



Vacuna inactivada en front Herpes Zòster. Debat: Hi caben més vacunes al calendari?

Primera parte: HZ: Epidemiología y Clínica

Ana Pilar Javierre Miranda

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. CS Goya. Madrid. (SERMAS)
Miembro del grupo de Prevención de enfermedades infecciosas de semFYC-PAPPS vacunas

- Sin conflicto de intereses.

Herpes Zóster



- Etiología: Virus Varicela Zoster (VVZ) de la familia Herpesviridae.
- Reservorio: humano
- HZ es la manifestación local de la **reactivación del VVZ** que tras la primoinfección (varicela) permanece latente en los **ganglios sensitivos** de la médula espinal o de los pares craneales.
- La reactivación suele ocurrir tras décadas de la primoinfección.
- **Inmunosenescencia** y declive inmunidad celular en los mayores

Herpes Zóster



- Tras la reactivación, se replica en neuronas desprendiendo **viriones que son conducidos por el nervio hasta el dermatoma inervado** por dicho ganglio sensitivo.
- Modo de transmisión: sólo se puede transmitir el VVZ por **contacto directo** del líquido contenido en las vesículas y causaría varicela en la persona susceptible.
- Periodo de transmisibilidad: mientras haya **lesiones activas**, vesículas, 7-10 días.

¿Por qué hablar de HZ?

- **Más del 90% de la población** se ha infectado con VVZ y podría desarrollar HZ.
- Se estima un **riesgo de HZ del 30%** a lo largo de la vida (**1 de cada 3 personas**), alcanzando el **50% en personas de más de 85 años**.
- La **población vacunada frente a VVZ** en la infancia también es **susceptible** para HZ, pero se ha visto una **reducción de reactivación del 69%** en menores de 10 años vacunados con pauta completa (2 dosis).
- Los niños vacunados frente a varicela tienen menor riesgo de HZ que tras la infección natural.
- La reactivación de la cepa de la vacuna VVZ es menor en comparación con el VVZ salvaje.

¿Por qué hablar de HZ?



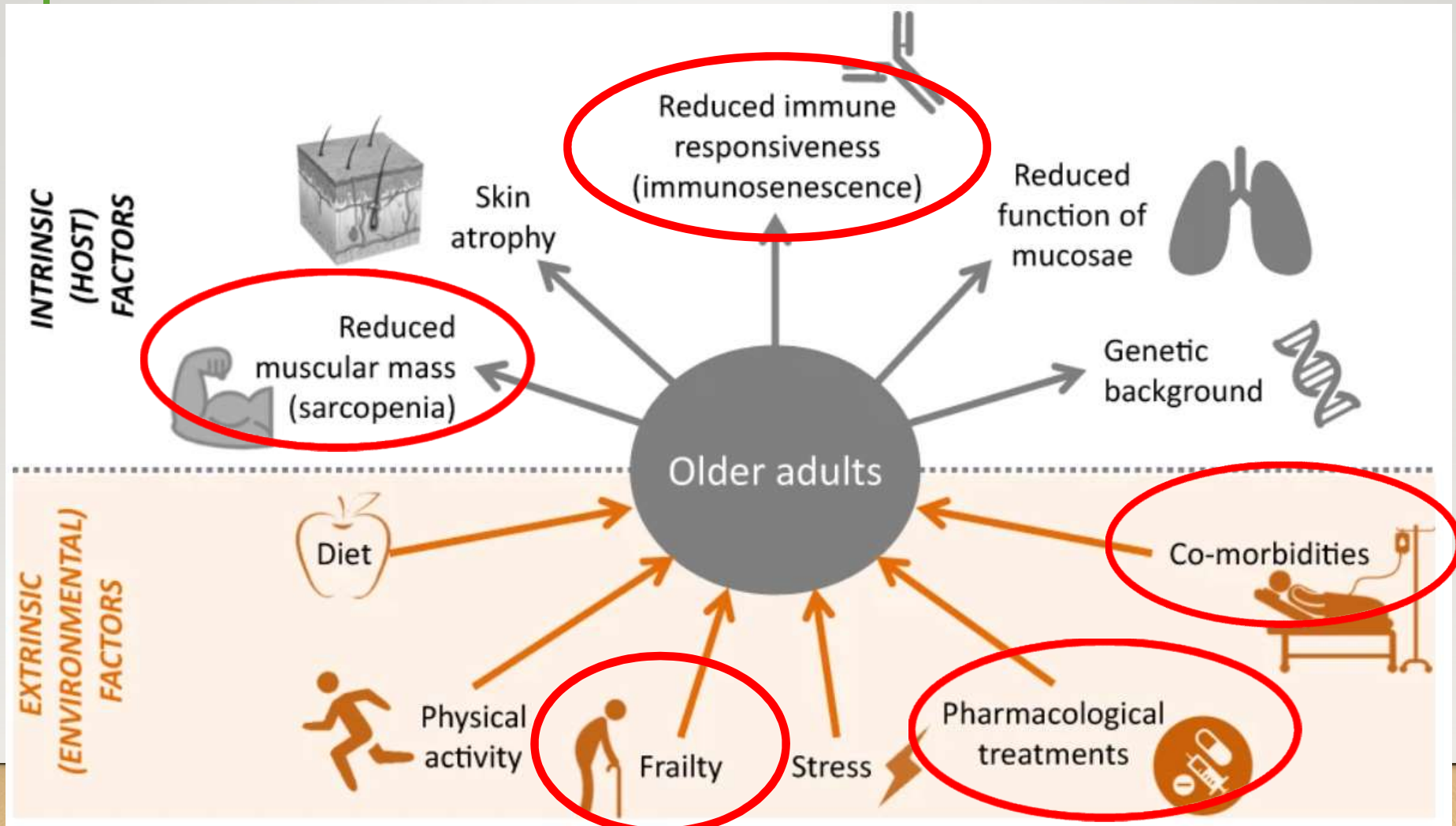
- Incidencia anual HZ en población general: 2 – 4,6 cada 1000 habitantes, aumentando a 7 cada 1000 en mayores de 65 años.
- Más frecuente **en mujeres**, en todos los grupos de edad.
- Menor frecuencia en raza negra (50%). No se ha identificado la causa.
- La mayor parte de los casos (97%) se diagnostican y tratan en **Atención Primaria** tanto en la fase aguda como en las complicaciones (NPH)
- Son pacientes mayores con comorbilidades crónicas y conlleva aumento de la frecuentación y la polimedicación.
- La tasa de ingresos por complicaciones es de 3 por 100.000 habitantes/año.
- A pesar de tasas de hospitalización y de mortalidad bajas, supone alto gasto sanitario tanto en costes directos como en indirectos.

¿Por qué hablar de HZ?



- Factores de riesgo: **Deterioro de la inmunidad celular**
 - edad > a 50 años
 - infección por VIH (15 veces más)
 - enfermedades autoinmunes, neoplasias oncohematológicas, trasplante médula ósea, trasplante de órgano sólido, fármacos inmunosupresores
 - patologías crónicas: DM, EPOC, Asma, Insuficiencia renal.
 - estrés físico y emocional

Inmunosenescencia: fenómeno multifactorial



Incidenia HZ según grupos de población

POBLACIÓN	INCIDENCIA
Población general inmunocompetente	
Población general	3-5 casos/1.000 personas-año
Población ≥ 65 años	≥7,13 casos/1.000 personas-año
Población con condiciones de riesgo	
Receptores de TPH autólogo	160 casos/1.000 personas-año (2-10 meses tras trasplante) ¹¹³ 210 casos/1.000 personas-año (5 años tras trasplante) ¹⁰⁶
Receptores de TOS	27-55 casos/1.000 personas-año
VIH	29,4 casos/1.000 personas-año ¹¹⁴
Anti-JAK	10 - 110 casos/1.000 personas-año
Hemopatías malignas	31 casos/1.000 personas-año
Tumores sólidos	22-28 casos/1.000 personas-año

Vigilancia de la Enfermedad

OBJETIVOS:

- **Evaluar el impacto de las políticas de vacunación** de varicela en la incidencia, gravedad y mortalidad asociada al herpes zóster.
- Identificar y caracterizar cambios en el **patrón epidemiológico** de presentación de la enfermedad.

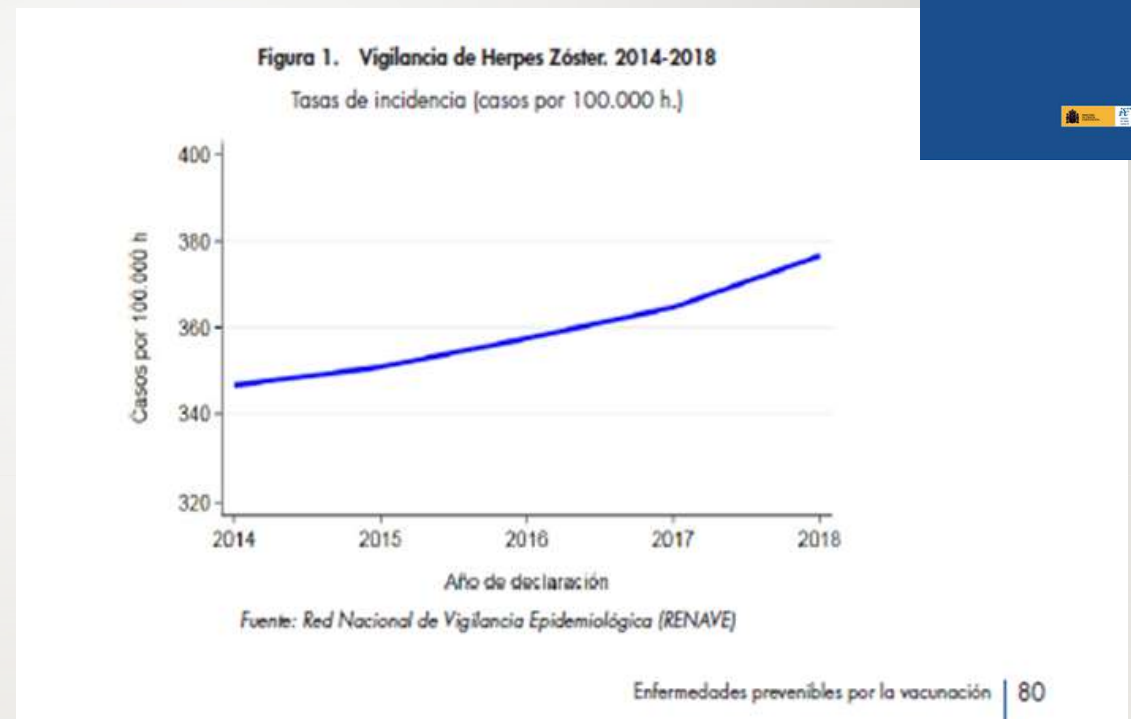
DEFINICIÓN DE CASO

- **Criterio clínico:** Persona que cumple al menos una de las siguientes definiciones:
 - Inicio agudo de erupción cutánea maculo-papulo-vesicular unilateral localizada, que afecta al menos a un dermatoma.
 - Inicio agudo de erupción maculo-papulo-vesicular diseminada a lo largo de un dermatoma con o sin dolor en la zona afectada.
- **Criterio de laboratorio:** Al menos uno de los siguientes:
 - Aislamiento del virus varicela-zóster de muestra clínica (líquido vesicular) en cultivos de líneas celulares.
 - Detección de ácido nucleico del VVZ en una muestra clínica (PCR).
 - Detección de antígeno viral por Inmunofluorescencia directa (IFD), utilizando anticuerpos monoclonales específicos.

CLASIFICACIÓN DE LOS CASOS

- **Caso probable:** caso que cumple el criterio **clínico**. **Caso confirmado:** caso que cumple los criterios **clínico y de laboratorio**.

- La vigilancia del HZ se incluyó en la RENAVE en el año **2007** con la notificación anual de casos agregados por grupo de edad, sexo y antecedente de vacunación frente a varicela.
- Desde el año **2014** las CCAA han empezado a notificar los casos de HZ de forma individualizada.
- La TI media de HZ ha aumentado ligeramente pasando de 346,4 en 2014 a **376,6 en 2018**.



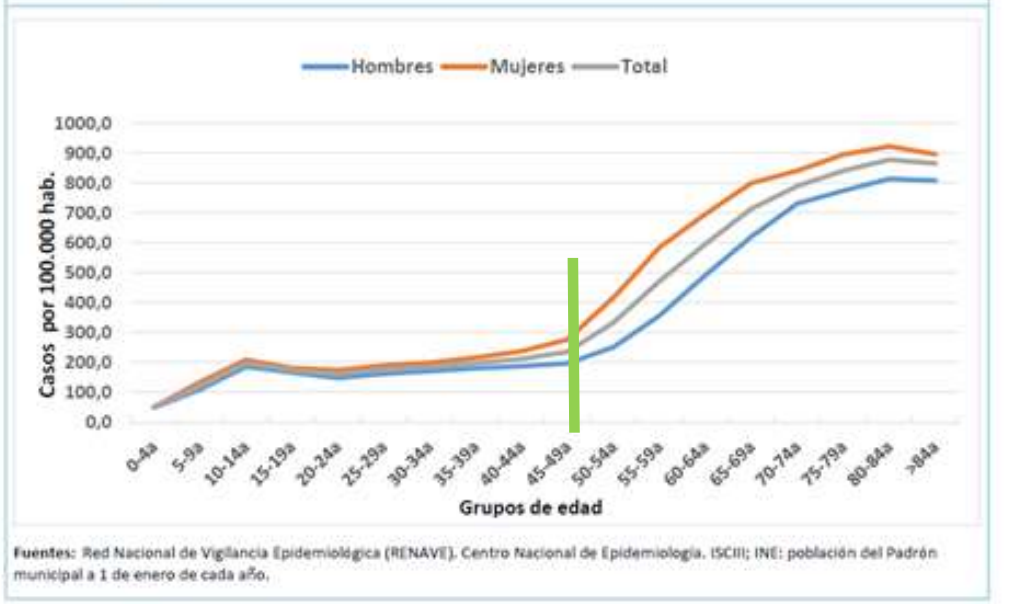
Ana Pilar Javierre Miranda

Tabla 1
Casos, incidencia, hospitalizaciones, tasa de hospitalización, defunciones y tasa de defunción por Herpes Zóster.

Año	Casos ^(*)	Incidencia por 100.000 habitantes ^(*)	Hospitalizaciones Dp-D14 ^(**)	Hospitalizaciones por 100.000 habitantes	Defunciones	Tasa mortalidad por millón habitantes
1998	-	-	2.239	5,58	-	-
1999	-	-	2.100	5,21	14	0,35
2000	-	-	2.322	5,74	12	0,30
2001	-	-	2.469	6,07	18	0,44
2002	-	-	2.439	5,94	13	0,31
2003	-	-	2.663	6,37	15	0,36
2004	-	-	2.756	6,48	16	0,37
2005	-	-	2.731	6,31	15	0,34
2006	-	-	2.728	6,20	23	0,52
2007	-	-	3.015	6,73	19	0,42
2008	-	-	3.045	6,67	17	0,37
2009	-	-	2.945	6,37	26	0,56
2010	-	-	3.017	6,49	16	0,34
2011	-	-	3.044	6,52	14	0,30
2012	-	-	3.296	7,04	28	0,60
2013	-	-	3.313	7,09	14	0,30
2014	58.683	346,4	3.409	7,33	22	0,47
2015	59.276	350,8	3.494	7,52	23	0,50
2016	60.547	357,4	3.647	7,85	22	0,47
2017	61.848	364,6	4.000	8,60	25	0,54
2018	57.685	339,1	4.159	8,91	26	0,56

(*) Serie continua de casos notificados por 11 CCAA: Aragón, C. Valenciana, Baleares, Galicia, La Rioja, Canarias, Madrid, Melilla, Castilla la Mancha, Murcia y Navarra;
 (**) Hospitalizaciones con diagnóstico de HZ o sus complicaciones en todos los códigos diagnósticos (DP hasta D14); Fuentes: RENAVE. CNE. ISCIII; Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD; Instituto Nacional de Estadística. Estadística de mortalidad según la causa de muerte. Población residente a 1 de julio de cada año.

Figura 1. Incidencia de herpes zóster por 100.000 habitantes, por grupo de edad y sexo. España, 2014-2018



351,6
(2019)

ORIGINAL

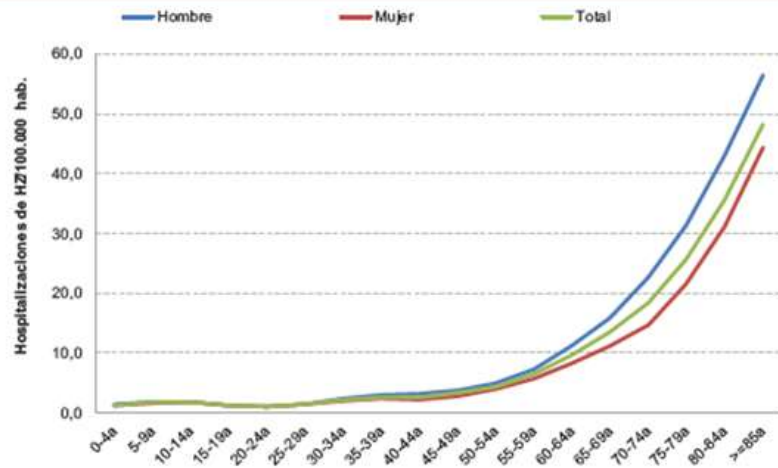
Recibido: 16 de febrero de 2021
 Aceptado: 23 de abril de 2021
 Publicado: 25 de junio de 2021

VIGILANCIA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL HERPES ZÓSTER EN ESPAÑA

Josefa Masa-Calles (1,3), Noemi López-Perea (1,3), Beatriz Vila Cordero (2) y Rocio Carmona (1)

- (1) Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.
 - (2) Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles (Madrid). España.
 - (3) Ciber de Epidemiología y Salud Pública. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.
- Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Tasa de hospitalizaciones por Herpes Zóster por grupo de edad y sexo. España, 1998-2018.



- Un 2-3% de los pacientes con HZ ingresan en hospital
- La tasa de hospitalización aumenta rápidamente desde los 55 años y se mantiene hasta edades finales.
- Riesgo de hospitalización x5 en >75 años y x8 en >85 años
- Las hospitalizaciones son más frecuentes en hombres (probablemente por mayor comorbilidad).



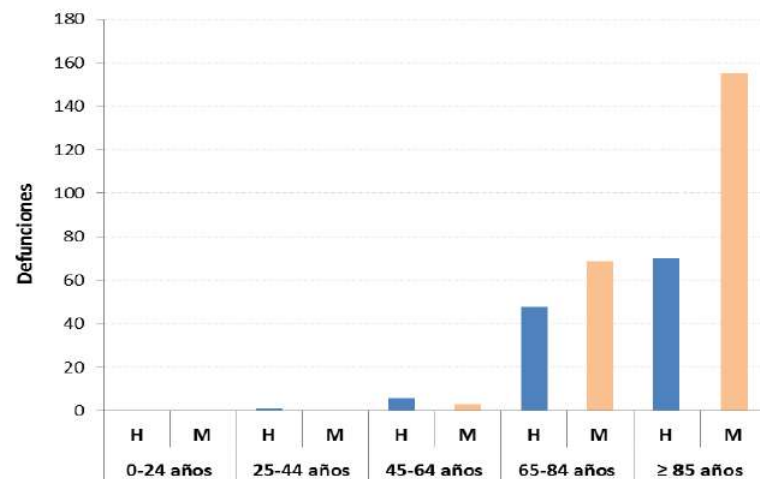
Tabla 2
Porcentajes y porcentaje acumulado por grupo de edad quinquenales de los casos y hospitalizaciones por Herpes Zóster. España 1998-2018.

Grupo de edad	Herpes Zóster					
	Casos(*)	Porcentaje	Porcentaje acumulado	Hospitalizaciones(**)	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0-4a	1.931	0,65	100	572	0,95	100
5-9a	5.277	1,77	99,4	774	1,27	99,0
10-14a	8.407	2,82	97,6	806	1,35	97,8
15-19a	6.968	2,34	94,8	597	0,99	96,4
20-24a	6.723	2,26	92,4	605	1,02	95,4
25-29a	8.276	2,78	90,2	908	1,50	94,4
30-34a	10.369	3,48	87,4	1.537	2,52	92,9
35-39a	13.728	4,61	83,9	1.935	3,16	90,4
40-44a	15.214	5,10	79,3	1.904	3,10	87,2
45-49a	16.134	5,41	74,2	2.108	3,53	84,1
50-54a	21.238	7,13	68,8	2.534	4,26	80,6
55-59a	26.438	8,87	61,7	3.249	5,50	76,4
60-64a	28.181	9,46	52,8	4.348	7,28	70,9
65-69a	30.791	10,33	43,3	5.653	9,46	63,6
70-74a	29.321	9,84	33,0	6.819	11,5	54,1
75-79a	24.543	8,23	23,2	7.992	13,4	42,7
80-84a	22.857	7,67	14,9	8.073	13,7	29,3
≥85a	21.645	7,26	7,26	8.883	15,6	15,6
Total	298.041	100	-	59.297	100	-

Fuentes de información: (*) Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE): notificación individualizada de casos de HZ desde 11 CCAA: Aragón, C. Valenciana, Baleares, Galicia, La Rioja, Canarias, Madrid, Melilla, Castilla la Mancha, Murcia y Navarra en el periodo 2014-2018; (**) Ministerio de Sanidad. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. Hospitalizaciones con diagnóstico de HZ o sus complicaciones en todos los códigos diagnósticos (DP hasta D14; periodo 1998-2017).



Figura 4. Defunciones por herpes zóster por grupo de edad y sexo. España, 1999-2018

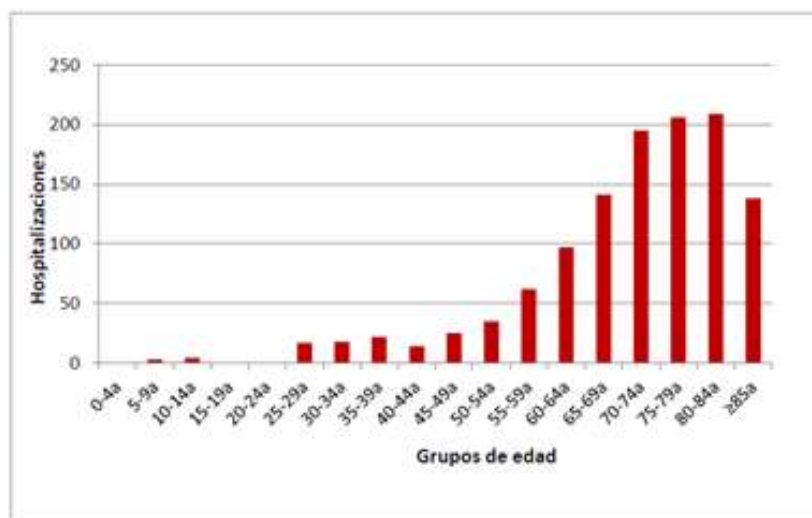


Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Estadística de mortalidad según la causa de muerte

- Las defunciones ocurren a partir de los 45 años (2,8% del total)
- En mayores de 85 años un 64% del total
- Globalmente son más frecuentes en mujeres.

Hospitalización por NPH

Figura 3. Hospitalizaciones* por neuralgia postherpética (NPH) por grupos de edad. España, 1998-2017



* Diagnóstico principal

Fuente: RAE-CMBD. Ministerio de Sanidad

- La hospitalización por NPH aumenta con la edad, fundamentalmente a partir de los 55 años
- El grupo etario con mayor hospitalización es el de 80-84 años.

Clínica

- Fase Pre-eruptiva o prodrómica: **dolor** urente, parestesias, quemazón, prurito, alodinia, hiperalgesia. Malestar general, fiebre (en un 15% de los casos). Aparece desde 2-3 días a semanas previas a la erupción.
- Fase Eruptiva: **exantema maculopapuloso eritemato-violáceo** con lesiones agrupadas que evolucionan a pequeñas lesiones típicamente herpéticas (**vesículas umbilicadas y arracimadas** sobre una base eritematosa), y a los 7 a 10 días a **costras pardo-amarillentas**, que pueden persistir durante 2-3 semanas, dejando eritema, pigmentación y a veces cicatrices deprimidas

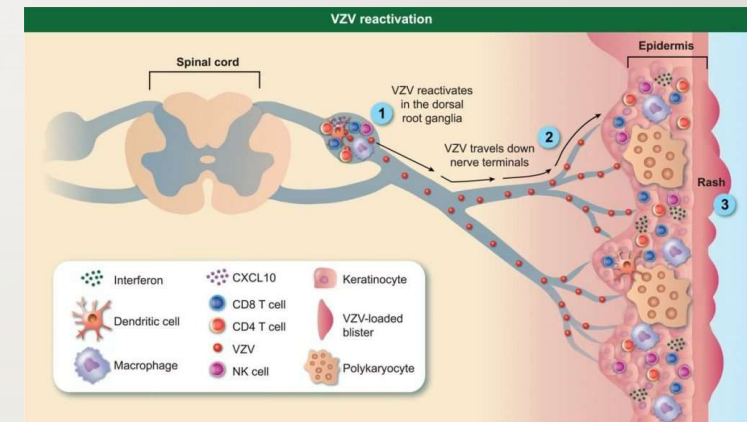


Clínica

- Suele ser **unilateral** respetando la línea media del dermatoma afecto. Puede haber alguna lesión aislada fuera del dermatoma primario.
- En inmunocomprometidos puede afectar a más de un dermatoma.
- Los dermatomas más afectados son:
 - T1 a L2, >50% de los casos
 - Cervical, 20% de los casos
 - Rama oftálmica del trigémino, 8-15% de los casos. Mayor incidencia en los ancianos.

Complicaciones

- **Neuralgia postherpética (NPH).** Dolor neuropático que persiste **más de 3 meses** tras la desaparición de la erupción cutánea. Es la más frecuente y produce grave **deterioro de la calidad de vida del paciente.**
- Puede durar semanas o meses e incluso años.
- Incidencia **10-20 %** de pacientes tras HZ. Aumenta con la edad, 40% en > 70 años.
- Factores de riesgo de NPH:
 - edad avanzada
 - erupción cutánea extensa
 - dolor intenso en la fase aguda
 - afectación oftálmica
 - inmunosupresión



Otras complicaciones

- Compromiso **oftálmico (10-20%)**, incluso pérdida de visión.
 - Cuando afecta ramas suprafrontal y supraorbitaria, el ojo suele estar respetado.
 - Si afecta a la rama nasociliar, signo de Hutchinson: vesículas en ala o punta nasal, suele presentar afectación ocular en un 85%.
- La afectación de las ramas maxilar y mandibular del nervio trigémino puede provocar osteonecrosis del hueso maxilar y exfoliación espontánea de los dientes
- **Parálisis facial**. Síndrome Ramsay-Hunt
- **Sobreinfección bacteriana**
- **Afectación visceral**: meningoencefalitis, neumonitis. HZ diseminado.
- Riesgo aumentado de ACV isquémico.
- **Deterioro de calidad de vida** con mayor afectación en las áreas de estado anímico, sueño y capacidad para trabajar.



Estudio sobre deterioro de calidad de vida en pacientes con HZ: “ZOE-50 and ZOE-70 Placebo Groups Data Shows that Burden of Pain Associated with Herpes Zoster Interferes with Activities of Daily Living” **Eliazar Sabater Cabrera**

- La carga del dolor en HZ es alta y se asocia a interferencia y deterioro en las actividades de vida diaria.
- >87% de pacientes con HZ refirieron dolor clínicamente significativo.
- >10% el dolor persistía más de 3 meses.
- La afectación en la calidad de vida es mayor en pacientes de > 70 años.
- La escala utilizada fue: Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)



Vacunación frente a HZ, la mejor medida para prevenir el dolor y el sufrimiento de nuestros mayores....



Vacuna ZVL (Zostavax®)

Ana Pilar Javierre Miranda

Vacuna HZ/su (Shingrix®) (RZV)



Prevención HZ y NPH en ≥ 50 años

Prevención HZ y NPH en

- ≥ 50 años, y
- ≥ 18 años con condiciones de riesgo de HZ.

Vacuna viva atenuada que contiene VVZ de la cepa Oka/Merck (igual que vacuna varicela), pero en concentración 14 veces superior.

Vacuna recombinante con glicoproteína E del VVZ como componente antigénico y Adyuvante AS01B (liposomas con dos inmunostimulantes)

Autorizada por la EMA en mayo 2006.

Autorizada por la EMA en marzo 2018

Pauta vacunal: una dosis
Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C)
Administración vía subcutánea o intramuscular
No se ha establecido la necesidad de booster

Pauta vacunal: dos dosis (0, 2-6 meses)
Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C)
Administración intramuscular en deltoides
No se ha establecido la necesidad de booster

Contraindicada en inmunocomprometidos

Indicada en inmunocomprometidos

Actualmente ya no disponible en USA desde 18/11/2020.

Se puede administrar a vacunados previamente con ZVL, al menos pasadas 8 semanas.
Se recomienda a partir de 5 años.

Mejores resultados en análisis de costo-efectividad.
Estrategia más coste-efectiva: vacunar a los 60-70 años.
NNV (Prev HZ) 11-17 // NNV (prev NPH) 70-177

Ficha técnica Zostavax. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06341011/FT_06341011.pdf

Ficha técnica Shingrix. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1181272001/P_1181272001.pdf

Eficacia Zostavax

	Eficacia de la vacuna (IC 95 %)	
Estudio ZEST en sujetos de 50 a 59 años	Prevención HZ 70 % (54 – 81)	
Estudio SPS (fase III)	Prevención HZ	Prevención NPH
<ul style="list-style-type: none"> • en ≥ 60 años • de 60-69 años • ≥ 70 años • de 70-79 años 	<ul style="list-style-type: none"> • 51 % (44 - 58) • 64 % (56 - 71) • 38 % (25 - 48) • 41 % (28 - 52) 	<ul style="list-style-type: none"> • 67 % (48 - 79) • 66 % (20 - 87) • 67 % (43 - 81) • 74 % (49 - 87)
Estudio LTPS, seguimiento a los 11 años	Prevención HZ	Prevención NPH
<ul style="list-style-type: none"> • 60 – 69 años • > 70 años • Total 	<ul style="list-style-type: none"> • 20,2% (6,7- 32,2) • 22,4 % (6,0 - 36) • 21,1 % (10,9 - 30,4) 	<ul style="list-style-type: none"> • 17,1% (-31 - 50,9) • 49,7 % (15,6 – 72,5) • 35,4% (8,8 – 55,8)

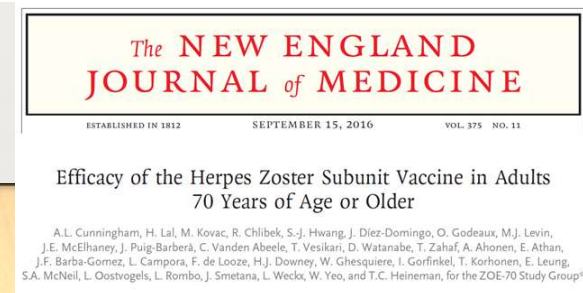
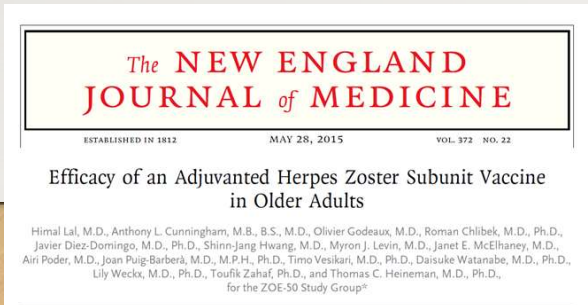
La eficacia y la efectividad disminuyen con el tiempo.
 La disminución es mayor cuanto mayor es la edad de la persona.

Ana Pilar Javierre Miranda

Eficacia HZ/su frente a HZ

Estudio ZOE 50	Eficacia HZ % (95% IC)	Eficacia frente NPH (ZOE 50 + ZOE 70) % (95% IC)
Total	97,2 (93.7–99.0)	
50–59 años	96,6 (89.6–99.3)	100 (40,8-100)
60–69 años	97,4 (90.1–99.7)	100 (-442,9-100)
≥ 70 años	97,9 (87.9–100.0)	88,8 (68,7-97,1)

Estudio ZOE 50 + ZOE 70	Eficacia frente a HZ % (95% IC)	Eficacia frente a NPH % (95% IC)
Total	91,3 (86,8-94,5)	
70 – 79 años	91,3 (86,0-94,9)	93 (72,4-99,2)
≥ 80 años	91,4 (80,2-97)	71,2 (-51,6-97,1)



Seguridad de las vacunas

VACUNA ZVL (ZOSTAVAX®)

- Reacciones adversas locales (eritema, prurito, dolor, hinchazón) **10%**
 - Más frecuentes en 50-59 años que en mayores.
 - Vía im (34%); vía sc (64%)
- Reacciones adversas sistémicas (cefalea, erupción) , **1 -10%**

VACUNA HZ/SU (SHINGRIX®)

- Reacciones adversas locales (dolor, eritema, hinchazón) **9–16%**, siendo algo más frecuentes respecto a ZVL las reacciones locales grado 3.
- Reacciones adversas sistémicas (mialgia, fatiga, cefalea) **10,8%**
- Aunque es **más reactógena** se considera **segura y bien** tolerada y con reacciones de 1 a 3 días.
- **La segunda dosis no es más reactógena.**
- Perfil de seguridad similar en inmunocomprometidos.

Similitudes entre ambas vacunas y placebo en relación a efectos adversos graves.

Recomendaciones actuales

HZ/su Vacuna frente a herpes zóster de subunidades

Mayores de 18 años en las siguientes condiciones de riesgo:

- Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- Trasplante de órgano sólido
- Tratamiento con fármacos anti-JAK
- VIH (estables con TAR al menos un año)
- Hemopatías malignas
- Tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia

2 dosis con una separación de 2 meses

En el año 2022 :

- Incorporar la vacunación sistemática frente a HZ con la vacuna HZ/su en la población general en la cohorte de 65 años (tras confirmación de disponibilidad de dosis)
- Vacunar una cohorte por año comenzando por la cohorte que cumple 80 años y descendiendo en edad hasta alcanzar a la primera cohorte que se vacunó a los 65 años.
- Se podrá vacunar a las personas que han recibido vacuna ZVL con anterioridad, administrando la primera dosis de HZ/su al menos 5 años después de ZVL.



Conclusiones

1. La incidencia de HZ es importante, sobre todo en mayores de 50 años. Se estima que 1 de cada 5 hombres y 1 de cada 4 mujeres tendrá HZ entre los 50 y 85 años.
2. Se produce por reactivación del VVZ acantonado en ganglios sensitivos.
3. La inmunosenescencia y el deterioro de la inmunidad celular son claves en la reactivación del VVZ.
4. Las complicaciones y hospitalizaciones por HZ aumentan con la edad.
5. La NPH es la principal complicación en más del 10% de los pacientes, a los que deteriora su calidad de vida.

Conclusiones

5. Las personas inmunocomprometidas tienen mayor riesgo de HZ a cualquier edad.
6. El objetivo de la vacunación frente a HZ es prevenir el dolor y el deterioro de la calidad de vida así como evitar descompensaciones de patologías crónicas.
7. Actualmente disponemos de dos vacunas autorizadas con diferentes indicaciones.
8. Ambas vacunas son seguras
9. La **eficacia en prevenir HZ y NPH es mayor con la vacuna HZ/su**. Además la eficacia no disminuye con la edad ni en el tiempo. Es igualmente eficaz en inmunocomprometidos
10. La disponibilidad actual de vacuna HZ/su es limitada, por ello se ha de priorizar a los pacientes de riesgo. Se espera disponer de más dosis en 2022.

Ana Pilar Javierre Miranda

Moltes gràcies