

Profilaxis del herpes zoster: vacuna antizoster

C. DE BARUTELL I FARINÓS

RESUMEN

El herpes zoster es una enfermedad muy prevalente, sobre todo en las personas de más de 60 años. Aunque las complicaciones graves son raras, la neuralgia postherpética (NPH) es muy frecuente, ocasionando dolor neuropático crónico muy intenso y de difícil solución.

El tratamiento habitual del herpes está bien establecido mediante el empleo de antivirales y analgésicos, pero ofrece poca protección sobre la aparición de NPH.

Se han intentado diferentes tratamientos para prevenir la aparición de NPH, tratamiento farmacológico del herpes, bloqueos nerviosos y manejo adecuado de los factores psicosociales, pero los resultados no han sido los esperados.

En 2005 se realizó un estudio con vacuna con virus atenuados de la misma cepa que los de la vacuna de la varicela aunque con una dosis 14 veces superior. Con ella se obtuvo un descenso importante tanto de la carga de enfermedad, como de la NPH y de la incidencia de herpes zoster. La vacuna es muy segura, con pocos efectos indeseables graves y algunos locales de carácter leve.

Fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) en 2006 con la indicación en personas inmunocompetentes de más de 60 años. En España está pendiente de comercialización, que parece será en el segundo semestre de 2010.

ABSTRACT

Herpes zoster is a common disease, especially in people over 60 years of age. Although serious complications are rare, postherpetic neuralgia (PHN) is very frequent, resulting in chronic neuropathic pain that is very intense and difficult to treat.

Antiviral medications and painkillers are the well-established standard forms of treatment for the herpes, but they confer little protection in preventing PHN.

Different treatments have been tried to protect against PHN, from the drugs used to treat the herpes, to nerve blocks and proper management of psychosocial factors, yet results have proved unsatisfactory.

A study in 2005 was carried out using an attenuated virus vaccine of the same strain as the varicella virus although the dose used was 14 times higher. A large reduction in the degree of severity as well as in the incidence of herpes zoster and PHN was achieved. The vaccine is very safe, with few serious undesirable side effects and just some mild local ones.

Approval for the vaccine was granted by the *Food and Drug Administration* (FDA) and the *European Medicines Agency* (EMA) in 2006 for immunocompetent persons over 60 years of age. It is awaiting marketing in Spain, though it seems that will be likely in the second half of 2010. Due to some barriers, in particular economic ones, it is necessary to well define priority groups of patients for vaccina-

Dirección para correspondencia:

Debido a algunas barreras, sobre todo económicas, es preciso definir bien los grupos de pacientes prioritarios para la vacunación, que son los mayores de 60 años con enfermedad crónica de base y polimedicados que pueden añadir riesgos adicionales a su estado y calidad de vida al contraer la infección herpética.

Palabras clave: Herpes zoster. Neuralgia postherpética. Tratamientos preventivos. Vacuna antizoster.

INTRODUCCIÓN

El herpes zoster (HZ) es un síndrome característico causado por la reactivación del virus varicela zoster (VVZ), que está persistente pero clínicamente latente en los ganglios de la raíz dorsal y ganglios de los nervios craneales desde la primoinfección de varicela en la infancia.

Esta enfermedad presenta una alta prevalencia, padeciéndola anualmente del 20-30% de individuos durante su vida, de los cuales más del 50% tienen una edad igual o superior a 80 años. Aunque son raras complicaciones serias o amenazadoras para la vida, la NPH es muy frecuente¹. Ambos HZ y NPH son muy frecuentes en los ancianos; parece ser debido a un descenso de la inmunidad celular por la senescencia. Igualmente, es alta la incidencia de HZ en individuos inmunodeprimidos como resultado de enfermedad o tratamiento. El HZ también puede aparecer en jóvenes y en sujetos sanos, pero es generalmente leve y las complicaciones son raras.

El tratamiento actual (habitual) del HZ con medicamentos antivirales y analgésicos consigue bastante buen control del dolor agudo y del *rash* dérmico, pero solamente ofrece protección parcial sobre la NPH. Aunque se emplean diferentes grupos de medicamentos en el tratamiento de la NPH (antidepresivos, antiepilépticos, analgésicos), el número necesario de tratamientos (NNT) está aproximadamente entre 2,5-5, siendo frecuentes los efectos indeseables²⁻⁴.

TRATAMIENTOS PREVENTIVOS

Dada la virtual imposibilidad de curación de la NPH una vez establecida y la dificultad de control sintomático del dolor, se han intentado múltiples trata-

tion, namely persons over 60 with chronic diseases taking multiple medication whose condition and quality of life are at added risk should they contract the herpetic virus infection. (DOLOR. 2010;25:69-72)

Corresponding author: Carlos de Barutell, barutell@clinicadeldolor.com

Key words: Herpes zoster. Postherpetic neuralgia. Preventive treatments. Herpes zoster vaccine.

mientos preventivos de la misma. La edad avanzada y la intensidad del dolor en la fase aguda son factores de mayor riesgo de presentación de NPH, por lo tanto, los ancianos, especialmente los que presentan un dolor muy intenso, deben ser tratados con antivirales que disminuyen el daño tisular originado por el virus. Sin embargo el efecto de los antivirales en la prevención de la NPH es limitado, debiéndose quizás al hecho de que el tejido nervioso está implicado con antelación a la aparición del *rash* eruptivo. El adecuado alivio del dolor agudo es una buena práctica médica y previene el desarrollo de la sensibilización del sistema nervioso. El empleo precoz de analgésicos en el HZ es razonable, aunque no hay estudios publicados sobre la eficacia de los analgésicos en la prevención de NPH.

Los factores psicosociales deben ser tenidos en cuenta en el tratamiento del HZ, ya que alteraciones afectivas o emocionales en la fase de dolor prodromico inicial son los más predictivos en la generación de NPH.

Los bloqueos del sistema nervioso simpático se han realizado en un intento de prevención de la NPH, pero los resultados son de dudosa efectividad.

VACUNA

La vacuna contra el HZ es una nueva posibilidad de reducción de la carga de enfermedad de HZ y NPH.

La población anciana crece y, por consiguiente, el número de sujetos susceptibles de padecer HZ y NPH también va en aumento. HZ y NPH son muy costosos, en términos de sufrimiento, pérdida de independencia y costos sanitarios. Un número significativo de ancianos con HZ requieren hospitalización.

La estrategia más efectiva de tratamiento de HZ y NPH es la prevención de la enfermedad por medio de la vacunación, sobre todo en los pacientes más vulnerables (sujetos mayores de 70 años).

Estudios previos habían sugerido que la disminución del VVZ, por la respuesta específica de las células que median en la respuesta inmune (CMI), explica el incremento de la frecuencia de HZ observada en los ancianos. Esto llevó a la idea de que la inmunización diseñada para aumentar VVZ - respuesta CMI específica podría reducir el riesgo de HZ.

La administración de la vacuna de la varicela a personas entre 50-80 años estimula la inmunidad celular y desencadena una respuesta de anticuerpos. Los tests cutáneos se hacen positivos en un alto porcentaje de pacientes (85-92%), indicando la estimulación de la inmunidad que se mantiene a los 4 años⁵.

Otros estudios comprobaron buena respuesta en individuos sanos a tres dosis diferentes de vacuna, pero sin proporcionalidad a la dosis empleada⁶, y la respuesta inmunológica positiva en la revacunación a los 5 años de la vacunación⁷.

El ensayo clínico *Shingles Prevention Study*⁸ analizó la eficacia de la vacuna Oka/Merck, que contiene virus vivos atenuados de la misma cepa (Oka) que las vacunas frente a la varicela, pero en cantidad muy superior (al menos 19.400 unidades formadoras de placas por dosis [UFP], que equivalen a una 14 veces la dosis de la vacuna de la varicela). Se trata de un ensayo doble ciego con 0,5 ml de vacuna por vía subcutánea frente a placebo. Se reclutaron 38.000 sujetos mayores de 59 años, de EE.UU., que habían pasado la varicela o que llevaban más de 30 años residiendo en el país, con lo que se consideraba que habían tenido contacto con el virus. Los objetivos primarios del estudio eran valorar la disminución de la carga de enfermedad por HZ y la disminución de aparición de NPH. Objetivo secundario fue la disminución de la incidencia de HZ.

Los criterios de inclusión y exclusión, valoración del dolor y análisis de efectos indeseables y seguridad no vienen al caso en esta exposición, remitiendo a los interesados al estudio.

Los resultados han sido los siguientes:

- Descenso de la carga de enfermedad del 61,1% (IC 95%: 51,1-69%).
- Disminución de la NPH de 65,5% (IC 95%: 47,5-79,2%).

Tabla 1. Contraindicaciones de la vacuna

-
- Antecedentes de reacción anafiláctica a alguno de sus componentes
 - Inmunodeficiencia primaria o adquirida, incluyendo leucemias y linfomas
 - Infección por VIH
 - Tratamiento inmunosupresor, incluyendo corticosteroides a dosis elevadas
 - Tuberculosis activa no tratada
-

- La incidencia de HZ en el grupo placebo fue de 11,2 casos/1.000 personas/año, y en el grupo de vacunados de 5,42 ($p > 0,001$), con una eficacia vacunal del 51,3% (IC 95%: 44-58%).

En general, la vacuna fue bien tolerada, siendo los efectos adversos sistémicos y graves muy poco frecuentes, y similares en ambos grupos (vacunados y placebo).

Los efectos indeseables locales (eritema, tumefacción, calor local, dolor, prurito) fueron más frecuentes en el grupo que recibió la vacuna, y fueron de carácter leve. Se describieron también algunos casos de fiebre, cefalea, infección respiratoria, diarrea, as-tenia y rinitis.

Las contraindicaciones de la vacuna están en la tabla 1.

La duración de la protección tras la vacunación no se conoce por el momento, pero es superior a 4 años, según los datos de seguimiento máximo del estudio, no habiéndose establecido tampoco por el momento la necesidad de revacunación.

Igualmente, es necesario esclarecer la eficacia de la vacuna en pacientes de alto riesgo (personas de edad muy avanzada mayores de 80 años), pacientes con inmunosupresión leve (diabetes, pacientes en tratamiento con corticosteroides a dosis bajas, en tratamiento con inmunomoduladores), pacientes que van a sufrir inmunodepresión (VIH inicial, pacientes en espera de trasplantes, pacientes en programa de quimioterapia) y pacientes con inmunosupresión grave^{9,10}.

La vacuna fue aprobada por la FDA en 2006, estando recomendada la administración a personas inmunocompetentes mayores de 60 años. En fecha de 19 de marzo de 2006 fue evaluada por la EMEA, por procedimiento centralizado, siendo aprobada por la Unión Europea el 19 de mayo de dicho año, con las mismas indicaciones que las aprobadas por la FDA.

Tabla 2. Grupos prioritarios para la vacunación

- Diabéticos
- Enfermos con EPOC avanzada en tratamiento con corticosteroides inhalados
- Asma bronquial
- Pacientes inmunocompetentes en los que está previsto un periodo de inmunosupresión planeada o posible (sujetos en espera de trasplante, de tratamiento con quimioterapia o de terapia inmunosupresora, pacientes con altas dosis de corticosteroides orales)
- Pacientes con depresión mayor

A pesar de su aprobación e indicaciones, el *Center for Disease Control and Prevention* de EE.UU., a través del *National Immunization Survey*, en un informe de junio de 2008, señala la escasa cobertura de la vacunación antizoster, solamente el 1,9% de los mayores de 60 años¹¹. Quizás sea debido a la existencia de barreras como el precio excesivo (150 \$ US/dosis), almacenamiento, y disponibilidad de la vacuna.

En España no está todavía comercializada, aunque toda la documentación está presentada en el Ministerio de Sanidad en espera de resolución. El estudio de evaluación económica adaptado a España obtuvo resultados que indican que la vacunación de personas de más de 60 años sería eficiente¹².

Serían grupos prioritarios para la vacunación aquellos con enfermedad crónica de base y tratamientos con polifarmacia. Además del riesgo del HZ y sus complicaciones, estos pacientes pueden verse afectados de riesgos adicionales, ya que se puede agravar su enfermedad de base o interaccionar con sus tratamientos crónicos, representando un mayor riesgo para su salud y calidad de vida.

Estos grupos prioritarios para la vacunación están en la tabla 2.

PERSPECTIVAS

La vacuna contra el HZ proporciona a los médicos un medio efectivo para reducir el riesgo de los pacientes a desarrollar HZ y sus posibles complicaciones. No hay especial inquietud por los aspectos de seguridad de la vacuna. Las barreras para su uso^{13,14}, sobre todo en lo concerniente al precio, hacen que continúen desarrollándose indicaciones para su utilización prioritaria en poblaciones de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Guerra M, Infante J, Pascual J, et al. Complicaciones neurológicas del herpes zoster. *Neurología*. 2001;16(3):112-7.
2. Thyregod HG, Rowbotham MC, Peters M, et al. Natural history of pain following herpes zoster. *Pain*. 2007;128(1-2):148-56.
3. Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: a review of the effects of vaccination. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21(3):236-43.
4. Sampathkumar P, Grage LA, Martin DP. Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(3):274-80.
5. Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, et al. Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. *J Inf Dis*. 2003;188:1336-44.
6. Berger R, Trannoy E, Holländer G, et al. A dose-response study of a live attenuated varicella-zoster virus (Oka Strain) vaccine administered to adults 55 years of age and older. *J Inf Dis*. 1998;178 Suppl 1:99-103.
7. Takahashi M, Okada S, Miyagawa H, et al. Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay. *Vaccine*. 2003;21:3845-53.
8. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;252:2271-84.
9. Creed R, Satvaprakash A, Ravanfar P. Varicella zoster vaccines. *Dermatol Ther*. 2009;22(2):143-9.
10. Gnann JW Jr. Vaccination to prevent herpes zoster in older adults. *J Pain*. 2008;9 (1 Suppl 1):31-6.
11. Lu J, Euler GL, Jumaan AO, et al. Herpes zoster vaccination among adults aged 60 years or older in the United States 2007: uptake of the first new vaccine to target seniors. *Vaccine*. 2009;27(6):882-7.
12. González A, Oyagüez I, Largeron N. Evaluación económica de la vacuna frente a herpes zoster en España. Valencia 2007. <http://www.svmfyc.org/Grupos/Publicaciones/VIIIVacunasAP/AngelGil.pdf>.
13. Komara FA. Herpes zoster vaccination: benefits and barriers. *J Am Osteopath Assoc*. 2009;109(6 Suppl 2):22-4.
14. High KP. Overcoming barriers to adult immunization. *J Am Osteopath Assoc*. 2009;109(6 Suppl 2):25-8.