

## La vacunación del herpes zóster: ¿una vacuna necesaria?

### Introducción

El virus varicela zóster (VVZ) es un herpesvirus humano neutrotópico y es responsable de dos enfermedades distintas. La primoinfección resulta en la varicela, que llega a infectar a más del 90% de los niños en climas templados antes de la adolescencia. En climas tropicales la primoinfección tiene lugar más tarde, en adultos jóvenes, que se asocia con una mayor tasa de morbimortalidad. Produce un exantema generalizado y pruriginoso con aspecto de noche estrellada por la coexistencia de maculas, pápulas, vesículas y costras. Durante la primoinfección el VVZ establece una latencia indefinida en los ganglios sensitivos. La recuperación de la primoinfección y prevención de su reactivación precoz están medidas por la inmunidad generada por las células T-VVZ específicas. La reactivación del virus y su replicación consiguiente produce la segunda enfermedad – el herpes zóster – que, a diferencia de la primoinfección, afecta al ganglio sensitivo, su nervio correspondiente y la piel. Se manifiesta como dolor radicular unilateral con un exantema vesicular con una base eritematosa que se limita a un único dermatoma en la mayoría de los casos. Afecta a aproximadamente a una de cada tres personas a lo largo de su vida, con un incremento de la incidencia en la edad avanzada. La incidencia del herpes zóster no se influencia por la prevalencia de la varicela en la población. No existe evidencia que sugiere que el herpes zóster pueda aparecer tras contacto con una persona con varicela o herpes zóster activas, sino que la incidencia depende de la relación virus-huésped del individuo afecto.(1) La complicación que produce con mayor frecuencia es la neuralgia posherpética (PHN), la cual se caracteriza por neuralgia y disestesia en el dermatoma afecto por la reactivación y replicación del virus. Genera un efecto negativo sobre la calidad de vida del individuo. Una vez ocurrido el herpes zóster, la PHN no se puede prevenir ni su tratamiento es del 100% eficaz, pudiendo producir numerosos efectos secundarios.(2)

### Inmunología: respuesta inmune frente al VVZ

#### *Primoinfección*

La primoinfección induce la producción de anticuerpos específicos anti-VVZ que protegen al huésped del virus en caso de reexposición mediante contacto físico con un individuo con lesiones cutáneas en el contexto de una infección activa por varicela o herpes zóster. Sin embargo, parece ser que estos anticuerpos específicos influyen poco sobre la severidad de la varicela o de la probabilidad de volver a presentarla tras la primoinfección; por ejemplo, no se aprecia una mayor reincidencia en personas con agammaglobulinemia. El título de estos anticuerpos fluctúa poco a lo largo de la vida. La primoinfección también induce una respuesta inmune mediada por células T (CD4, CD8 *effector*), T-memoria y células NK. Su título se correlaciona inversamente con la severidad de la varicela y es necesaria para mantener latencia.

#### *Reactivación*

En caso de reactivación, una respuesta inmunocompetente suele ser capaz de inhibir la replicación antes de que aparezca el herpes zóster, siendo la enfermedad subclínica. A lo largo de la vida de un individuo, se presenta múltiples reactivaciones subclínicas. No obstante, esta replicación subclínica y controlada es suficiente para fortalecer la respuesta inmune específica.(1)

### *Inmunodeprimidos*

La incidencia de herpes zóster en la población inmunodeprimida (trasplantes hematopoyéticos y de órgano sólido, neoplasia y VIH) es mayor que la en adultos inmunocompetentes mayores de 60 años.(3)

### Epidemiología

La probabilidad de padecer herpes zóster a lo largo de la vida se halla por encima del 30%. En los Estados Unidos más de un millón de personas lo padecen por año. Tanto la incidencia como la severidad aumentan con la edad. Son tres los factores que más influyen en el riesgo de desarrollarlo: edad, genética e inmunosenescencia.(1)

La PHN afecta aproximadamente a un 10% de pacientes mayores de 60 años.(2)

Tanto el herpes zóster como la PHN pueden reducir la calidad de vida (QoL) y resultar en la pérdida irreversible de la independencia del individuo. La incidencia de la PHN aumenta con la edad. A nivel mundial, un paciente con herpes zóster presenta un riesgo de un 5-30% de padecerla, y si la presenta, los síntomas en más de un 30% permanecerán durante más de 1 año. Anualmente en los Estados Unidos el herpes zóster se asocia a una pérdida de más de 60.000 años-QoL, 2,4 mil millones de gastos médicos directos y reducción de productividad.(1)

### Vacunación

En la mayoría de los programas de vacunación se administran las vacunas a una población susceptible a padecer una enfermedad con el fin de prevenir la primoinfección. No obstante, en el caso del herpes zóster, el programa de vacunación se dirige a una población que, en la gran mayoría de los casos, ya ha sido infectado por el VVZ con inmunidad frente a ello, pero presenta un riesgo de reactivación y replicación con traducción clínica. Este es el motivo por el que la vacuna frente al herpes zóster se considera como una vacuna terapéutica para respaldar y fortalecer la respuesta inmune para prevenir la reactivación del virus latente.

Existen dos vacunas:

- ZOSTAVAX (Merck): una vacuna viva atenuada Oka (ZVL) del VVZ
- SHINGRIX (GSK): una vacuna recombinante (RZV)

Las anteriores vacunas han sido aprobadas para la prevención, tanto del herpes zóster como de la PHN, habiendo demostrado ser seguros y eficaces en estudios clínicos en adultos inmunocompetentes y en ciertas enfermedades que condicionen un estado de

inmunodepresión. También existen numerosos estudios que han demostrado su efectividad y seguridad en la población real.(1)

En noviembre del 2021 se comenzó la vacunación para prevenir el herpes zóster en la Comunidad Valenciana en personas con determinadas enfermedades, comorbilidades o que estén recibiendo tratamientos específicos que suponen un mayor riesgo de enfermedad grave y complicaciones:

- Herpes zóster recidivante
- Recipientes de trasplante de órgano sólido
- Tratamiento con anti-JAK
- VIH
- Enfermedades hematológicas malignas
- Neoplasias en tratamiento con quimioterapia

En abril del 2023 se añadió a los anteriores criterios las personas nacidas en los años 1943 y 1958 (al cumplir los 80 y 65 años, respectivamente). Se irá ampliando la vacunación progresivamente para incluir a las personas que vayan cumpliendo 65 y 80 años.(4)

## ZOSTAVAX

### *El Shingles Prevention Study (SPS)*

Este estudio se llevó a cabo con el fin de probar la hipótesis de Hope-Simpson, que aumentando la CMI-VVZ en personas mayores les protegería de enfermedad producida por el herpes zóster y sus posibles complicaciones, sobre todo la PHN. Se demostró que redujo la severidad de enfermedad (determinada por la intensidad de dolor generado por el herpes zóster a lo largo del tiempo) en un 61,1%, la incidencia de PHN clínicamente significativa en un 66,5%, y la incidencia de herpes zóster en un 51,3%. Se vio que, en función de grupos de edad, que la eficacia de la vacuna fue de un 64% entre los 60-69 años, y de un 37,6% en  $\geq 70$  años. Aunque la mayor parte de la reducción de incidencia de PHN se debió a la disminución de incidencia de enfermedad, la vacuna también disminuyó la proporción de sujetos con herpes zóster quien desarrolló PHN en  $> 31\%$ , sobre todo en  $\geq 70$  años. Además, se halló que la vacuna redujo el impacto adverso del herpes zóster sobre QoL y la capacidad para llevar a cabo actividades básicas de la vida diaria.

## SHINGRIX

Esta vacuna presentó una eficacia de un 97,2% en adultos  $\geq 50$  años y de un 89,8% en  $\geq 70$  años. Se ha visto que la respuesta inmunológica CMI y humoral VVZ- y glicoproteína E-específica inducida por la administración de SHINGRIX es mayor que la producida por ZOSTAVAX. Dos dosis se administraron por vía intramuscular con una ventana entre sí de 2-6 meses. La ACIP recomienda esta pauta para adultos  $\geq 50$  años inmunocompetentes y para adultos sanos vacunados previamente con ZOSTAVAX. Se ha objetivado que la vacuna RZV es más eficaz para la prevención que la ZVL, con el beneficio sobreañadido de no ser replicante, y entonces segura en personas

inmunodeprimidas. El día 23 de julio del 2021, la FDA aprobó esta vacuna para la prevención de herpes zóster en adultos  $\geq 18$  años quienes presenten un mayor riesgo de padecer herpes zóster por inmunosupresión causada por enfermedad o por tratamiento.(1)

Otro estudio que sigue en activo se creó con el fin de seguir la persistencia de la eficacia y la respuesta inmune en adultos vacunados a los 0 a partir de los 50 años con RZV en dos ensayos (ZOE-50 y ZOE-70). Los resultados del análisis de los datos recopilados de 5,1 a 7,1 años posvacunación se publicaron recientemente. 7.277 (edad media en el momento de vacunación: 67,2 años), 818 y 108 participantes se introdujeron en las cohortes que evaluaron eficacia, respuesta inmune humoral, y respuesta inmune mediada por células, respectivamente. Se ha publicado que la eficacia en este periodo fue de un 84,0% (CI 95% [75,9-89,9]). La eficacia anual estimada de la vacuna es  $> 84\%$  por cada año a partir de la vacunación. La concentración media de anticuerpos-anti-gE y concentración mediana de células T CD4 gE-específica fueron de 6 veces mayor (presentando títulos en meseta) que los valores prevacunación.(5)

#### *Protección a largo plazo*

A los 9 años posvacunación, la concentración mediana de las células T CD4+ gE-específica y la de anticuerpos glicoproteína E-anti-VVZ permaneció al mismo nivel que a los 6 años posvacunación, 3,4 veces y 7,4 veces, respectivamente, comparadas con valores prevacunación. A los 10 años posvacunación, los valores fueron de 3,3 veces y 5,9 veces los de prevacunación, respectivamente. No obstante, se objetivó que no perduró la respuesta CMI en de hasta un 25% de sujetos mayores. Lo dicho indica la posible necesidad de la administración de una dosis de recuerdo para asegurar protección persistente, sobre todo en individuos mayores.(1)

#### *Efectividad de la vacuna*

Se llevó a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis de los estudios realizados para evaluar la efectividad de las vacunas del herpes zóster en adultos  $\geq 50$  años. De los 22 estudios seleccionados, 13 se incluyeron en el metaanálisis. La calidad total de la evidencia fue muy baja para todos los resultados. Se halló que la efectividad de la vacuna ZVL contra enfermedad por herpes zóster fue de un 45,9% (CI 95% [42,2-49,4]) y su efectivamente contra la PHN fue de un 59,7% (CI 95% [58,4-89,7]). Además, se objetivó que ZVL fue efectiva en la prevención de herpes zóster en individuos con comorbilidades: diabetes mellitus (49,8% [45,1-54,1]), enfermedad renal crónica (54,3% [49,0-59,1]), enfermedad hepática (52,9% [41,6-62,1]), enfermedad coronaria (52,3% [45,0-58,7]), y enfermedad pulmonar (49,0% [32,2-66,2]).(6)

#### Discusión

No cabe duda de que la enfermedad por herpes zóster es de la alta prevalencia, mientras su complicación más frecuente, la neuralgia posherpética, presenta una incidencia menor. La finalidad de la vacunación contra este virus es doble: pretende

prevenir tanto la enfermedad como la neuralgia posherpética; como quien dice “muerto el perro, se acabó la rabia.” Los tres principales factores de riesgo de padecer la enfermedad son la edad, la genética y la inmunosenescencia. Las indicaciones iniciales de vacunación del herpes zóster en la Comunidad Valenciana eran para personas con determinadas enfermedades, comorbilidades o que estén recibiendo tratamientos específicos que suponen un mayor riesgo de enfermedad grave y complicaciones. Sin embargo, estas indicaciones se ampliaron hace apenas dos meses cuando el Ministerio de Sanidad anunció que ofrecería la vacuna contra el herpes zóster a toda persona nacida en el año 1943 y 1958. Se ha supuesto desde hace tiempo que el virus herpes zóster presenta numerosas reactivaciones subclínicas a lo largo de la vida de un individuo infectado, pero que un sistema inmune competente es capaz de paliarla y evitar su expresión clínica. Las vacunas disponibles en la actualidad han demostrado ser seguras y en los ensayos clínicos, se ha objetivado que también son eficaces, más la RZV que la ZVL, sobre todo en personas inmunodeprimidas. No obstante, en el mundo real se ha visto que la vacuna no es tan efectiva en los metaanálisis como eficaz en los ensayos clínicos. Entonces se ha llegado a la pregunta del millón: ¿realmente hace falta vacunar indiscriminadamente a toda persona que naciera en los años 1943 y 1958, además teniendo en cuenta de que se trata de una vacuna terapéutica?

Se sabe que el riesgo de padecer enfermedad por herpes zóster aumenta con edad por una combinación de genética e inmunosenescencia. Por definición, la inmunosenescencia es el envejecimiento del sistema inmune que afecta a la respuesta inmune viral en el adulto mayor, sobre todo si existe fragilidad. Algunos hallazgos destacan un desbalance en los mecanismos pro- y antiinflamatorios, una menor producción y diversificación de linfocitos T, alteración de la inmunovigilancia y en la síntesis de anticuerpos ante la inmunización.(7) Entonces, ¿realmente se puede decir que toda persona de la Comunidad Valenciana nacida en los años 1943 y 1958 esté inmunosenescente? Pues no por una multitud de razones: la genética, las comorbilidades que presenta, el estilo de vida que lleva, etc. Lo que sí está claro es la necesidad de vacunar a las personas de riesgo por enfermedad o por tratamientos que favorezcan la inmunodepresión, tal y como las recomendaciones publicadas hasta la fecha.

A finales del 2022 se publicó una revisión sistémica acerca del coste-efectividad de la vacunación del herpes zóster. Todos los estudios que compararon la administración de RZV con la no administración encontraron que su administración fue una estrategia coste-efectiva en la prevención tanto del herpes zóster como la neuralgia posherpética. Según la información publicada por el Ministerio de Sanidad, cada dosis de SHINGRIX tiene un precio de 163,24€.(8) Además, se halló que RZV fue más coste-efectiva que ZVL. También se concluyó que se ha de administrar la segunda dosis de RZV para obtener su máximo beneficio.(9)

### Conclusión

Parece más que indicada la necesidad de vacunación contra el herpes zóster y la neuralgia posherpética en individuos inmunodeprimidos, bien por enfermedad, bien

por tratamiento. Sin embargo, la vacunación masiva e indiscriminada de individuos sanos sin criterios de riesgo de padecer la enfermedad parece cuestionable.

### Bibliografía

1. Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. *Journal of Infectious Diseases*. 2021 Oct 1;224:S429–42.
2. Johnson RW, Levin MJ. Herpes Zoster and Its Prevention by Vaccination. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr*. 2020;43:131–45.
3. McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes Zoster Risk in Immunocompromised Adults in the United States: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Oct 23;71(7):e125–34.
4. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. 2023.
5. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, Tinoco JC, Yu CJ, Andrews C, et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Apr 28;74(8):1459–67.
6. Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PMA, Paynter J, Simpson CR. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2022 Apr;3(4):e263–75.
7. Lutz M, Arancibia M, Papuzinski C, Stojanova J. Inmunosenescencia, infecciones virales y nutrición: revisión narrativa de la evidencia científica disponible. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2022 Jan;57(1):33–8.
8. Ministerio de Sanidad. 212. 2021. p. 7–7 ACUERDOS DE LA REUNIÓN DE LA COMISIÓN INTERMINISTERIAL DE PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS.
9. Meredith NR, Armstrong EP. Cost-effectiveness of herpes zoster vaccines in the U.S.: A systematic review. *Prev Med Rep*. 2022 Oct;29:101923.