lee J, Kim E, Lee JY, Hong K, et al. Global varicella vaccination programs. *Clin Exp Pediatr.* el 2 de noviembre de 2022;65(12):555-62.
 50. Varela FH, Pinto LA, Scotta MC. Global impact of varicella vaccination programs. *Hum Vaccines Immunother.* 2019;15(3):645-57.
 51. Vacunación contra la culebrilla Zostavax | Lo que debes saber | Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [Internet]. 2023 [citado el 1 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/public/zostavax/index.html>
 52. Vacunas zóster (Shingrix® [RZV] y Zostavax® [ZVL]) - Preguntas frecuentes | NCIRS [Internet]. [citado el 1 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://ncirs.org.au/zoster-shingles/zoster-vaccines-shingrix-rzv-and-zostavax-zvl-faqs>
 53. Ndetah SR. Effectiveness of Shingrix versus Zostavax in immunocompromised adults aged 50 years and older. *Nurs Capstones.* 2020;20.
 54. Ayoade F, Kumar S. Varicella-Zoster Virus (Chickenpox). En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado el 12 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448191/>
 55. Torres Ordoñez G, Bastard D, Torre AC. Herpes zóster. Actualización y manejo. *Dermatol Argent* [Internet]. 2021;27(2):44-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.47196/da.v27i2.2116>.
 56. Breuer J, Whitley R. Varicella zoster virus: natural history and current therapies of varicella and herpes zoster. *Herpes J IHMF.* septiembre de 2007;14 Suppl 2:25-9.
 57. Andrei G, Snoeck R. Advances and Perspectives in the Management of Varicella-Zoster Virus Infections. *Molecules.* el 20 de febrero de 2021;26(4):1132.
 58. De Clercq E. FV-100 for the Treatment of Varicella-Virus (VZV) Infections: Quo Vadis? *Viruses.* 2022;14(4).
 59. Shiraki K, Yasumoto S, Toyama N, Fukuda H. Amenamevir, a Helicase-Primase Inhibitor, for the Optimal Treatment of Herpes Zoster. *Viruses.* el 5 de agosto de 2021;13(8):1547.
 60. Bertelli A, Carta V, Mangeri L, Caruso A, De Francesco MA. Varicella-Zoster Virus Prevalence among Pregnant Women: A European Epidemiological Review. *Life.* el 20 de febrero de 2023;13(2):593.