

Vacunas frente a Herpes Zóster

CARLOS DE BARUTELL

RESUMEN

El virus de la varicela zóster (VZV) causa dos enfermedades comunes: la varicela debido a la infección primaria y el herpes zóster, debido a la reactivación del virus. Ambos suponen una carga sanitaria económica sustancial. En la década de 1970 se desarrolló en Japón una vacuna viva atenuada contra la varicela, basada en la cepa Oka (vOka). Segura y efectiva, la vOka ha reducido notablemente la incidencia de varicela en los países que la han implementado y logrado una alta cobertura de la vacuna universal infantil. El tratamiento del herpes zóster (HZ) con medicamentos antivirales y analgésicos consigue buen control del dolor y del rash dérmico, pero solamente ofrecen protección parcial sobre la neuralgia postherpética (NPH). Se han intentado diferentes tratamientos preventivos de la NPH con dudosa efectividad. La vacuna contra el HZ es una nueva posibilidad de reducción de la carga de enfermedad en HZ y NPH. Zostavax[®], vacuna viva concentrada y atenuada, aprobada en 2006, se ha introducido en varios países para personas inmunocompetentes mayores. Redujo a la mitad la incidencia del zóster y redujo la NPH en dos tercios. Está contraindicada en persona inmunodeprimidas y otras limitaciones son la falta de protección de por vida y una menor eficacia. Diferentes estudios han demostrado que la vacuna Zostavax[®] es costo-efectiva, siendo el mayor beneficio en la reducción de la morbilidad asociada a NPH. Shingrix es una vacuna de reciente desarrollo de subunidad recombinante HZ/su indicada en la prevención del HZ en adultos mayores de 50 años aprobada a finales de 2016 por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento. Presenta mayor eficacia que Zostavax contra HZ y NPH, se puede administrar a paciente inmunodeprimidos ya que no es una vacuna viva y es también efectiva en los grupos de pacientes de mayor edad. Los estudios de coste-efectividad demuestran que es más rentable que la vacuna viva atenuada en todos los grupos de edad estudiados.

Palabras clave: Herpes zóster. Neuralgia postherpética. Tratamientos preventivos de NPH. Vacuna virus varicela-zóster atenuado. Zostavax. Vacuna de subunidad recombinante HZ/su Shingrix. Ventajas sobre Zostavax en eficacia, pacientes inmunodeprimidos y grupos de mayor edad. Coste efectividad superior.

ABSTRACT

The varicella zoster virus (VZV) causes two common illnesses: chickenpox due to primary infection and herpes zoster due to reactivation of the virus. Both pose a substantial economic health burden. In the 1970s, a live attenuated chickenpox vaccine was developed in Japan, based on the Oka (vOka) strain. Safely and effectively, vOka has notably reduced the incidence of chickenpox in countries that have implemented it and has achieved a high coverage from universal childhood vaccine. Herpes zoster (HZ) treatment with antiviral and analgesic medications achieves good pain and skin rash control, but it only offers partial protection against postherpetic neuralgia (PHN). Different preventive treatments for PHN have been tried with doubtful effectiveness. The HZ vaccine is a new possibility to reduce the burden of disease in HZ and NPH. Zostavax[®], live attenuated concentrated vaccine, approved in 2006, has been introduced in several countries for older immunocompetent people. It halved the incidence of zoster and reduced PHN by two-thirds. It is contraindicated in immunosuppressed people and other limitations are the lack of protection for life and lower efficacy. Different studies have shown that the Zostavax[®] vaccine is cost-effective, with the greatest benefit in reducing the morbidity associated with PHN. Shingrix is a recently developed recombinant HZ/su subunit vaccine indicated for the prevention of HZ in adults over 50 years of age, it was approved by the FDA and the European Medicines Agency at the end of 2016. It has greater efficacy than Zostavax against HZ and NPH as it can be administered to immunosuppressed patients since it is not a live vaccine, and it is also effective in older patient groups. Cost-effectiveness research shows that it is more profitable than the live attenuated vaccine in all the studied age groups. (DOLOR. 2020;35:183-7)

Key words: Herpes zoster. Postherpetic neuralgia. NPH preventive treatments. Attenuated varicella-zoster virus vaccine. Zostavax. Recombinant subunit vaccine HZ/su Shingrix. Advantages over Zostavax in efficacy, immunosuppressed patients and older age groups. Superior cost effectiveness.

Corresponding author: Carlos de Barutell, E-mail: cdebarutell@telefonica.net; cbarutell@gmail.com

Grupo Quirónsalud
Hospital El Pilar
Clínica del Dolor
Barcelona

Dirección para correspondencia:

Carlos de Barutell
E-mail: cdebarutell@telefonica.net; cbarutell@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El herpes zóster (HZ) es un síndrome característico causado por la reactivación del virus varicela-zóster, 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 al 30% de individuos durante su vida, de los cuales más del 50% de ellos tienen una edad igual o superior a 80 años. Aunque son raras las complicaciones serias o amenazadoras para la vida, la neuralgia postherpética (NPH) es muy frecuente¹. Ambos, HZ y NPH, son muy frecuentes en los ancianos, parece ser que 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 de pacientes que es necesario tratar está aproximadamente entre 2,5 y 5, siendo frecuentes los efectos indeseables^{2,3}.

TRATAMIENTOS PREVENTIVOS

Dada la virtual imposibilidad de curación de la NPH una vez establecida y la dificultad del control sintomático del dolor, se han intentado múltiples tratamientos preventivos de esta. 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

buen 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.

VACUNAS CONTRA EL HERPES ZÓSTER

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. El HZ y la 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).

Vacuna virus varicela-zóster atenuado (VVZa) Zostavax®

El Zostavax® fue la primera vacuna contra HZ. Está compuesta por la misma cepa vacunal de la varicela, la cepa Oka, aunque con una carga viral de 19.400 unidades formadoras de placas (UFP), frente a las 1.350 UFP de la vacuna de la varicela, equivalentes a unas 14 veces la dosis de la vacuna de la varicela⁴. Tiene que mantenerse refrigerada hasta el momento de su administración, que debe hacerse mediante inyección subcutánea de 0,65 ml en la región deltoidea.

Su mecanismo de acción principal es inducir un refuerzo de la respuesta inmunitaria celular, en especial los linfocitos T frente al virus VVZ, para evitar su reactivación.

Según el estudio de Oxman, et al.⁴ y otros de respuesta inmunológica a la vacunación con virus va-

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

ricela zóster (cepa Oka) atenuados⁵⁻⁷, parece que los individuos sanos de edad superior a los 59 años desarrollan buena respuesta inmunológica a la vacunación o revacunación. La eficacia clínica de la vacuna ha mostrado los siguientes resultados⁴:

- Descenso de la carga de enfermedad del 61,1% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 51,1-69%).
- Disminución de la incidencia de NPH en un 66,5% (IC 95%: 47,5-79,2).
- La incidencia de HZ fue significativamente menor en el grupo de vacunados que en el de placebo, con una eficacia vacunal global del 51%.

La vacuna es bien tolerada y son muy poco frecuentes los eventos sistémicos graves y similares en ambos grupos de vacunados y placebo. Los efectos indeseables locales fueron más frecuentes en el grupo que recibió la vacuna: eritema, tumefacción, calor local, dolor y prurito. En algunos casos cefalea, fiebre, infección respiratoria, diarrea, astenia y rinitis.

Las contraindicaciones de la vacuna están en la tabla 1.

La duración de la protección tras la vacunación no está muy bien establecida, aunque se han demostrado al menos cuatro años. Se piensa que no será necesaria una revacunación⁸.

También hay que determinar la eficacia de la vacuna en pacientes de mayor riesgo, en personas de edad muy avanzada (mayores de 80 años) y pacientes con inmunosupresión de distinto origen y grado (inmunomoduladores, virus de la inmunodeficiencia humana, pretrasplante, quimioterapia programada), aunque ya existen publicaciones que han demostrado seguridad y eficacia en este tipo de pacientes con determinado inmunocompromiso.

La vacuna fue aprobada en EE.UU. por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el año 2006. El *Advisory Committee on Immunization Practices* recomen-

dó la administración de la vacuna a los mayores de 60 años⁹. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó en 2007 la vacuna inicialmente a partir de los 60 años, pero posteriormente ha aprobado su administración para los mayores de 50 años^{10,11}.

Se recomienda la vacunación en relación con la edad en adultos a partir de los 60 años. Respecto a la patología de base, está indicada en pacientes con diabetes (tipo I o II), pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada en tratamiento con corticosteroides inhalados, pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática, personas inmunocompetentes en los que está previsto un periodo de inmunosupresión programada o posible en un futuro (pacientes en espera de trasplante, pacientes que van a recibir quimioterapia o terapia inmunosupresora, como altas dosis de corticosteroides, por cáncer, artritis reumatoidea, lupus u otras enfermedades autoinmunes).

En un segundo nivel de prioridad sería recomendable la vacunación en pacientes con enfermedad crónica no incluidos en los grupos anteriores, en algunos tipos de cirugía mayor programada (antes de la intervención) y en depresión mayor.

Varios estudios de diferentes países han demostrado que el HZ y sus complicaciones constituyen una pesada carga económica en los sistemas de salud¹². La mayoría de estudios de Norteamérica y Europa concluyen que la vacuna del HZ es costo-efectiva, asumiendo que la protección durará un promedio de 10 años después de la vacunación; el mayor costo-beneficio es la reducción de morbilidad asociada con la NPH, antes que el HZ¹³⁻¹⁷.

VACUNA HZ/SU: SHINGRIX®

Shingrix® es una vacuna de reciente desarrollo. Es una vacuna de subunidad recombinante, HZ/su (Shingrix®) que está indicada para la prevención del HZ en adultos de 50 años y mayores. Se aprobó a finales de 2016 por la FDA, la EMA, Health Canadá, Japón y Australia para la prevención del HZ y por la EMA y Australia para la prevención de la NPH.

La HZ/su consiste en 50 µg de antígeno VZV recombinante (glucoproteína E) que dirige la respuesta inmunitaria al virus en sí, combinado con el sistema adyuvante AS01B para estimular la inmunidad de las células T a las proteínas recombinantes¹⁸. Se administra mediante dos inyecciones intramusculares con dos meses de diferencia.

En los ensayos clínicos controlados en fase III en adultos ≤ 50 años (ZOE-50)¹⁹ y ≤ 70 años (ZOE-70)²⁰, dos dosis de HZ/su redujo significativamente el riesgo de HZ y NPH, siendo la eficacia de la vacuna contra zóster del 97,2% (IC 95%: 93,7-99,0%) para adultos de edad ≤ 50 años y del 89,8% (IC 95%: 84,2-93,7%) para las personas ≤ 70 años.

Las reacciones sistémicas fueron más frecuentes con esta vacuna que con Zostavax® (66,1¹⁹ vs. 24,7%)⁴, pero estos efectos indeseables fueron transitorios y alrededor del 95% de participantes que recibieron HZ/su en los dos ensayos recibieron dosis de ambas vacunas. Aproximadamente el 9,5%¹⁹ de los sujetos tenían dolor e hinchazón o enrojecimiento en el lugar de inyección, intenso pero transitorio (1-2 días) y efectos secundarios sistémicos más comunes fueron mialgia, fatiga y dolor de cabeza²¹. La eficacia en la prevención de complicaciones postherpéticas distintas de la NPH como el HZ diseminado, enfermedad oftálmica, neurológica o visceral, vasculitis secundaria o accidente vascular encefálico fue del 93,7% siendo similar la tasa en el grupo de vacunados y en el de placebo²². Efectos secundarios graves, enfermedades inmunomediadas y muertes durante todo el periodo de estudio se informaron por igual entre los grupos vacunados y placebo en ambos ensayos ZOE^{18,19}.

El cumplimiento de ambas dosis de vacuna fue alto (95%)¹⁸. La nueva vacuna de subunidad ofrece algunas ventajas a la vacuna Zostavax® actualmente comercializada.

En primer lugar, el índice de eficacia de HZ/su contra zóster es mayor (91²⁰ vs. 51,3%)²¹.

En segundo lugar, en teoría el HZ/su tiene un mayor potencial de uso en pacientes inmunodeprimidos, ya que no es una vacuna viva, por lo que no presenta riesgos de desencadenar enfermedades similares a la varicela o al zóster¹, habiéndose mostrado prometedor en los ensayos de fase I/II en pacientes gravemente inmunoderprimidos¹⁸.

Y en tercer lugar, la vacuna HZ/su es igualmente efectiva entre los grupos de mayor edad (89,1% de eficacia entre los ≤ 80 años²⁰ en comparación con el 37,6%²¹ entre los ≤ 70 años para Zostavax®).

Los estudios de coste-efectividad demuestran que la vacuna HZ/su fue más rentable que la vacuna viva atenuada en todos los grupos de edad estudiados^{23,24}.

En España se ha realizado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud, para la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias por encargo del Ministerio de

Sanidad, un estudio que concluye que es coste-efectivo vacunar con Shingrix® a los mayores de 65 años y la inclusión de dicha vacuna en el calendario vacunal supondría un coste anual de 37-39 millones de euros al año al Sistema Nacional de Salud²⁵.

CONCLUSIONES

Las vacunas más nuevas son muy prometedoras, aunque hay una serie de preguntas sin resolver relacionadas con la vacuna HZ/su.

La comparación directa de las dos vacunas en relación con la investigación existente es difícil debido a la diferencia en los diseños de los estudios y las poblaciones. Por ello se están llevando a cabo ensayos:

- Para comparar la inmunogenicidad y la seguridad de estas vacunas en adultos mayores inmunocompetentes.
- Para evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna 10 años después de la vacunación, así como después de una dosis de refuerzo.
- Valorar eficacia y seguridad de un refuerzo HZ/su para los que recibieron vacuna viva Zostavax®.
- Evaluar impacto de la HZ/su sobre la calidad de vida.
- Eficacia de la vacuna cuando se administra conjuntamente con otras vacunas.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Barutell C, Montero J. Neuralgia postherpética. En: Documento de Consenso sobre prevención del herpes zóster y neuralgia postherpética. Asociación de Microbiología y Salud (AMYS). Leioa Bizkaia; 2014. pp. 13-15.
2. Huff JC, Bean B, Balfour HH, Laskin OL, Connor JD, Corey L, et al. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med.* 1988;85(Suppl 2A):84-9.
3. Wassilew SW, Wutzler P; Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antiviral Res.* 2003;59(1):49-56.
4. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al.; Shingles Prevention study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352:2271-84.
5. Berger R, Trannoy E, Holländer G, Bailleux F, Rudin C, Creusvaux H. 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):S99-S103.
6. Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, Barber D, Hayward AR, Chan CY, 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.

7. Takahashi M, Okada S, Miyagawa H, Amo K, Yoshikawa K, Asada 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. Kanbayashi Y, Hosokawa T. Vaccination against and treatment of acute herpes zoster for prevention of post-herpetic neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:371.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Herpes Zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2008;57(RR-5):1-40.
10. Zostavax®: Product information as approved by the CHMP on 13 december 2012 [Internet]. European Medicines Agency [fecha de consulta: 16 de octubre de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf
11. Kerzner B, Murray AV, Cheng E, Ifle R, Harvey PR, Tomlinson M, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of Zostavax and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1499-507.
12. Reddy KP. Herpes zoster vaccine: time for a boost? *J Gen Intern Med*. 2017;32(2):145-7.
13. Kawai K, Preaud E, Baron-Papillon F, LARGERON N, Acosta CJ. Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia: a critical review. *Vaccine*. 2014;32(15):1645-53.
14. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):900-9.
15. Le P, Rothberg MB. Determining the optimal vaccination schedule for herpes zoster: a cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med*. 2017;32(2):159-67.
16. Le P, Rothberg MB. Cost-effectiveness of herpes zoster vaccine for persons aged 50 years. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):489-97.
17. López-Belmonte JL, Cisterna R, Gil de Miguel, Guilmet C, Bianic F, Uhart M. The use of Zostavax in Spain: the economic case for vaccination of individuals aged 50 years and older. *J Med Econ*. 2016;19(6):576-86.
18. Cunningham AL, Heineman T. Vaccine profile of herpes zoster (HZ/su) subunit vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(7):661-70.
19. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087-96.
20. Cunningham AL, Lalk H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1010-32.
21. James SF, Chahine EB, Sucher AJ, Hanna C. Shingrix: The new adjuvanted recombinant herpes zoster vaccine. *Ann Pharmacother*. 2018;52(7):673-80.
22. Kovac M, Lal H, Cunningham AL, Levin MJ, Johnson RW, Campora L, et al. Complications of herpes zoster in immunocompetent older adults: Incidence in vaccine and placebo groups in two large phase 3 trials. *Vaccine*. 2018;36:1537-47.
23. Le P, Rothberg MB. Cost-effectiveness of the adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *JAMA Intern Med*. 2018;178:248-58.
24. Carpenter CF, Aljasssem A, Stassinopoulos J, Pisacreta G, Hutton D. A Cost-effectiveness Analysis of an Adjuvanted Subunit Vaccine for the Prevention of Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019;6(7):ofz219.
25. La vacunación frente a Zoster con Shingrix sería eficiente y supondría un impacto de 39 millones al SNS [Internet]. *Diariofarma.com*; 03/12/2019. Disponible en: <https://www.diariofarma.com/2019/12/03/la-vacunacion-frente-a-zoster-con-shingrix-seria-eficiente-y-supondria-un-impacto-de-39-millones-al-sns>