

Exploración de la Relación del Virus Varicela-Zoster (VVZ) y Enfermedad de Alzheimer (EA)

Exploration of the Relationship of Varicella-Zoster Virus (VZV) and Alzheimer's Disease (AD)

Camargo Gonzalez Brenda Michelly¹, Martinez Martinez Sally Milena², Gonzalez Devia Johanna Lizeth³

Recibido: 23 de julio de 2024

Aceptado: 8 de noviembre de 2024

Resumen

Introducción. La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa cuya etiología es multifactorial. Entre las posibles causas se ha propuesto el origen viral, con énfasis en la implicación del Virus del Herpes Simple tipo 1 (VHS-1) y el Virus de la Varicela-Zóster (VVZ). En particular, la reactivación del VVZ ha sido sugerida como un posible factor desencadenante de neuroinflamación en adultos mayores de 65 años, lo que podría contribuir al desarrollo de la EA. **Objetivo.** Analizar la literatura existente para establecer una posible relación entre la recaída del VZZ y el desarrollo de la EA. **Método.** Revisión sistemática mediante el uso del modelo prisma en base a literatura existente **Resultados.** La reactivación del Virus de la Varicela Zoster tiene la capacidad de inducir una serie de alteraciones del sistema nervioso central como la demencia, a través factores como la neuro inflamación, la vasculopatía o mediante un daño directo a las neuronas. **Conclusiones.** A pesar de los avances en la investigación, aún se requieren más estudios para poder comprender en totalidad el impacto de VVZ en el SNC y su posible participación en las enfermedades neurodegenerativas como lo es la enfermedad del Alzheimer. Los hallazgos actuales no descartan la relación del virus con el desarrollo de la EA, pero tampoco se limitan a afirmar que sea la causa viral más probable.

1. Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: bmcamargo@unicolmayor.edu.co

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2234-2618>

2. Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: sallymmartinez@unicolmayor.edu.co

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4853-9250>

3. Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: jlizethgonzalez@unicolmayor.edu.co

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4162-6678>

Palabras clave: Virus de la Varicela Zoster; Herpes Zoster; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad Neurodegenerativa; Encefalitis; Neuroinflamación.

Abstract

Introduction. Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder with a multifactorial etiology. Among the proposed causes, a viral origin has been considered, particularly involving Herpes Simplex Virus type 1 (HSV-1) and Varicella-Zoster Virus (VZV). Reactivation of VZV in individuals over 65 years of age has been suggested as a potential trigger of neuroinflammation, which may contribute to the development of AD. **Objective.** To analyze the existing scientific literature in order to evaluate a possible relationship between VZV reactivation and the development of Alzheimer's disease. **Methods.** A systematic review was conducted following the PRISMA guidelines, based on published studies related to VZV and AD. **Results.** VZV reactivation can lead to various alterations in the central nervous system, including dementia, through mechanisms such as neuroinflammation, vasculopathy, and direct neuronal damage. **Conclusions.** Although progress has been made in understanding the impact of VZV on the central nervous system, further research is needed to clarify its role in neurodegenerative diseases such as AD. Current evidence does not confirm a definitive link between VZV and Alzheimer's disease, but neither does it exclude its possible involvement.

Keywords: Varicella-Zoster Virus; Herpes Zoster; Alzheimer's Disease; Neurodegenerative Disease; Encephalitis; Neuroinflammation.

Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas (EN) son trastornos que causan el deterioro cognitivo de un individuo llegando a afectar su entorno laboral, social y económico. Estas se consideran un desafío en el ámbito sanitario

provocando un incremento constante de casos debido a que poseen diferentes etiologías y un manejo complejo en la administración de medicamentos para enfermedades que actúan sobre el sistema nervioso central (1).

Las EN más estudiadas en la actualidad son: La enfermedad de Huntington,

Enfermedad de Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica y la Enfermedad de Alzheimer (EA), siendo esta última la que presenta mayor índice de casos teniendo una prevalencia del 60-80% a nivel mundial (1).

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la aparición de alteraciones cognitivas como el deterioro progresivo de la memoria, lo cual genera una dificultad en la retención de información por un largo periodo de tiempo. Esta enfermedad puede presentarse como EA genética que suele ocurrir antes de los 65 años representando la minoría de los casos y EA esporádica, la cual ocurre generalmente después de los 65 años siendo esta la más común (1).

La EA se define por el desarrollo de agregados de placas amiloides y la presencia de la proteína Tau hiperfosforilada situada en ovillos neurofibriales (NFT) los cuales desencadenan el deterioro de las señales neurológicas afectando la memoria, el lenguaje y el comportamiento del individuo, mediante una falla sináptica entre las neuronas (2).

Según las diversas etiologías de la EA, se ha asociado a esta patología con la presencia de ciertos virus como el Virus del Herpes Simple (VHS-1) y Virus de la Varicela Zoster (VVZ) caracterizados por ser virus de ADNds, perte-

nientes a la familia *Herpesviridae*. El VVZ se manifiesta en un principio como la enfermedad de la varicela la cual es frecuente en la etapa pediátrica presentándose como un exantema vesiculoso, que puede propagarse mediante el contacto directo o inhalación de microgotas (3,4).

VVZ es un virus altamente contagioso, del cual se estima que alrededor del 90% de las personas no vacunadas son propensas a contraer la enfermedad a lo largo de su vida (5). Es de gran importancia ya que posee la habilidad de permanecer en estado de latencia durante periodos de tiempo prolongados, provocando una posible reactivación en individuos que presentan un sistema inmunológico debilitado, como lo son los adultos mayores de 50 años y las personas inmunocomprometidas. Esta reactivación es conocida como Herpes Zoster (HZ) o Culebrilla condición que genera un sarpullido doloroso con presencia de ampollas; es importante destacar que la reactivación no se desarrolla en todos los casos (6).

Por lo anterior, el objetivo de la presente revisión es realizar una búsqueda sistemática de la literatura científica con el fin de analizar la posible relación entre la recaída del Virus Varicela-Zoster y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos originales, de revisión y tesis en bases de datos nacionales e internacionales, publicados en español e inglés; inicialmente se realizó una indagación superficial con el fin de identificar estudios relevantes sobre la relación entre la reactivación del Virus Varicela-Zoster y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer donde se priorizaron bases de datos como: Pubmed, NCBI y SCOPUS, que actualmente son registros científicos de reconocido prestigio.

Posterior a la elección de las bases de datos se hizo uso de las palabras clave tales como: Sistema ganglionar humano, Enfermedad del Alzheimer, Virus Varicela Zoster, Culebrilla, Enfermedad Neurológica, Encefalitis, Neuralgia postherpética, disease, Varicella Zoster Virus, Neurological Disease, Shingles, Human ganglionic system, Neurons, que ayudaron a la depuración de la información consultada, junto a operadores booleanos como AND y OR.

Esta búsqueda inició con un total de 196 artículos, tesis y libros, donde se tomaron en cuenta los siguientes criterios de exclusión para su selección:

- **Depuración de publicaciones duplicadas:** Para esta variable se hizo

una revisión superficial entre las diferentes bases de datos, en donde se encontraron registros duplicados, los cuales se descartaron mediante un método de comparación, garantizado que se conservaran datos únicos para el análisis.

- **Depuración manual:** Consistió en la exclusión directa de artículos sin el uso de herramientas digitales, basándose en los resúmenes (abstracts).
- **Registros excluidos:** Este criterio de exclusión se aplicó en función de la relación de los títulos de los documentos con el tema de interés.
- **Informes buscados para su recuperación:** En este proceso se verificó que los documentos fueran de libre acceso, ayudando a reducir la lista de registros.
- **Informes evaluados para determinar la elegibilidad:** En este paso se determinaron 3 aspectos importantes para obtener finalmente la información requerida, en donde ciertos artículos fueron anulados a partir del análisis de criterios como:
- **El año de publicación:** Referente a este indicador se postuló un rango de tiempo entre los años 2015-2024.

A pesar de que fue un parámetro de gran importancia se tuvieron en cuenta publicaciones específicas de años anteriores a los establecidos debido a que contenían información valiosa para la investigación. Los registros elegidos fuera del rango ayudaron a generar una comparación con la información actual, obteniendo una conclusión más sólida y respaldada por una mayor cantidad de evidencia.

- **Literatura gris:** Durante este riguroso análisis se pudo observar que determinada información no convencional, encontrada en publicaciones de canales ordinarios.
- **No existe correlación directa con el tópico de interés:** Al momento de leer los artículos aceptados, se analizó qué contenido de estos no tenían un vínculo claro con la línea de investigación.

Posteriormente se generó un análisis basándose en los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos que contengan las palabras clave: Virus de la Varicela Zoster; Herpes Zoster; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad Neurodegenerativa; Encefalitis; Neuroinflamación.
- Que estén publicados en los idiomas español e inglés.

- Que tengan relevancia temática, es decir, que abordara el tema de investigación.

Resultados

Para establecer los criterios de exclusión e inclusión y el registro de información se utilizó el método PRISMA, el cual se basa en proporcionar herramientas esenciales para originar revisiones sistemáticas y metaanálisis, Figura 1.

Como se expresó anteriormente este análisis inició con un total de 196 registros, los cuales fueron sometidos a una serie de filtros. En primer lugar, se realizó una depuración de publicaciones duplicadas donde se descartaron 10 escritos conservando 186 publicaciones de interés. La segunda fue una depuración manual; eliminando 27 artículos que no fueron viables en base a su resumen, dejando un total de 159 publicaciones relevantes. La tercera fueron registros excluidos de los cuales se discriminaron 50 registros según importancia de su título, dejando un total de 109 estudios potencialmente relevantes. El cuarto paso radicó en los informes buscados para su recuperación, resultando en la exclusión de 3 de los documentos que no eran de libre acceso, por lo que el número de investigaciones se

redujo a 105. El quinto criterio fue el año de publicación, en esta etapa se discriminaron alrededor de 10 textos que no cumplían con el año de publicación establecido y a su vez no proporcionaban datos puntuales sobre el estudio. La sexta fue literatura gris; en este criterio se descartaron 5 investigaciones por provenir de medios de difusión no especializados. El séptimo y último criterio fue la inexistencia de correlación directa con el tópico de

interés dando como resultado el rechazo de 40 documentos de los 90 artículos resultantes de las anteriores depuraciones, evaluando su contenido en función de la relación con la línea de investigación, dejando finalmente 50 artículos relevantes, con los cuales se pudo establecer la comparación de las incidencias a nivel internacional de la Enfermedad del Alzheimer y el Virus de Varicela Zoster.

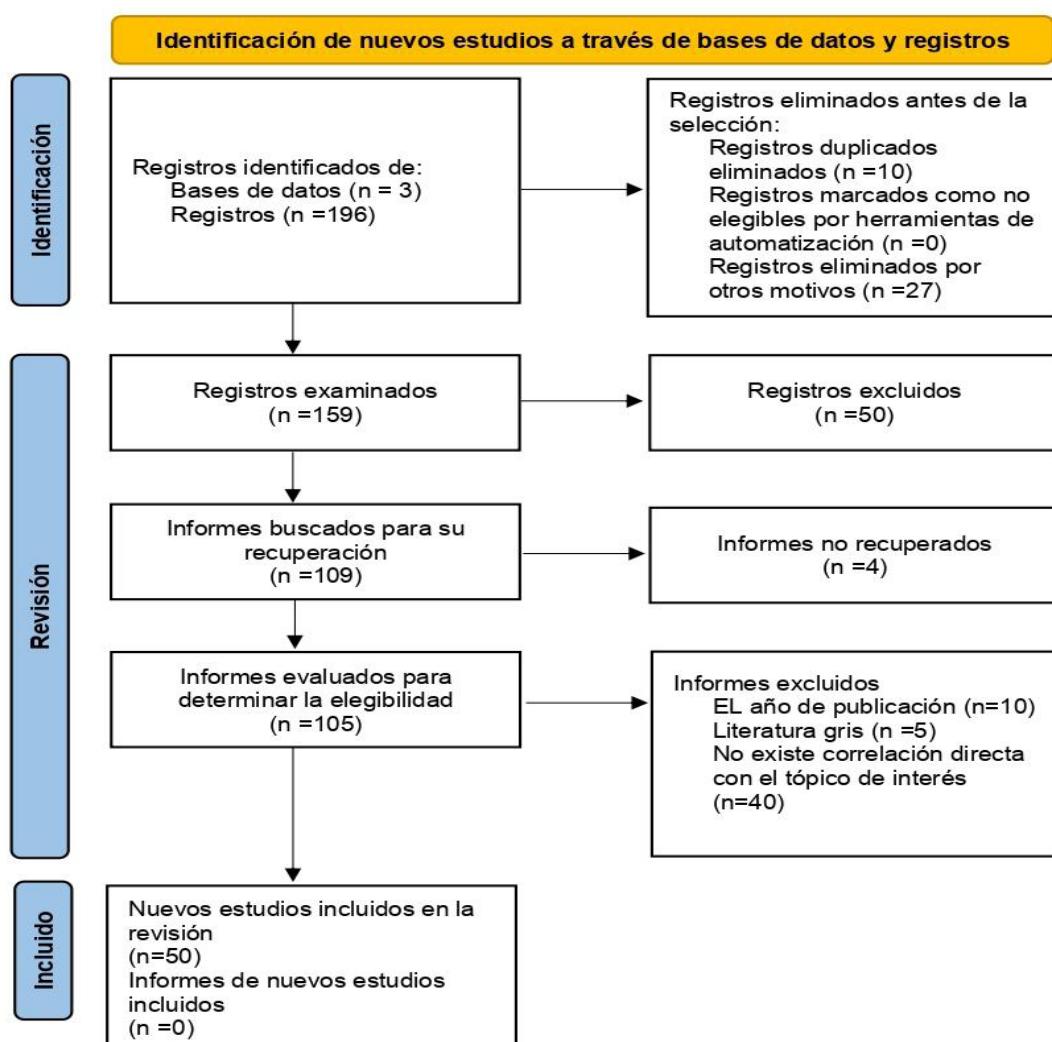


Figura 1. Flujograma modelo PRISMA.

Inicio con identificación de publicaciones, procediendo a la depuración de duplicados (10 escritos descartados) y una revisión manual que eliminó 27 artículos. Posteriormente, se excluyeron 50 registros con base en la relevancia del título. Se intentó recuperar 4 documentos de acceso restringido. Además, se descartaron 10 textos por su año de publicación y 5 investigaciones clasificadas como literatura gris. Finalmente, 40 documentos fueron excluidos por falta de correlación directa con el tema de interés, seleccionando un total de 50 artículos relevantes para el estudio.

Epidemiología Alzheimer y Varicela

Según el Informe Mundial sobre el Alzheimer 2024, la prevalencia global de la enfermedad varía por regiones: América (25.6%), Europa (38.2%), África (6.0%), Sudeste Asiático (5.5%), Pacífico Occidental (17.2%) y Mediterráneo (7.5%) (6), Figura 2. Europa encabeza la lista de casos reportados, seguida por América, Pacífico Occidental, Mediterráneo, África y Sudeste Asiático.

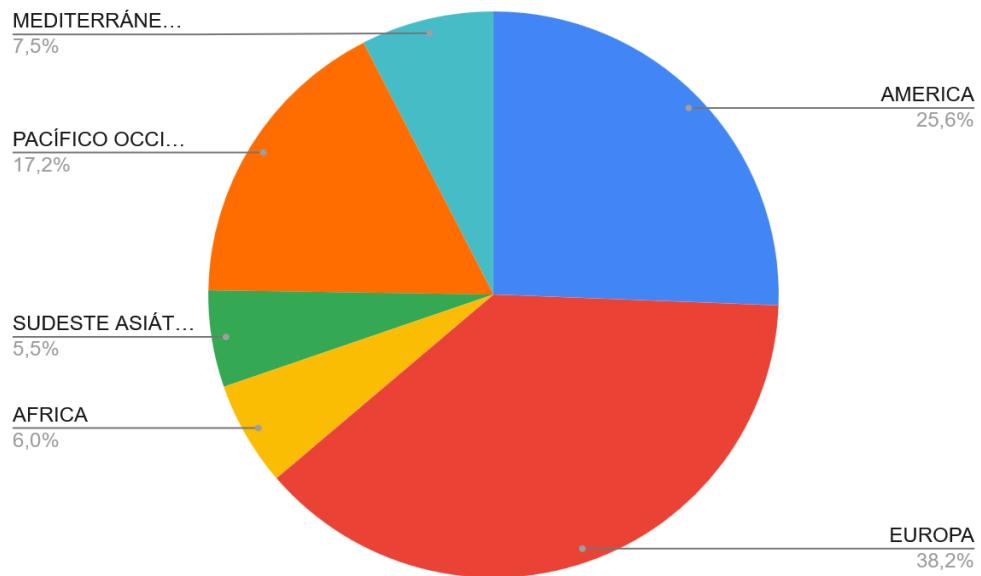


Figura 2. Prevalencia Alzheimer. América 25.6%, Europa 38.2%, África 6.0%, Sudeste Asiático 5.5% Pacífico Occidental 17.2%, Mediterráneo 7.5% (6). **Fuente:** elaboración propia basada en el Informe Mundial sobre el Alzheimer 2024 Las consecuencias de la demencia (6).

La enfermedad de Alzheimer (EA) afecta principalmente a la población geriátrica e inmunocomprometida, y se ha relacionado con procesos inflamatorios crónicos causados por infecciones, traumatis-

mos o enfermedades previas (7). Según su etiología, aproximadamente el 50% de los casos se vinculan con infecciones, el 30% con procesos autoinmunes y un 20% permanece sin causa definida, con

una incidencia global de 1.7 a 7 casos por cada 100.000 habitantes (8). La mortalidad asociada a demencia se duplicó entre 1990 y 2019, y se proyecta que aumentará de 2,4 millones a 5,8 millones de muertes anuales para 2040 (9).

En cuanto a la **varicela**, la OMS estima cerca de 140 millones de casos anuales,

con 4,2 millones de hospitalizaciones y 4.200 muertes por año (10). La mayor incidencia se observa en niños entre 0 y 5 años, mientras que en regiones tropicales se presenta más frecuentemente en adultos no expuestos previamente al virus (10,11).

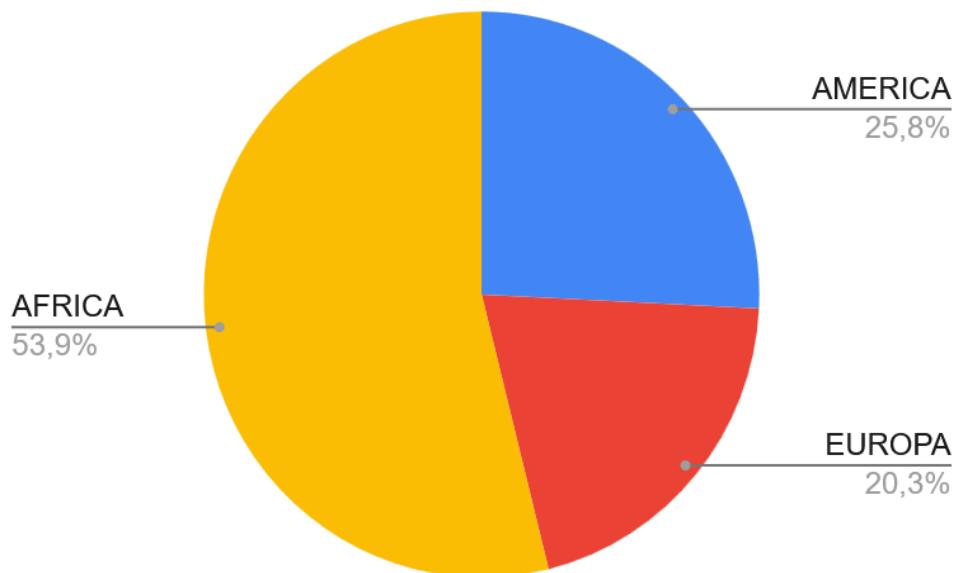


Figura 3. Incidencia de varicela, el Ministerio de Salud Colombiano en el año 2024, realizó un análisis de la incidencia de varicela por cada 100.000 habitantes, comparando diferentes poblaciones como; Azul: América con 1637 casos, Rojo: Europa con 1291, Amarillo: África 3420 casos (10). **Fuente:** Elaboración propia basada en el protocolo de vigilancia en salud pública 2024 varicela (10).

En niños, la varicela se presenta con erupciones cutáneas, prurito, cefalea, fiebre y malestar general. En adultos, el curso clínico puede complicarse con meningitis, mielitis transversa, encefalitis, neumonía viral, septicemia o fallos hepáticos, renales y hemorrágicos, con una tasa de mortalidad/morbilidad del 10–20% (12–14).

Tras la infección primaria, el virus de la varicela-zóster (VVZ) permanece en estado latente, con posibilidad de reactivación en forma de Herpes Zóster (HZ) (15). Se estima que 1 de cada 3 adultos mayores de 85 años desarrollará HZ, con una incidencia del 50% en este grupo (16). La afectación del sistema nervioso central ocurre en 2,5

casos por cada 1000 adultos jóvenes y en 10,1 por cada 1000 mayores de 80 años (17).

Ciclo infeccioso del virus de la varicela zoster

El ciclo infeccioso inicia por inhalación de aerosoles o contacto directo con el exan-

tema de un paciente infectado. El virus entra por el tracto respiratorio superior, es captado por células dendríticas y reconocido por linfocitos T (18). Luego, el VVZ fusiona su envoltura con la membrana de la célula huésped, liberando su material genético y replicándose. Las lesiones cutáneas aparecen entre 10 y 21 días tras la exposición (19,20).

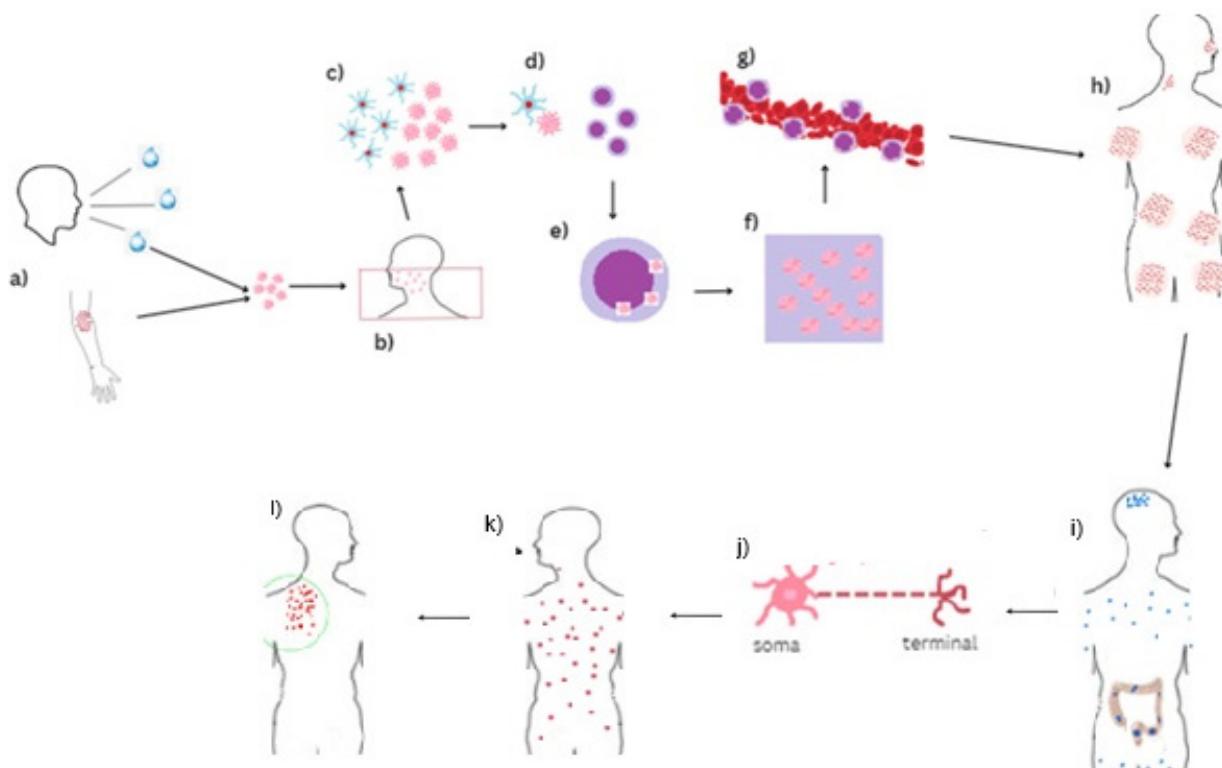


Figura 4. Ciclo infectivo del virus de la varicela a) Portadores del virus b) Exposición y colonización c) Presentación mediante células dendríticas d) Reconocimiento por LT e) Fusión de membranas f) Liberación de información genética y transcripción de ADN a ARN g) Diseminación del torrente sanguíneo a la piel mediada por LT h) Manifestación de lesiones alrededor de 10-21 días. i) Latencia en ganglios autónomos como los intestinales y craneales, activación y replicación j) Transporte axonal anterógrado k) Llega a la piel como erupción vesicular l) Neuralgia posherpética (18-26). **Fuente:** Elaboración propia basado en (18-26).

Tras la infección inicial, el virus se aloja en ganglios craneales e intestinales (22), y puede reactivarse por transporte axonal anterógrado hacia la piel, generando erupciones vesiculares y eventualmente neuralgia posherpética (NPH). El ries-

go de NPH aumenta con la edad: 27% a los 55 años, 54% a los 60 y 73% a los 70 (23-25). Esta reactivación ocurre con mayor frecuencia en adultos mayores debido a la disminución de la inmunidad (26). (Figura 5)

El VVZ y el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) pueden reactivarse desde ganglios sensoriales como los trigéminos,

geniculados y espinales, causando infecciones líticas en queratinocitos y en el sistema nervioso central (27–29).

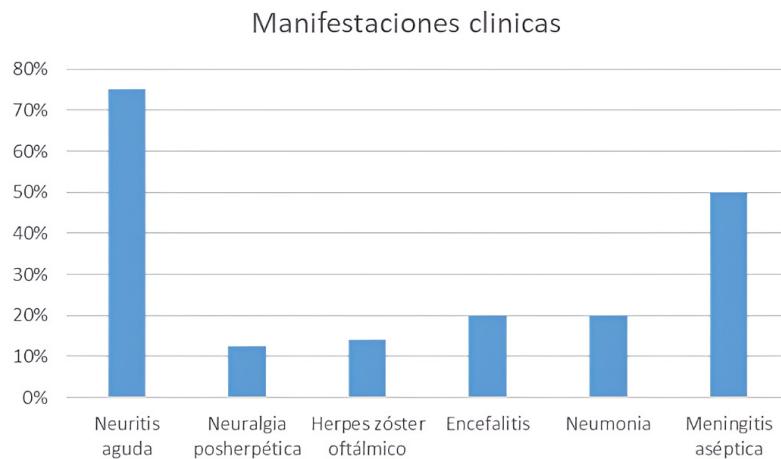


Figura 5. Frecuencia de manifestaciones clínicas asociadas al Virus Varicela Zóster. Neuritis Aguda se presenta con mayor frecuencia en el 75% de los casos. Meningitis aséptica Con un 50%. Seguido de Encefalitis y Neumonía con un 20%. Herpes zoster oftálmico 15 % de los casos. Neuralgia posherpética con un porcentaje menor en el 12% de los afectados (30). **Fuente:** Elaboración propia basada en Manifestaciones neurológicas del virus del herpes simple y varicela zóster Lancheros Pineda y Bernal-Pacheco (30).

Finalmente, se ha propuesto que el VVZ puede replicarse en arterias cerebrales y contribuir al daño vascular y neuronal, lo cual refuerza su posible vínculo con la progresión de la demencia tipo Alzheimer (31).

Características de la enfermedad del Alzheimer

La enfermedad del Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por un declive cognitivo gradual, generando atrofia cerebral provocada por pérdida neuronal y degeneración sináptica (32). Inicia con una degradación de la memoria, del aprendizaje, el lenguaje, la comprensión y el comportamiento social,³⁵ en fases avan-

zadas puede conllevar a la demencia y ocasionar la muerte.

Los síndromes clínicos compatibles con la EA se distinguen por síntomas clásicos y perfiles cognitivos particulares. No obstante, la enfermedad del Alzheimer se caracteriza por su distintivo biológico manifestándose con un perfil neuropatológico específico. Este perfil comprende la presencia de depósitos extracelulares de la proteína beta amiloide (A β) que se encuentra en forma de placas difusas y depósitos anormales en el cerebro. Además, se encuentran los ovillos neurofibrilares intraneuronales y hebras de neuropilo dentro de neuritas distróficas que consisten en la agregación de la proteína tau hiperfosforilada (33).

Rol de la proteína A β en el desarrollo del Alzheimer

Las placas difusas son el producto del almacenamiento de la proteína beta amiloide, que se encuentra fuera de las células nerviosas. Esta proteína se genera a partir de la digestión proteolítica de la proteína precursora β -amiloide (APP) la cual es una glicoproteína transmembrana de la neurona, que tiene la función de intervenir en las adhesiones y promover el crecimiento celular (34). Según estipulan algunos estudios, esta alteración en la estructura de la proteína se puede atribuir a dos posibles factores: 1-Reducción de la eficiencia 2- La capacidad de los mecanismos reguladores o de control que se encargan del plegamiento y degradación de las proteínas, los cuales tienden a deteriorarse especialmente en las etapas de la vejez en los seres humanos (35). La proteína precursora β -amiloide (APP) es cortada secuencialmente por dos proteínas que se encuentran adheridas en la membrana celular. La primera enzima en intervenir es la β -secretasa cuya función es actuar como una endoproteasa, liberando un fragmento largo denominado sAPP- β . Después el segmento denominado CTF β permanece anclado a la membrana y será cortado por la segunda proteína γ -secretasa para producir el péptido A β , debido a la naturaleza imprecisa

de esta acción, se obtienen diferentes especies de la proteína A β (36).

Dicho péptido A β se produce principalmente en las endosomas y su liberación en las neuronas va a estar modulada por la actividad sináptica, presináptica y postsináptica, el A β se secreta en el líquido intersticial. Después de la secreción, A β tiene la tendencia de agregarse en oligómeros y fibrillas de orden superior. Lo cual tiene efectos sobre la función celular, el flujo sanguíneo capilar cerebral y la promoción directa de la patología tau mediante la estimulación de la hiperfosforilación (33). El péptido β -amiloide inicia su proceso patológico al condensarse y agruparse en oligómeros tóxicos que se depositan para formar las placas amiloides, las cuales son altamente insolubles y resistentes a la proteólisis. Estás placas se acumulan alrededor de los vasos sanguíneos y en el tejido cerebral de los pacientes con EA. Se cree que su acumulación anormal es el resultado de un posible desbalance de los niveles de β -amiloide los cuales se producen y se liberan en el espacio extracelular por parte de la microglía y los astrocitos activados (34,37).

Hiperfosforilación de la proteína Tau

La proteína tau hace parte de la familia de proteínas asociadas a microtúbulos (MAPs) y se expresa en altos

niveles en todas las células que forman el tejido cerebral, especialmente distribuida en el cuerpo de la neurona, núcleo, membrana citoplasmática y de forma abundante en el axón. La hiperfosforilación disminuye la actividad de la proteína Tau sobre los microtúbulos, comprometiendo el transporte intraneuronal ocasionando efectos sobre los procesos celulares. En el caso de la enfermedad de Alzheimer se observa una hiperfosforilación anormal de tau, lo que contribuye a la formación de filamentos helicoidales que se precipitan y generan depósitos insolubles dentro de las neuronas, conocidos como ovillos neurofibrilares; su presencia está relacionada con el grado de demencia que presenta el paciente (37,38).

Neuroinflamación y daño neuronal: el vínculo emergente entre el Alzheimer y el Virus de la Varicela-Zóster

Los estudios que han explorado la relación entre los virus (VHS-1 y VVZ) y la enfermedad de Alzheimer (EA) han identificado diferentes mecanismos de acción (38). Se ha encontrado que el VHS-1 tiene un estrecho vínculo con el desarrollo de la EA posiblemente debido a la acumulación de péptidos β -amiloides, los cuales generan neurotoxicidad y favorecen la hiperfosforilación de la proteína TAU. Esta proteína, cuya función principal es ensamblar los microtúbulos

en los axones, pierde su estabilidad estructural cuando se hiperfosforilada, formando agregados anormales conocidos como ovillos neurofibrilares. Dichos ovillos interfieren con el transporte axonal y contribuyen al desarrollo de la EA (39).

Por otro lado, se ha sugerido una posible relación entre el VVZ y la EA. Este virus, al permanecer en estado latente en el organismo, puede reactivarse en ciertas condiciones, generando una respuesta inflamatoria en el cerebro (26). Se ha propuesto que la neuroinflamación resultante podría inducir daño neuronal y contribuir a la progresión de enfermedades neurodegenerativas como la EA. Tradicionalmente, la inflamación se ha considerado una respuesta negativa a lesiones o daños en el organismo, y en el contexto de la EA, su impacto en la degeneración neuronal sigue siendo un área activa de investigación (40).

Recientemente, se ha sugerido una posible relación entre la infección por VVZ y la demencia a raíz del deterioro cognitivo como resultado de la encefalitis por la reactivación del VVZ (41), pudiendo generar una disfunción neurológica y una vasculopatía a nivel de SNC. Conforme se encuentre el estado inmunológico de la persona esta puede presentarse de manera unifocal o multifocal (42), generando una alteración del nivel de la conciencia

directamente relacionado al grado de la afectación por encefalitis en un individuo (30).

Se sugiere que la entrada del Virus de la Varicela-Zóster (VVZ) al sistema nervioso central (SNC) ocurre tras su fase de latencia en los ganglios sensoriales, hasta que se den condiciones favorables para su reactivación. Este virus, dependiendo del estado inmunológico del huésped, puede variar sus vías de diseminación y manifestaciones clínicas, provocando la aparición de culebrilla, junto con posibles alteraciones cerebrales.

Se ha planteado que la relación entre el VVZ y la enfermedad de Alzheimer (EA) podría involucrar alteraciones en el hipocampo, seguidas de disfunciones en áreas corticales, lo que se traduce en trastornos del lenguaje y la memoria (43).

Discusión

La posible relación entre el virus de la varicela-zóster (VVZ) y la enfermedad de Alzheimer (EA) ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años, con especial atención a su implicación en los procesos neurodegenerativos. Aunque la hipótesis de una etiología viral ha ganado interés, la literatura disponible continúa siendo limitada

y, en muchos casos, controvertida. El VVZ, al igual que el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1), pertenece a la familia Herpesviridae, lo que justifica la comparación entre ambos debido a sus similitudes en la fisiopatología, su capacidad para permanecer en estado de latencia y su potencial reactivación bajo condiciones específicas. Esta reactivación puede desencadenar una respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central (SNC), lo que sugiere un posible papel en la progresión de la EA (41,44).

Las alteraciones inducidas por estos virus no difieren sustancialmente de las provocadas por otros agentes virales con afinidad neurotrópica (45–47). Por lo tanto, para dilucidar un posible origen viral de la encefalopatía asociada a la EA, es fundamental considerar no solo el mecanismo de acción de cada virus, sino también factores como la susceptibilidad inmunológica del huésped, la activación viral, la inflamación crónica persistente y la predisposición genética. En este último punto, destaca el alelo APOE4, asociado tanto con una mayor vulnerabilidad a la neurodegeneración como con una modulación de la respuesta inmune frente a infecciones virales en el SNC (31). Esta comparación se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Comparación del VHS-1 y el VVZ como agentes causales del Alzheimer, factor de riesgo para la EA según su mecanismo de acción.

	LATENCIA	RELACIÓN CON EA	MECANISMO DAÑO NEUROLÓGICO
VHS-1	Permanece en latencia dentro de los ganglios sensoriales y trigéminos, pudiendo expresar posteriormente una encefalitis como sintomatología en personas con el sistema inmune debilitado (48).	Ser causante de esta neuroinflamación puede generar el deterioro cognitivo en adultos mayores ocasionando la Enfermedad del Alzheimer (49).	Las personas que logran desarrollar la EA viral luego del VHS-1 son aquellas portadoras del alelo APOE4 el cual es una lipoproteína que interfiere en el metabolismo de colesterol y lipoproteínas en el cerebro ocasionando los acúmulos beta amiloides característicos de la EA (49).
VVZ	Puede permanecer en latencia en los ganglios autónomos como los intestinales y craneales (50).	El VVZ al lograr una interacción con el SNC también tiene la capacidad de generar encefalitis volviéndose un factor de riesgo para el desarrollo de la EA (50).	Uno de los mecanismos propuestos es la neuroinflamación inducida por el VVZ, la cual puede desencadenar encefalopatía y generar lesiones en el SNC. Estas lesiones pueden manifestarse como atrofia cortical, pérdida sináptica y posible muerte neuronal (51).

Fuente: Elaboración propia con base en datos de Linard et al. (2020) (48), Lefterov et al. (2023) (49), Kennedy & Gershon (2018) (50), Napoleón et al. (2013) (51).

En un estudio realizado por Levine KS y colaboradores, se encontró una posible asociación entre la encefalitis viral por VVZ y la EA. De una muestra de 406 pacientes, 24 desarrollaron Alzheimer tras haber padecido encefalitis, lo que corresponde a una prevalencia del 5,9% (52). Además, el VVZ ha sido relacionado con vasculopatías cerebrales, las cuales pueden generarse espontáneamente o en respuesta a diversos factores, influyendo en la estructura del hipocampo, una de las regiones más afectadas en la EA (44,53).

Por su parte, Alghamdi A et al. realizaron un estudio de cohorte con 265.172 adultos mayores de 50 años, donde aquellos que tuvieron infección previa por VVZ o VHS-1 y no fueron tratados mostraron un aumento del riesgo de

desarrollar EA del 9% y 18%, respectivamente. En contraste, los pacientes que recibieron tratamiento con antivirales, especialmente la vacuna contra VVZ, presentaron menor riesgo, lo que respalda su potencial efecto neuroprotector al inhibir la replicación viral y atenuar la neuroinflamación crónica (54).

Aunque los hallazgos actuales reforzan la hipótesis de que las infecciones virales pueden jugar un papel relevante en la patogénesis de la EA, aún no existe una evidencia concluyente que establezca la causalidad directa. Se requieren investigaciones adicionales que permitan esclarecer con mayor precisión los mecanismos moleculares implicados, así como el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces orientadas a la pre-

vención. La identificación temprana de factores virales, inmunológicos y genéticos podría representar un avance importante en la lucha contra esta devastadora enfermedad neurodegenerativa.

Conclusión

La reactivación del virus de la varicela-zóster (VVZ), conocida como herpes zóster o "culebrilla", ocurre con mayor frecuencia en personas mayores de 50 años e individuos inmunocomprometidos. Esta reactivación puede inducir una respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central, la cual se ha asociado con daño neuronal, pérdida sináptica y alteraciones cognitivas vinculadas a la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Diversos estudios sugieren que la administración de antivirales y, especialmente, la vacunación contra el VVZ podría ejercer un efecto neuroprotector, disminuyendo el riesgo de neuroinflamación crónica y, por ende, el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la EA.

Aunque la evidencia actual aún es limitada y no permite establecer una relación causal definitiva entre la reactivación del VVZ y la enfermedad de Alzheimer, los hallazgos disponibles no descartan su posible participación.

Esta revisión resalta la importancia de continuar investigando la etiología viral de la EA y propone nuevas perspectivas en torno a su prevención, especialmente en personas con antecedentes de infecciones por herpesvirus como el VHS-1 y el VVZ.

Referencias

1. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. International Journal of Molecular Sciences. 2022 Nov 12;23(22):13954. <https://doi.org/10.3390/ijms232213954>
2. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. In 2019. p. 231–55. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>
3. Socola V, Hilda A, Sanchez Aliaga M, Rodolfo M. UNIVERSIDAD NACIONAL JOSÉ FAUSTINO SÁNCHEZ CARRIÓN FACULTAD DE MEDICINA HUMANA ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA 2020.
4. Vargas M. virologia medica. Medicina clínica. 2016
5. Cohen J, Breuer J. Chickenpox: treatment [Internet]. 2015.
6. Aguzzoli CS, Anstey KJ, Atri A, Barbarino P, Benoist C, Bijnath B, et al. World Alzheimer Report 2024 Global changes in attitudes to dementia Contributors: Survey translators.
7. Herrup K. Reimagining Alzheimer's Disease—An Age-Based Hypothesis. The Journal of Neuroscience. 2010 Dec 15;30(50):16755–62. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4521-10.2010>

8. Cardona Montoya P, Uribe Vizcarra V, Ramírez Quirós JA, Duran Tabera JP, Gómez Meza D. Consecuencias de la encefalitis aguda infecciosa que determinan la discapacidad y mortalidad de los pacientes. 2024 Jan. <https://dx.doi.org/10.21840/siic/173839>
9. Javaid SF, Giebel C, Khan MA, Hashim MJ. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias: rising global burden and forecasted trends. 2021 May 27;10:425. <https://doi.org/10.12688/f1000research.507861>
10. Colombia, Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública de Varicela. Versión 06. [Internet] 2024. <https://doi.org/10.33610/BJUD3428>
11. Shah HA, Meiwald A, Perera C, Casabona G, Richmond P, Jamet N. Global Prevalence of Varicella-Associated Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infectious Diseases and Therapy*. 2024 Jan 19;13(1):79–103. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00899-7>
12. Prokopiv O v., Prykuda NM. Clinical characteristics of bacterial complications of chickenpox in children. *Likarska sprava*. 2019 Mar 26;(1–2):121–5. [https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2019\(18\)](https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2019(18))
13. Serra Valdés MA, Carlos J, Espinosa L, Luis J. Mielitis Transversa Aguda como complicación de la Varicela. Presentación de Caso Acute transverse myelitis as a complication of the Chickenpox. Case presentation [Internet]. Vol. 14, *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2015
14. Varicela [Internet]. 2022 Jan. Available from: <https://doi.org/10.33610/infoeventos.37>
15. Marco JJG, Garrido-Arroquia AV, López AF. Herpes zóster. Prevención, diagnóstico y tratamiento. FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2023 Aug;30(7):337–44. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2023.01.003>
16. Bastidas Jimenez ES, Rico Arellano KI, Hernández Quimbiulco CI, Iñiguez Betancourt KS, Rogel Lozano XA, Armijos Sarango AA, et al. *Dermatología en la Práctica Médica General* Vol. 12. Cuevas Editores; 2024. <http://doi.org/10.56470/978-9942-680-01-3>
17. Alvarez JC, Alvarez J, Ticono J, Medallo P, Miranda H, Ferrés M, et al. Varicella-Zoster Virus Meningitis and Encephalitis: An Understated Cause of Central Nervous System Infections. *Cureus*. 2020 Nov 20 <https://doi.org/10.7759/cureus.11583>
18. Tommasi C, Breuer J. The Biology of Varicella-Zoster Virus Replication in the Skin. *Viruses*. 2022 May 6;14(5):982. <https://doi.org/10.3390/v14050982>
19. Navarrete Cuadrado K, Vargas M, Salinas H, Ruiz Pérez O. Varicela Zoster 2020;15(1):95–107. <https://doi.org/10.18041/23900512/biociencias.1.6364>
20. Nakandakari MD, de La Rosa DN, Arias J. Varicela en un lactante. *Revista Médica Herediana*. 2018 Oct 16;29(3):201. <https://doi.org/10.20453/rmh.v29i3.3410>
21. Vázquez M, Cravioto P, Galván F, Guarneros D, Pastor VH. Varicela y herpes zóster: retos para la salud pública. *Salud Pública de México*. 2017 Oct 23;59(6, nov-dic):650. <https://doi.org/10.21149/7997>
22. Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*. 2014 Mar 10;12(3):197–210. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3215>
23. Chacón González C, Rivera Fumero S, González Chavarría A. Actualización del herpes zóster. *Revista Medica Sinergia*. 2020 Sep 1;5(9):e566. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i9.566>
24. García-González AI, Rosas-Carrasco O. Herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the elderly: Particularities in prevention, diagnosis, and treatment. *Gac Med Mex*. 2017;153(1):92–101.

25. Cairns DM, Itzhaki RF, Kaplan DL. Potential Involvement of Varicella Zoster Virus in Alzheimer's Disease via Reactivation of Quiescent Herpes Simplex Virus Type 1. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2022 Aug 2;88(3):1189–200. doi: 10.3233/JAD-220287.
26. Bergström P, Trybala E, Eriksson CE, Johansson M, Satir TM, Widéhn S, et al. Herpes Simplex Virus 1 and 2 Infections during Differentiation of Human Cortical Neurons. *Viruses*. 2021 Oct 14;13(10):2072. <https://doi.org/10.3390/v13102072>
27. Dayan RR, Peleg R. Herpes zoster – typical and atypical presentations. *Postgraduate Medicine*. 2017 Aug 18;129(6):567–71. DOI: 10.1080/00325481.2017.1335574
28. Latorre G, González-García N, García-Ull J, González-Oria C, Porta-Etessam J, Molina FJ, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neuralgia del trigémino: documento de consenso del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2023 Jun;38:S37–52. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.09.015>
29. Lancheros Pineda L, Bernal-Pacheco O. Manifestaciones neurológicas del herpes virus simple y varicela zóster. *Acta Neurológica Colombiana*. 2021 May 20;37(1 Supl 1):1–12. <https://doi.org/10.22379/24224022318>
30. Bruno F, Abondio P, Bruno R, Ceraudo L, Paparazzo E, Citrigno L, et al. Alzheimer's disease as a viral disease: Revisiting the infectious hypothesis. *Ageing Research Reviews*. 2023 Nov;91:102068. DOI: 10.1016/j.arr.2023.102068
31. Tzioras M, McGeachan RI, Durrant CS, Spires-Jones TL. Synaptic degeneration in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2023 Jan 13;19(1):19–38. DOI: 10.1038/s41582-022-00749-z
32. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. 2019 Oct;179(2):312–39. DOI: 10.1016/j.cell.2019.09.001
33. Tirado R, Pampin B, Gómez G, Dds L, Gómez V, Romero Tirado D. *Revista Medicina Legal de Costa Rica*; beta-amiloid precursor protein (β -app) and diffuse axonal damage after head injuries: a forensic point of view. 39(2):2022.
34. Vázquez FJ, Nàjera H. Importancia de la estructura y plegamiento en las proteínas: enfermedad, terapia y usos en biotecnológicos. *Revista de Educación en Ciencias e Ingeniería*; 2022
35. Víctor Calderón Salinas J, Gamboa Buen A de, Antonio Juárez Oropeza M, Bioquímica Farmacología Humana Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán ROCÍO SALCEDA SACANELLES S, Saldaña Balmori Y, Guadalupe Carvajal Aguilera K, et al. COMITÉ EDITORIAL EDITOR EN JEFE MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA EDITORES FUNDADORES SERGIO SÁNCHEZ-ARMÁSS ACUÑA MARTHA ANGÉLICA QUINTANAR ESCORZA [Internet]; 2016.
36. Jorge Antonio Martínez Díaz MC, María Elena Hernández Aguilar D. "Efecto del citalopram, nimesulida y resveratrol sobre la hiperfosforilación de la proteína TAU y la expresión de la proteína precursora de β amiloide, bajo acción del LPS en células C6". [Doctorado en Investigaciones Cerebrales]. Veracruz: Universidad Veracruzana Instituto de Investigaciones Cerebrales; 2021.
37. Abreu Rodrigues F, Oh H. PROTEÍNA TAU E AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS. *COGNITIONIS Scientific Journal*. 2021 Oct 10;4(2):1–11. DOI: <https://doi.org/10.38087/2595.8801.90>
38. Cantero JL, Atienza M, Sastre I, Bullido MJ. Human in vivo evidence of associations between herpes simplex virus and cerebral amyloid-beta load in normal aging. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2024 Apr 3;16(1):68. DOI: 10.1186/s13195-024-01437-4
39. Larson TA, Tokareva Y, Cole MM, Brenowitz EA. Inflammation Induced by Natural Neuronal Death and LPS Regulates Neural Progenitor Cell Proliferation in the Healthy Adult Brain. *eneuro*. 2020 Jul;7(4): DOI: 10.1523/ENEURO.0023-20.2020

40. Zhu L, Hu C, Mei Y, Zhu M, Ye T. Effect of varicella-zoster virus infection and antiviral treatment on the risk for dementia: A meta-analysis of observational studies. *Brain and Behavior*. 2024 Feb 5;14(2). <https://doi.org/10.1002/brb3.3407>
41. López-Gómez M, López-Ruz MAI, Jiménez-Alonso JF. Infarto cerebral por virus de la varicela-zóster en paciente con infección por el VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2003
42. Orta-Salazar E, Feria-Velasco AI, Díaz-Cintra S. Primary motor cortex alterations in Alzheimer disease: A study in the 3xTg-AD model. *Neurologia*. 2019 Sep 1;34(7):429–36. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.02.016>
43. Ma Gutiérrez Sánchez A, López Rojo M, Marín Andrés M, Guerrero Laleona C, Bustillo Alonso M. Nota clínica Importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de la encefalitis herpética [Internet]. Available from: www.pap.es
44. Vélez Álvarez, C., Betancurth Loaiza, D. P., Sánchez Palacio, N., & Jaramillo Ángel, C. P. (2024). Más allá de la prevención: explorando conocimientos actitudes y prácticas sobre el virus del papiloma humano en niñas de Colombia. *REVISTA NOVA*, 23(43). <https://doi.org/10.22490/24629448.8554>
45. Alfonso Vargas, N. C. (2024). Coinfecciones bacterianas en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19: una revisión narrativa de literatura. *REVISTA NOVA*, 23(43). <https://doi.org/10.22490/24629448.8557>
46. Rico, M. de lourdes., Hernández Ortega, Y., García Hernández, M. de L., & Ignacio Albino, M. (2023). Proposal for a model for the care of the sexual health of the young adult before HPV. *Revista Nova publicación científica En Ciencias biomédicas*, 21(41). <https://doi.org/10.22490/24629448.7533>
47. Linard M, Letenneur L, Garrigue I, Doize A, Dartigues J, Helmer C. Interaction between APOE4 and herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2020 Jan 8;16(1):200–8. DOI: 10.1002/alz.12008
48. Lefterov I, Fitz NF, Lu Y, Koldamova R. APOE ϵ 4 and risk of Alzheimer's disease – time to move forward. *Frontiers in Neuroscience*. 2023 May 19;17. DOI: 10.3389/fnins.2023.1195724
49. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*. 2018 Nov 2;10(11):609. DOI: 10.3390/v10110609
50. Napoleón GS, Parra MM, Víctor Antonio MC, Ana Silvia EJ, Gastón Eduardo EJ, Georgina PR. Herpes zoster y encefalitis: Reporte de un caso y revisión de la literatura Caso clínico Instituto Nacional de Pediatría. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*; 2013.
51. Levine KS, Leonard HL, Blauwendaat C, Iwaki H, Johnson N, Bandres-Ciga S, et al. Virus exposure and neurodegenerative disease risk across national biobanks. *Neuron*. 2023 Apr;111(7):1086-1093.e2. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.12.029>
52. Kennedy PG, Mogensen TH. Determinants of neurological syndromes caused by varicella zoster virus (VZV). *Journal of NeuroVirology*. 2020 Aug 3;26(4):482–95. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00857-w>
53. Alghamdi A, Koen E, Helmantel M, Rafie K, Dolga AM, van Munster BC, et al. The association between herpes zoster, antiherpetic therapies, and Alzheimer's Disease: A comprehensive systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2025;18(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ph18050722>