



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia  
"Dr. Dacio Crespo"

**GRADO EN ENFERMERÍA**  
Curso académico (2016-17)

**Trabajo Fin de Grado**

**Revisión bibliográfica de la relación entre  
la vacunación de la Varicela y el Herpes  
Zoster**

Alumna: María Reyes San José Gallego

Tutor: Jesús María Andrés de Llano

Junio, 2017

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	2
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	7
<b>OBJETIVOS</b> .....	7
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	8
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN</b> .....	9
Criterios de inclusión .....	9
Criterios de exclusión .....	9
<b>RESULTADOS</b> .....	10
<b>INCIDENCIA DE HERPES ZOSTER</b> .....	21
Incidencia de HZ en la población .....	21
Evolución de la incidencia de HZ.....	22
Incidencia según la edad.....	23
<b>HOSPITALIZACIONES POR HZ</b> .....	24
<b>APARICIÓN DEL EXANTEMA POSTVACUNAL (RASH)</b> .....	24
<b>ASOCIACIÓN CON VARIABLES DE INTERÉS DEMOGRÁFICO</b> .....	25
Edad .....	25
Sexo .....	25
Poblaciones especiales .....	25
<b>DOLOR DURANTE LA ENFERMEDAD</b> .....	26
<b>CAUSANTE DEL HZ (CEPA DE VIRUS SALVAJE VS CEPA VACUNAL)</b> .....	26
<b>DISCUSIÓN</b> .....	27
<b>LIMITACIONES</b> .....	33
<b>CONCLUSIONES</b> .....	34
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	35
<b>ANEXOS</b> .....	40

## RESUMEN

El virus de la varicela zoster es un herpes virus que produce dos enfermedades en el ser humano: la varicela que corresponde a la infección primaria y el herpes zoster (HZ) que corresponde a la reactivación del virus en el organismo, desencadenando la infección secundaria. Actualmente se dispone de vacunas para la prevención de la enfermedad, y se está realizando la inmunización a nivel global de la enfermedad primaria. Esta inmunización podría tener repercusiones en la reactivación de la enfermedad secundaria que es el HZ. El objetivo de este estudio es determinar la relación entre dicha vacunación y el HZ.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Biomed Central con artículos desde 1990 hasta la actualidad que nos permitieran valorar la era pre y postvacunal. Se seleccionaron 20 artículos que abarcaban una amplia zona geográfica de los que se han extraído diferentes variables a valorar como son: incidencia de HZ, evolución de la incidencia de HZ, incidencia según la edad, hospitalizaciones a causa del HZ, aparición del exantema postvacunal y asociación con variables de interés demográfico.

La tasa de incidencia de HZ oscila entre 2-5/1000 personas año, mostrando un aumento a partir de los 50 años con valores de entre 6-8/1000 personas año, y alcanzando su máxima incidencia a los 80 años. La evolución temporal de la incidencia de HZ ha ido en aumento, pero se ha observado que esta tendencia se inició previa a la implantación de la vacunación de varicela. Por otro lado, se ha observado que la aparición de un exantema post vacunal aumentaba el riesgo de padecer HZ en el futuro.

Se concluye que la vacunación de varicela disminuye el riesgo de padecer HZ, y es labor de enfermería promover e informar acerca de la importancia de la vacunación frente a la varicela para la prevención del HZ en adultos.

**Palabras clave:** Vacuna Varicela, Herpes Zoster, Enfermería, Prevención, Atención Primaria.

## INTRODUCCIÓN

El Virus de la Varicela Zoster (VVZ) es un herpes virus que solo afecta a los seres humanos y se transmite por vía aérea y cutánea causando dos enfermedades: la Varicela y el Herpes Zoster (HZ). Esta segunda enfermedad se produce debido a una infección latente, característica de los herpes virus tras un primer contacto con el mismo, haya causado o no la infección primaria.<sup>1,2</sup>

Habiendo conocido algún caso de pacientes con HZ que padecían neuralgia postherpética y la disminución de calidad de vida que esto conlleva y conociendo el calendario vacunal y su modificación en la vacunación de varicela, que ha pasado a ser universal en el último año, se me planteó la curiosidad de conocer si había algún tipo de prevención por parte de Enfermería para tratar de disminuir el riesgo de HZ en adultos.

La varicela es la infección primaria, que es de tipo epidérmica y de carácter estacional teniendo picos de brotes en invierno y primavera afectando principalmente a niños de entre 2 y 6 años. Tras el contacto, la infección cursa con un periodo de incubación de 12 a 18 días, tras el cual empieza a aparecer lentamente una erupción pruriginosa afectando principalmente: a cara, cuero cabelludo y tronco; produciendo también fiebre, malestar ligero y cefalea leve. La erupción pasa por tres fases: mácula, pápula y vesícula, que aparecen en la fase aguda de la enfermedad (4-7 días) y que dará lugar a la aparición de pequeñas costras que desaparecen en aproximadamente 20 días. La enfermedad se transmite desde 2 días antes de la erupción hasta 6 días después de que las lesiones estén cubiertas por costras. La complicación más común de la varicela es la infección secundaria a estafilococos y estreptococos, pero también puede producir: encefalitis que aparece a los 10 días, mielitis, Síndrome de Reye asociado al uso de aspirina en la infección vírica produciendo deterioro hepático y cerebral y el Síndrome de Guillian-Barre que produce una poli neuropatía inflamatoria aguda. El tratamiento se orienta a paliar los síntomas de prurito y fiebre mediante: antihistamínicos, lociones calmantes, antipiréticos, uñas cortas, evitar el sudor...<sup>1-3</sup>

La varicela pertenece a las enfermedades de declaración obligatoria (EDO) individualizada de datos epidemiológicos básicos (DEB) establecido por la Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Este organismo se creó a partir de la

aprobación del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, mediante el cual, los organismos internacionales: la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Comisión Europea, elaboraron una normativa para prevenir y controlar la propagación internacional de las enfermedades transmisibles entre las que se encuentra la varicela. Toda la información de las diferentes Comunidades Autónomas (CCAA) es recogida en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica creada en 1995 y a la vez se transmite al Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) que se creó en 2005. Finalmente, la OMS recoge toda la información unificándola con el fin de vigilar y controlar las diferentes enfermedades además de ayudar al estudio evolutivo de éstas, ya que, debido al aumento de los viajes y el comercio internacional, así como la aparición de nuevas enfermedades y reaparición de enfermedades eliminadas o controladas, supone una emergencia de salud pública de importancia internacional.<sup>4-7</sup>

El Herpes Zoster es una infección secundaria, esta ocasionada por la reactivación endógena de los virus que persisten de forma latente en los ganglios dorsales o craneales después de la infección primaria. Esta reactivación, por lo general, tiene lugar por una disminución de la inmunidad celular frente al virus mientras se mantiene la inmunidad humoral; permanece en estado de latencia y es una característica común de todos los herpes virus.<sup>8</sup>

El HZ se caracteriza por la aparición de una erupción vesiculosa unilateral con dolor intenso, se localiza en los dermatomas de los nervios afectados. Las complicaciones del Herpes Zoster afectan al sistema nervioso central y la más conocida es la neuralgia postherpética la cual se define por el dolor continuo a lo largo de un nervio y de sus ramificaciones, por lo general sin fenómenos inflamatorios, que acontece durante más de un mes una vez desaparecidas las lesiones cutáneas.<sup>9</sup> Además el Herpes Zoster puede ocasionar otras complicaciones como la mielitis o meningitis.

La incidencia y la gravedad del Herpes Zoster aumentan con la edad y experimenta un aumento de forma exponencial a partir de los 60 años, así más del 50% de personas que sufren Herpes Zoster son mayores de 60 años y se producen complicaciones en casi la mitad de personas de edades avanzadas que sufren la enfermedad. Siendo estas complicaciones más prolongadas en el tiempo y debilitantes reduciendo la calidad de vida del paciente. Se ha observado un mayor riesgo de herpes zoster en mujeres.<sup>8,10-12</sup>

El tratamiento para el herpes zoster suelen ser antivíricos como el Aciclovir o Famciclovir que reducen la duración de la enfermedad y la incidencia de la neuralgia post herpética. Se recomienda su administración en las primeras 48 horas junto con el uso de tratamientos analgésicos como: Paracetamol, Metamizol o Lidocaína.

La literatura científica muestra que la inmunidad frente al VVZ es reforzada periódicamente, bien por la exposición al virus salvaje, o como consecuencia de una reactivación silenciosa del virus latente, aunque esto no daría lugar al cuadro clínico del Herpes Zoster sí reforzaría la inmunidad celular.<sup>8,13-14</sup> Esta teoría fue descrita por Edgar Hope Simpson y relacionó la enfermedad de la varicela con el Herpes Zoster llegando a demostrar que era producida por el mismo virus que permanecía de forma latente en 1964.<sup>15</sup> Según la teoría de Simpson la introducción de una vacunación para el VVZ daría lugar a una disminución del virus salvaje en la población por lo que el contagio y la reactivación exógena que reforzaría la inmunidad se vería disminuida dando lugar a un aumento de los casos de HZ. Esta teoría se ha postulado en diferentes estudios, no obstante, las repercusiones producidas son mucho menores a las esperadas.

Años más tarde, en 2003 tras la introducción de la vacuna de la varicela Myron J. Levin realizó varios estudios en los que concluyó que la introducción de la vacuna en personas mayores produce protección contra el HZ, no obstante, los datos epidemiológicos muestran un incremento de HZ en población mayor de 60. Estas dos teorías han abierto el debate a favor o en contra de la vacuna de la varicela, y la introducción de esta vacuna a población mayor.<sup>16</sup>

Por otro lado, a la hora de aunar los datos epidemiológicos surge el problema de diagnosticar correctamente una enfermedad de tan larga evolución como es el HZ o la varicela.

En el mercado se disponen actualmente de tres vacunas contra el VVZ (Varilrix, Varivax y Zostavax). La primera vacuna de virus vivos atenuados para la prevención de la varicela (Varilrix) fue desarrollada por Takahashi en 1974 y en 1988 fue autorizada para su uso en niños sanos en Japón y Corea del Sur y contiene la cepa OKA/RIT.<sup>8</sup> A partir de 1984 la vacuna ha sido registrada en numerosos países europeos entre ellos España para uso exclusivo de inmunodeprimidos y pacientes de alto riesgo. En la actualidad está registrada en España desde 1998 para el uso general a partir de los 12 meses de edad y para adolescentes y adultos.

La segunda vacuna de virus vivos atenuados (Varivax) fue registrada en Estados Unidos en 1995 para uso de niños y adultos sanos y posteriormente en 2005 fue registrada en España contiene la cepa OKA/Merck.<sup>8,17</sup> Actualmente es la más usada a nivel mundial.

Por último, Zostavax es una vacuna de virus atenuados con mayor carga antigénica que las dos anteriores se utiliza en la prevención del HZ y fue aprobado su uso tanto en Estados Unidos como en España en 2006.<sup>8,18</sup>

También existe la vacuna tetravalente ProQuad (Sarampión, Rubeola, Parotiditis y Varicela) de igual composición a Varilrix y Varivax pero de menor carga antigénica comercializada en Estados Unidos, pero no en España.<sup>8,18</sup>

Respecto a las dosis recomendadas de Varilrix y Varivax se recomienda administrar dos dosis, con un intervalo de 1-2 meses y realizar una vacunación universal. En España se adoptaron diferentes estrategias de vacunación según las Comunidades Autónomas, así en la mayoría de ellas se adoptó la estrategia de vacunación selectiva de los adolescentes que no hubiesen pasado la enfermedad durante la infancia, a excepción de las CCAA de: Madrid, Navarra, Ceuta y Melilla en las que se adoptó la vacunación universal a todos los niños de 15 a 18 meses. Actualmente los calendarios vacunales se han modificado y se realiza una vacunación universal con una primera dosis a los 15 meses.<sup>11,19,20</sup>

Si una mujer seronegativa que desea planificar un embarazo debe vacunarse por lo menos de uno a tres meses antes de quedar embarazada. Padecer la enfermedad durante la gestación o la administración de la vacuna puede producir una enfermedad en la transmitida por vía placentaria en la gestante llamada: varicela congénita y que produce en el embrión alteraciones neurológicas y oculares, lesiones en la piel, además de retraso del crecimiento intrauterino e hipoplasia de miembros.<sup>21,22</sup>

Los efectos secundarios descritos tras la administración de la vacuna de la varicela (Varilrix y Varivax) son: eritema, edema, induración local en la zona de administración, febrícula y exantema similar a la enfermedad varicelosa que simula varicela.<sup>23</sup>

Para el Zostavax se recomienda una sola dosis de vacuna en adultos, y puede ser administrada junto a la vacuna de la gripe. Actualmente no se encuentra incluida en ningún calendario vacunal mundial. Los efectos secundarios de la vacuna del HZ son: eritema, dolor, hinchazón, hematoma, prurito o cefalea leve.<sup>24</sup>

## JUSTIFICACIÓN

Entre las funciones de Enfermería se encuentran la prevención de enfermedades y la promoción de la salud. Una de las competencias específicas de la Enfermería es la vacunación de la población, para ello es necesario disponer de formación técnica y científica y de este modo, informar correctamente a la población y así concienciar de la importancia de la vacunación con el fin de conseguir inmunizar a un mayor porcentaje de población, especialmente en los grupos de riesgo. Como profesionales sanitarios, es nuestro deber estar alerta frente a grupos y corrientes antivacunas que respecto a la varicela difunden información sobre la banalización de la enfermedad, así como los riesgos que la vacuna de la varicela produce en la población adulta en forma de Herpes Zoster.

Por todo lo anteriormente expuesto, considero que el tema a tratar a continuación es de gran relevancia e impacto a nivel sanitario y específicamente en la Enfermería, así como tratar de dar respuesta a la pregunta de si la vacuna de varicela incrementa el riesgo de padecer herpes zoster.

## OBJETIVOS

### Principal:

- Conocer si la vacuna de la varicela aumenta el riesgo de padecer herpes zoster.

### Secundarios:

- Conocer la incidencia mundial del herpes zoster y su evolución en la era pre y postvacunal.
- Sensibilizar al personal de enfermería de la importancia de la vacunación frente al HZ en la población adulta con el fin de prevenir la enfermedad o disminuir sus complicaciones.
- Concienciar de la importancia de la vacunación universal de la varicela con el fin de disminuir tanto las complicaciones de la enfermedad como disminuir la incidencia de padecer HZ.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño:** Se trata de una revisión sistemática (RS).

**Fuentes de datos:** se efectuó una búsqueda de estudios experimentales y observacionales usando 6 descriptores en 2 bases de datos (PubMed y Biomed Central).

Se incluyeron artículos originales y publicaciones desde 1990 en adelante, ya que se introdujo la vacuna de la varicela a nivel mundial en 1995 y el estudio busca observar su evolución tanto en la era pre vacunal como en la post vacunal para su correcto análisis. La revisión se realizó en dos idiomas: español e inglés; y en diferentes bases de datos que son: Pubmed y Biomed Central entre el 8 de diciembre de 2016 y el 28 de diciembre de 2016, añadiendo además a la búsqueda realizada la revisión de las referencias de las publicaciones de forma manual con el fin de hallar estudios adicionales o revisiones.

Referente a esto último se ha extraído de la base Pubmed artículos de libre acceso exclusivamente. En Biomed Central que es, una base de acceso libre con algunos artículos restringidos, se llevó a cabo desde ordenadores de la universidad de Valladolid para aumentar el rango de búsqueda bibliográfica incluyendo por lo tanto algunos artículos de pago.

Una vez realizada la búsqueda se revisó la bibliografía de los artículos recuperados para buscar otros artículos.

Las palabras clave que se han usado son: "HerpesZoster", "Shingles", "Chickenpox", "Varicella", "Varicellavaccine" y "Vaccine" y se han usado los operadores booleanos AND y OR.

De tal forma que se usaron las siguientes cadenas de búsqueda:

**PubMed:** ("herpes zoster" [MeSHTerms] OR ("herpes" [AllFields] AND "zoster" [AllFields]) OR "herpes zoster" [AllFields]) AND ("chickenpoxvaccine" [MeSHTerms] OR ("chickenpox" [AllFields] AND "vaccine" [AllFields]) OR "chickenpoxvaccine" [AllFields] OR ("varicella" [AllFields] AND "vaccine" [AllFields]) OR "varicellavaccine" [AllFields]).

**Biomed Central:** Herpes Zoster AND VaricellaVaccine.

**Selección de estudios:** se identificaron 523 estudios. Después de revisar la calidad metodológica por parte de la investigadora siguiendo un procedimiento estructurado (ver anexo 1), se seleccionaron 20 estudios.

**Extracción de datos:** Los aspectos de interés sobre HZ para este TFG son:

- a) Incidencia del HZ
- b) Hospitalización por HZ
- c) Aparición de exantema postvacunal
- d) Asociación con el tipo de la población (edad, sexo y poblaciones especiales)
- e) Dolor (una vez presentada la enfermedad)
- f) Virus que produce el HZ

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### Criterios de inclusión

- Los estudios incluidos debían tener: tanto grupo intervención (vacunados) como grupo control (no vacunados o siguiendo una pauta vacunal base).
- Todos los artículos debían tener una calidad igual o superior a 3/5 siguiendo los criterios del **Anexo 1**.
- Los artículos debían estudiar la incidencia según la vacuna de la varicela y no la incidencia de la vacuna de Herpes zoster.

### Criterios de exclusión

- Los artículos predictivos se han excluido debido a que no aportan datos reales ni concluyentes.
- Idioma distinto al inglés o español.

## RESULTADOS

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica se han hallado 367 artículos en Pubmed y 156 en Biomed Central, de los cuales, estaban duplicados 314 en total. De los 209 restantes, se eliminaron 158 artículos tras aplicar el protocolo establecido por los siguientes motivos: 67 tras la lectura del título y 91 tras la lectura del resumen, por no ajustarse a los criterios establecidos previamente. Después de este cribado quedaron 51 trabajos. Tras la lectura del texto completo se descartaron 37. Por otro lado, se añadieron 13 artículos que eran citados en los anteriores y que tras la lectura del texto completo se seleccionaron 6 por lo que se obtuvo un total de 20 artículos. De los artículos seleccionados 11 corresponden a la base de Pubmed, 3 a Biomed Central y 6 a otras fuentes.

En la Tabla 1 se recogen las referencias bibliográficas de los 20 artículos seleccionados.

Y en la figura 1 se representa el diagrama de flujo seguido en la selección de los artículos utilizados para este TFG.

Tabla 1: Referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS SELECCIONADAS	
10.	Sheila Weinmann CCDSSMRMVKR. Incidence and Clinical Characteristics of Herpes Zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009. <i>Journal of Infectious Diseases Advance</i> . 2013 Agosto.
11.	Ruth Gil Prieto SWAGELGGPMGAGdM. Different vaccination strategies in Spain and its impact on severe varicella and zoster. <i>Elsevier</i> . 2013 Noviembre; 32.
12.	Sophie Hambleton SPSPSLEDSAAG. Risk of Herpes Zoster in Adults Immunized. <i>The Journal of Infectious Diseases</i> . 2008; 197(9).
13.	Benson Ogunjimi PVDPB. Herpes Zoster Risk Reduction through Exposure to Chickenpox patients: A systematic multidisciplinary review. <i>PLOS</i> . 2013 junio; 8(6).
14.	Kosuke Kawai BGGCJA. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. <i>BMJ Open</i> . 2014 Abril; 4.
26.	Iain Hardy AAGPSPL. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 1991 Octubre; 325(22).

Tabla 1 (continuación): Referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS SELECCIONADAS	
27.	Jessica Leung RHNAMAJFZ. Herpes Zoster Incidence Among Insured Persons in the United States, 1993-2006: Evaluation of impact of varicella vaccination. <i>oxford journal</i> . 2011 febrero; 52(3).
28.	Aisha O. Jumaan OYLAJKBKGJFS. Incidence of Herpes Zoster, Before an after Varicella Vaccination- Associated Decreases in the incidence of Varicella, 1992-2002. <i>The Journal of Infectious Diseases</i> . 2005 junio; 191(7).
29.	Rebecca L. Redman SNLZCLRMWBWBAMA. Early Reconstitution of Immunity and Decreased Severity of Herpes Zoster in Bone Marrow Transplant Recipients Immunized with Inactivated Varicella vaccine. <i>The Journal of Infectious Diseases</i> . 1997 Abril; 176(85).
30.	Meredith A. Reynolds SSCRHASLJFS. The Impact of the Varicella Vaccination Program on Herpes Zoster epidemiology in the United States: A Review. <i>The Journal of Infectious Diseases</i> . 2008; 197(2).
31.	Rachel Civen SSCAJHWMPGJFS. The Incidence and Clinical Characteristics of Herpes Zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination. <i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i> . 2009 Noviembre; 28(11).
32.	Rachel Civen MMJZARHLMSRB. Update on Incidence of Herpes Zoster Among Children and Adolescents After Implementation of Varicella Vaccination, Antelope Valley, CA, 2000 to 2010. <i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i> . 2016 Octubre; 35(10).
33.	Elizabeth A. Humes DMWSKJLH. Trends in Hospitalizations With Primary Varicella and Herpes Zoster During the Prevaricella and Initial Postvaricella and Herpes Zoster Vaccine Eras, Connecticut, 1994–2012. <i>ELSEVIER</i> . 2015 enero; 10.
34.	Goldman GS. Universal Varicella Vaccination: Efficacy Trends and Effect on Herpes Zoster. <i>International Journal of Toxicology</i> . 2005 Abril; 24.
35.	D. Scott Schmid AOJ. Impact of Varicella Vaccine on Varicella-Zoster Virus Dynamics. <i>Clinical Microbiology Reviews</i> . 2010 Enero; 23(1).
36.	Sybil Pinchinat AMCCHBRWJ. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. <i>BioMed Central</i> . 2013; 170(13).
37.	Napoleón Pérez-Farinós MOCGFLGCSCIRGRJGGRR. Varicella and Herpes Zoster in Madrid, based on the Sentinel General Practitioner Network: 1997–2004. <i>BioMed Central</i> . 2007 Junio; 7(59).
38.	Nozomu Toyama KSotSotMP. Epidemiology of Herpes Zoster and Its Relationship to Varicella in Japan: A 10-Year Survey of 48,388 Herpes Zoster Cases in Miyazaki Prefecture. <i>Journal of Medical Virology</i> . 2009 Junio; 81.
39.	Kylie S. Carville MARHAK. A decline in varicella but an uncertain impact on zoster following varicella vaccination in Victoria, Australia. <i>ELSEVIER</i> . 2010 Enero; 28.
40.	Peter Tanuseputro BZKJCJCK. Population-based incidence of herpes zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program. <i>ELSEVIER</i> . 2011 septiembre; 29.

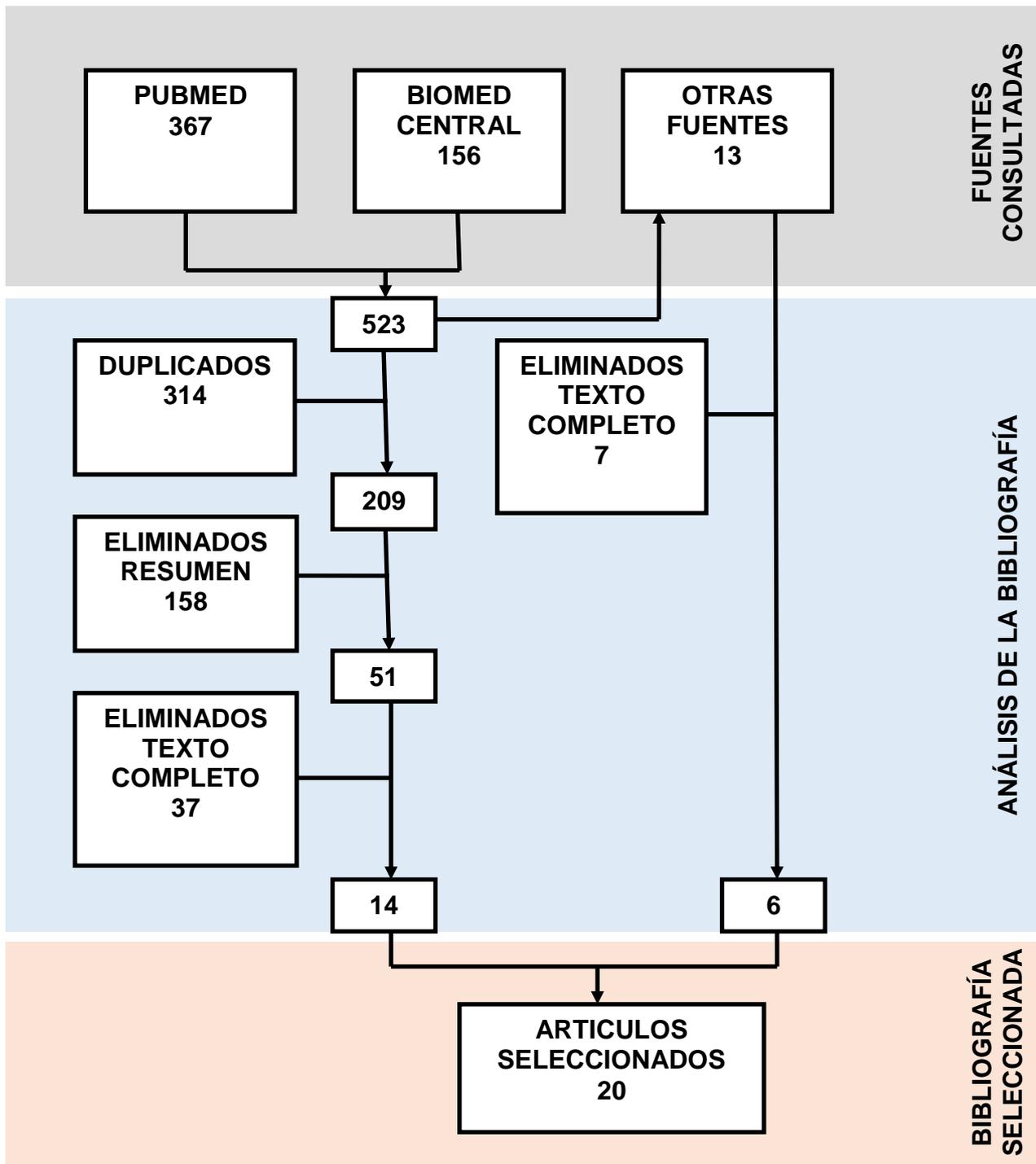


Figura 1: Diagrama de flujo de la revisión bibliográfica realizada.

A continuación, tras la lectura crítica de estos artículos se ha procedido a la realización de unas tablas compuestas por los apartados que se deseaban evaluar.  
(25)

Las tablas recogen los siguientes apartados:

- Año y Autor
- Diseño y calidad
- Tamaño de la muestra
- Medida efecto y riesgo basal
- Riesgo absoluto, riesgo relativo e intervalo de confianza al 95%
- Comentarios y limitaciones

Los artículos se distribuyen en las siguientes zonas geográficas:

- a) 13 estudios en Estados Unidos.<sup>10,12,13,27-35</sup>
- b) 3 estudios en Europa: de los cuales dos se circunscriben a España.<sup>11,36,37</sup>
- c) 1 estudio en Japón.<sup>38</sup>
- d) 1 estudio en Australia.<sup>39</sup>
- e) 1 estudio en Canadá.<sup>40</sup>
- f) 1 a nivel global.<sup>14</sup>

	Autor año	Diseño calidad	Muestra	Medida efecto riesgo basal	Resultado (relativos y absolutos) medias de impacto IC95%	Comentarios
26	<b>Intervención:</b> Comparación prospectiva de un grupo de entre 6 meses y 10 años con inmunosupresión controlada durante el estudio que padecen leucemia el grupo intervención es vacunado con virus inactivados de varicela y un grupo control que no es vacunado y observación de la incidencia del virus herpes zoster.					
	Hardy 1991	Estudio de cohortes Calidad 4/5	192 sujetos GI= 96 GC=96	La incidencia del HZ no aumenta tras la vacunación de varicela RB= 15%	Tasa bruta de HZ= 0,8-2,46·100 personas/año RRR=72% RAR=10,9% IC95%= 0,78 a 0,09	Una sola dosis vacunal. <u>Limitaciones:</u> * Grupo de edad reducido. * No uso de código de definición de HZ.

	Autor año	Diseño calidad	Muestra	Medida efecto riesgo basal	Resultado (relativos y absolutos) medias de impacto IC95%	Comentarios
10	<b>Intervención:</b> Comparación retrospectiva en un grupo con herpes zoster y otro grupo sin HZ ambos menores de 18 años que se estudia con el fin de saber si la vacunación con varicela es el causante de la infección vírica o su reactivación, demostrando que la vacunación es un factor protector ante el HZ.					
	Weinmann 2013	Estudio de casos y controles Calidad 5/5	254 sujetos GI=83 GC=171	Determinar cuántos casos de HZ son producidos por la vacunación de varicela RB (NC)	Incidencia de HZ pre vacuna=112·100.000personas/año Incidencia de HZ post vacuna=5·100.000personas/año (P=0.05) RRR=45% RAR=43% IC95%=0,66 a 0,43	Uso del código ICD9-053 para definir HZ. Dos dosis de vacunación. <u>Limitaciones:</u> * Estudio voluntario participativo. * Sujetos limitados.

	Autor año	Diseño calidad	Muestra	Medida efecto	Resultado (relativos y absolutos) medias de impacto IC95%	Comentarios
36	<b>Intervención:</b> Realización de una búsqueda bibliográfica sobre la incidencia del HZ en Europa, evaluando la edad media de aparición, el sexo en el que predomina, la exposición a varicela y la relación entre la incidencia y la administración de la vacuna de la varicela.					
	Pinchinat 2013	Revisión bibliográfica Calidad 5/5	21 estudios	Incidencia según la edad Incidencia según el sexo Relación del HZ con la inmunización artificial Evolución de la incidencia de HZ en EU	-Riesgo de HZ aumenta exponencialmente a los 50 -Las mujeres tienen mayor riesgo -La inmunización artificial previene el HZ Aumento de HZ desde 1975 =3,4/1000 personas-año	<u>Limitaciones:</u> * Diseños diferentes. * Registros incompletos. * No homogeneización para la definición del HZ en los estudios revisados.

	Autor año	Diseño calidad	Muestra	Medida efecto	Resultado (relativos y absolutos) medias de impacto IC95%	Comentarios
13	<b>Intervención:</b> Revisión sistemática en la que se pregunta de la existencia de algún estímulo externo de exposición y se busca una reducción del riesgo de padecer HZ tras la exposición de los pacientes a varicela ya sea mediante vacunación o exposición directa al virus.					
	Ogunjimi 2013	Revisión bibliográfica Calidad 5/5	40 estudios	Relación del HZ con: -Exposición a varicela -Vacunación -Tiempo de inmunización -Evolución del HZ con el tiempo	Existe un sistema de inmunización exógeno, aunque no en todas las personas o situaciones. La combinación de vacunación e inmunización exógena disminuye el riesgo de padecer HZ.	<u>Limitaciones:</u> * No se incluyeron artículos de revisión por pares. * No se incluyeron artículos que solo poseían el resumen. * No datos de época prevacunacional.

	Autor año	Diseño calidad	Muestra	Medida efecto riesgo basal	Resultado (relativos y absolutos) medias de impacto IC95%	Comentarios
11	<b>Intervención:</b> Realización de un estudio retrospectivo analítico en España a partir del año 2005 en el que se inicia la vacunación con virus de varicela hasta el 2010, observando la variación en la hospitalización por varicela y HZ.					
	Prieto 2013	Estudio de casos y controles Calidad 5/5	27736 hospitalizaciones al año P=0,794	Observar la variación de incidencia de HZ previa a vacunación con varicela y 5 años después de la vacunación. Personas mayores de 84 años hospitalizadas por HZ RB(NC)	menores de 5 años P=0.02 Año 2005 CI95% = 43,8-49,73 Año 2010 CI95%= 24,5-28,6  mayores de 84 años: P=0.026 Año 2005 CI95%=51,94-55,52 Año 2010 CI95% =91,62-103,73	<u>Limitaciones:</u> * Sistema de datos imperfecto que no cumple con el CIE9. * Diferentes estrategias de vacunación en las CCAA * Solo se vacuna a población pediátrica

	Autor año	Diseño calidad	Muestra	Medida efecto riesgo basal	Resultado (relativos y absolutos) medias de impacto IC95%	Comentarios
27	<b>Intervención:</b> Realización de un estudio longitudinal analítico en Estados Unidos a partir del año 1993 previo al inicio de la vacunación con virus de varicela, el inicio de la vacunación se produce en 1995 y abarca hasta el 2006, observando la variación de la incidencia de HZ en relación a la vacunación con varicela.					
	Leung 2011	Estudio de casos y controles Calidad 5/5	10.9 millones sujetos  Casos de HZ: 282,973	Determinar si se ha producido un aumento en los casos de HZ.  Determinar cuántos casos de HZ son producidos por la vacunación de varicela. RB: 52.5% -53.2%	Incidencia de HZ (P=0.01) Año 1993 = 1.7/1000 personas-año Año 2006 = 4.4/1000 personas-año Diferencia de incidencia de HZ en zonas con alta vacunación y zonas con tasas de vacunación bajas IC99% = 0.3173	Uso del código ICD 9 para el diagnóstico de HZ. El estudio incluye todos los grupos poblacionales. <u>Limitaciones:</u> Exposición a la varicela menor al real en ciertos grupos.

	Autor año	Diseño calidad	Muestra	Medida efecto riesgo basal	Resultado (relativos y absolutos) medias de impacto IC95%	Comentarios
28	<b>Intervención:</b> Realización de un estudio longitudinal analítico en Estados Unidos a partir del año 1992 previo al inicio de la vacunación con virus de varicela, el inicio de la vacunación se produce en 1995 y abarca hasta el 2002, observando la variación de la incidencia de HZ en relación a la vacunación con varicela.					
	Jumaan 2005	Estudio de casos y controles  Calidad 4/5	3.9 millones de sujetos	Determinar si se ha producido un aumento en los casos de HZ en EEUU.  Determinar cuántos casos de HZ son producidos por la vacunación de varicela EEUU. (Grupo de sujetos de 0-9 años). RB(NC)	Incidencia de HZ (P=0.05) Año 1992 =4 por mil Año 2002 =3.75 por mil  Incidencia post vacunal 1999-2002 (p=0.05):0,49 /1000 casos	Uso del código ICD 9 para el diagnóstico de HZ. <u>Limitaciones:</u> *Tiempo insuficiente de espera para la aparición de HZ en relación con el inicio de la vacunación y el tiempo medio de latencia.

	Autor año	Diseño calidad	Muestra	Medida efecto riesgo basal	Resultado (relativos y absolutos) medias de impacto IC95%	Comentarios
12	<b>Intervención:</b> Realización de un estudio prospectivo en el que se selecciona un grupo de adultos sanos a los que se les administra dos dosis vacunales de varicela y se realiza un seguimiento observando la incidencia de herpes zoster.					
	Hambleton 2008	Estudio de cohortes  Calidad 3/5	363 sujetos	Determinar en un grupo de adultos que es vacunado con varicela el riesgo de padecer HZ. RB(NC)	Incidencia de HZ IC95%= 0.12-3.62 casos/1000 personas año Comparado con población no vacunado 2,15-4,05/1000 personas -año	Población seleccionada de 10 a 26 años. Administración de dos dosis de vacuna. <u>Limitaciones:</u> * No uso del código ICD 9 para el diagnóstico de HZ. * No grupo control. * Tiempo de seguimiento corto.

	Autor año	Diseño calidad	Muestra	Medida efecto riesgo basal	Resultado (relativos y absolutos) medias de impacto IC95%	Comentarios
29	<b>Intervención:</b> Estudio prospectivo en el que se selecciona un conjunto de pacientes a los cuales, se les administrara una o tres dosis de vacuna de la varicela, un mes antes a que se les realice un trasplante de medula y se les realizará un seguimiento de 1 año con el fin de determinar si la vacuna protege contra la aparición del HZ.					
	Redman 1997	Estudio de cohortes  Calidad 5/5	Una dosis vacunal= 27 sujetos  Tres dosis vacunales= 45 sujetos	Evaluar si la administración de una o tres dosis de vacuna e la varicela disminuye el riesgo de padecer herpes zoster tras un trasplante de medula.  RB = 28% – 30%	RR (1 dosis) = 1.08 RR (3 dosis) = 0.73 RAR (3 dosis) =8% RRR (3 dosis) =0,26  IC95%(1 dosis) =0.40 IC95%(3 dosis) =1.96	<u>Limitaciones:</u> * Tiempo limitado. *Número de pacientes limitados.

	Autor año	Diseño calidad	Muestra	Medida efecto	Resultado (relativos y absolutos) medias de impacto IC95%	Comentarios
14	<b>Intervención:</b> Realización de una revisión bibliográfica sistemática de artículos provenientes de todo el mundo con el fin de evaluar la incidencia de herpes zoster, la incidencia según la edad y observar si la introducción de la vacuna de la varicela ha producido un aumento en la incidencia de HZ.					
	Kawai 2014	Revisión bibliográfica Calidad 5/5	130 artículos	<p>Incidencia de HZ en todo el mundo</p> <p>Tendencia temporal del HZ desde la era prevacunal hasta pasados 10 años de la introducción de la vacuna de varicela.</p> <p>Hospitalizaciones por HZ</p>	<p>Incidencia de HZ= 3-5/ 1000 personas año.</p> <p>No hay evidencias de que la vacunación con varicela aumente el riesgo de padecer HZ.</p> <p>Incidencia a los 60 años= 6-8/1000 personas-año</p> <p>Incidencia a los 80 años = 8-12/1000 personas-año</p>	<p><u>Limitaciones:</u></p> <p>* Estudios con diferente calidad, distribución de edades y población.</p> <p>* No incluidos inmunodeprimidos o complicaciones raras de HZ.</p> <p>* Diferente definición de HZ en los estudios.</p>
30	<b>Intervención:</b> Búsqueda bibliográfica sobre el impacto del programa vacunal de varicela en la epidemiología de HZ en Estados Unidos.					
	Reynolds 2008	Revisión bibliográfica Calidad 3/5	2 estudios	El impacto del programa vacunal de varicela en la epidemiología de HZ en Estados Unidos.	<p>Incidencia de HZ e la era prevacunal evaluada en dos periodos (1945-1959) aumento de 112 casos/100000persona año a 150/ 100000persona año.</p> <p>Incidencia de HZ en era postvacunal(1997-2003) aumento sobre los anteriores 2.77 a 5.25 casos más/ 100000personas año</p>	<p><u>Limitaciones:</u></p> <p>* Número insuficiente de artículos.</p>
31	<b>Intervención:</b> Estudio retrospectivo en el que se estudia la población de Antelope Valley con el fin de determinar si la vacunación con el virus de varicela aumenta el riesgo de padecer HZ.					
	Civen 2009	Estudio de casos y controles Calidad 5/5	350000 sujetos	<p>Observar la incidencia de HZ en niños y adolescentes tras la vacunación de la varicela y comparación con aquellos que pasan la enfermedad.</p> <p>RB=0,47%</p>	<p>Incidencia de HZ 2000-2006 =19.2/100000 con un IC95%= (14.6-25.2)</p> <p>En menores de 10 años disminuye un 55%</p> <p>En el grupo de 10 a 19 aumenta un 63%</p> <p>RR de HZ en comparación entre los vacunados y los que pasaron la enfermedad (IC 95%) entre los años 2000-2006 =0.08 (0,06-0.11)</p>	<p>Estudia el riesgo de HZ según el sexo</p> <p><u>Limitaciones:</u></p> <p>* No se poseen datos previos al 2000 sobre HZ.</p> <p>HZ es una enfermedad poco común en niños y adolescentes.</p> <p>* No diagnóstico de laboratorio.</p>

	Autor año	Diseño calidad	Muestra	Medida efecto riesgo basal	Resultado (relativos y absolutos) medias de impacto IC95%	Comentarios
40	<b>Intervención:</b> Estudio retrospectivo a partir de las bases de datos del sistema de salud de Ontario con el fin de evaluar la incidencia de HZ en la población y su variación en la introducción de la vacuna de la varicela.					
	Tanuseputro 2011	Estudio de casos y controles Calidad 5/5	13,2 millones de sujetos (población de Ontario de 1992-2010)	Evaluar la incidencia de HZ de Ontario desde 1992 a 2010 observando si aumenta tras la vacunación con el virus de la varicela RB(NC)	Incidencia anual de HZ= 323·100.000 personas-año Incidencia de HZ: Grupo de 50-59 años = 455·100.000 p-a Grupo +80 años= 841·100.000 p-a	Mayor incidencia en mayores de 60 años Uso del código ICD9 para el diagnóstico de HZ. <u>Limitaciones:</u> * Bases de datos no abarcan casos que no acuden a servicio sanitario. * Error en algunos diagnósticos.
33	<b>Intervención:</b> Estudio retrospectivo en el que se estudian las hospitalizaciones por HZ de Connecticut con el fin de determinar si la vacunación con el virus de varicela aumenta el riesgo de padecer HZ.					
	Humes 2015	Estudio de casos y controles Calidad 4/5	4693 casos	Evaluar las hospitalizaciones por HZ relacionado con la introducción de la vacuna de la varicela en Connecticut ente 1994-2012 RB(NC)	Tasa de hospitalizaciones por HZ por 100000 personas-año: 1994-2000=5.9 2001-2006=6.2 2007-2012=6.7 IC95%=0.8	Incidencia según la edad Uso del ICD9 <u>Limitaciones:</u> * Código no validado * Las hospitalizaciones no representan el 100% de casos.
39	<b>Intervención:</b> Estudio retrospectivo en el que se evalúa la incidencia de HZ y población afectada por HZ en la era prevacunacional, era vacunación privada y finalmente en la vacunación pública con el virus de la varicela					
	Carville 2010	Estudio de casos y controles Calidad 5/5	10535 sujetos con HZ	Evaluar la incidencia de HZ relacionado con la introducción de la vacuna de la varicela en Australia Seleccionando 3 periodos: era prevacunacional Vacunación privada Vacunación pública RB(NC)	Era prevacunacional 1995-1998 Incidencia IC95%=0.96 (4-21%) =13% Era vacunal 1998-2007 IC95% (3-7%)=5% Vacunación privada 2000-2005 Incidencia IC95%=1.02(1.00-1.05) Vacunación pública 2006-2007 Incidencia IC95%=1,09(0,94-1,24)	Observa la incidencia según el sexo Uso del código ICD9 para diagnóstico de HZ <u>Limitaciones:</u> * Bases de datos incompletas * Errores en el uso del código

	Autor año	Diseño calidad	Muestra	Medida efecto riesgo basal	Resultado (relativos y absolutos) medias de impacto IC95%	Comentarios
32	<b>Intervención:</b> Estudio retrospectivo en el que se estudia la población de Antelope Valley con el fin de determinar si la vacunación con el virus de varicela aumenta el riesgo de padecer HZ abarcando del 2000 al 2010					
	Civen 2016	Estudio de casos y controles  Calidad 5/5	373000 sujetos	Observar la incidencia de HZ en niños y adolescentes tras la vacunación de la varicela y comparación con aquellos que pasan la enfermedad.  RB (NC)	Incidencia de HZ en niños menores de 10 años disminuye un 69% 2000-2006=41.6 casos/100000 2007-2010=12.8 casos/100000 Incidencia de HZ en niños de 10 a 19 años aumenta un 13% 2000-2006=68.0casos/100000 2007-2010=78.2casos/100000	Observa la incidencia según el sexo <u>Limitaciones:</u> * No se poseen datos previos al 2000 sobre HZ. HZ es una enfermedad poco común en niños y adolescentes. * No diagnóstico de laboratorio.
37	<b>Intervención:</b> Estudio retrospectivo que evalúa la incidencia de HZ en Madrid durante los años previos al inicio de la vacunación con varicela (2005) con el fin de determinar si el incremento de casos de HZ tiene correlación con el inicio de la vacunación.					
	Pérez-Farinós 2007	Estudio de casos y controles  Calidad 4/5	1798 casos de HZ	Evaluar la incidencia de HZ en la época previa al inicio de la vacunación con virus atenuados de varicela en Madrid.  RB(NC)	Incidencia de HZ 1997=249.9 casos por 100000personas año IC95%=( 217,9-282,0) Incidencia de HZ 2004=359.4casos por 100000personas año IC95%=(322.3-396.6)	Observa la incidencia según el sexo No uso de código ICD9 <u>Limitaciones:</u> * Bases de datos incompletas
38	<b>Intervención:</b> Estudio retrospectivo realizado en Miyazaki en el que se evalúa la evolución de la incidencia de herpes zoster y su variación tras la vacunación con varicela					
	Toyama 2009	Estudio de casos y controles  Calidad 5/5	48388 casos de HZ	Evaluar la incidencia de HZ desde 1997 a 2006 y su relación con la vacunación de la varicela.  RB(NC)	Incidencia de HZ entre 1997-2006 4,15/1000personas año Incidencia de HZ 1999=2,77/1000 Incidencia de HZ 2003=5,25/1000 Un aumento de 23% en los casos de HZ entre 1997-2006	<u>Limitaciones:</u> * No uso de código ICD9 o diagnóstico estandarizado * Bases de datos incompletas

	Autor año	Diseño calidad	Muestra	Medida efecto	Resultado (relativos y absolutos) medias de impacto IC95%	Comentarios
34	<b>Intervención:</b> Revisión de los estudios realizados en Antelope Valley durante los años 1995-2002 y revisión de los resultados obtenidos sobre la incidencia de HZ y su relación con la vacuna de varicela.					
	Goldman 2005	Revisión Bibliográfica Calidad 5/5	2 estudios	Incidencia de HZ y relación con la vacuna de la varicela.	Incidencia de HZ= 223/100.000 personas-año IC95%=(10,1-26)=16,1	Cambio de punto de vista. Añade los años previos para una visión general. <u>Limitaciones:</u> Aún no está finalizado el estudio.

	Autor año	Diseño calidad	Muestra	Medida efecto	Resultado (relativos y absolutos) medias de impacto IC95%	Comentarios
35	<b>Intervención:</b> Revisión bibliográfica que estudia la variación de incidencia de HZ en estados unidos desde 1992 era prevacunado hasta 2002.					
	Scott 2010	Revisión Bibliográfica Calidad 4/5	158 estudios	Incidencia de HZ y relación con la vacuna de la varicela.	Incidencia de HZ estable 1992-2002 = 0,4 ·1000 /personas- año El riesgo aumenta con la edad a partir de los 50 años	Estudio del exantema post vacunal <u>Limitaciones:</u> Comparación de estudios diferentes. No definición base para HZ

CCAA: Comunidades Autónomas, GC: grupo control, GI: grupo intervención, HZ: Herpes Zoster, IC95%: intervalo de confianza del 95% (significación estadística), ICD: International Classification of Disease (Clasificación internacional de enfermedades), NC: no conocido, RAR: Reducción absoluta de riesgo, RB: riesgo basal, RRR: reducción relativa de riesgo

## INCIDENCIA DE HERPES ZOSTER

### Incidencia de HZ en la población

De los trabajos seleccionados se obtienen diferentes estimadores sobre la incidencia de HZ en la población. Según su población muestral y objetivo del trabajo y después de un análisis en el que se establece una premisa que es la incidencia global sobre la población, resultan los siguientes resultados: la incidencia de HZ oscila entre 2 y 5/ 1000 personas-año mostrando variaciones en los diferentes estudios según el rango de edad seleccionado. Así la incidencia muestra un aumento a partir de los 50 años con unos valores de entre 6-8/1000 personas-año que alcanza su índice de incidencia máxima en el grupo de personas mayores de 80 años, llegando a ser de entre 8-12/1000 personas-año.

Estos resultados son semejantes en todos los países estudiados, además de equiparables al estudio de población europea realizado por Pinchinat en 2013 que abarca el mayor rango de años (1990-2010) o la revisión bibliográfica a nivel mundial realizado por Kawai en 2014, ambos de alta calidad 5/5 según los criterios de evaluación de calidad recogidos en el **Anexo 1**.<sup>14,36</sup>

A nivel de España se encuentra que en el estudio realizado en 2013 por Prieto los resultados de incidencia de HZ fueron de 10,33/100.000 personas-año.

En la figura 2 se representa una media en base a los artículos estudiados de la incidencia del HZ en la población en función de la edad.<sup>11</sup>

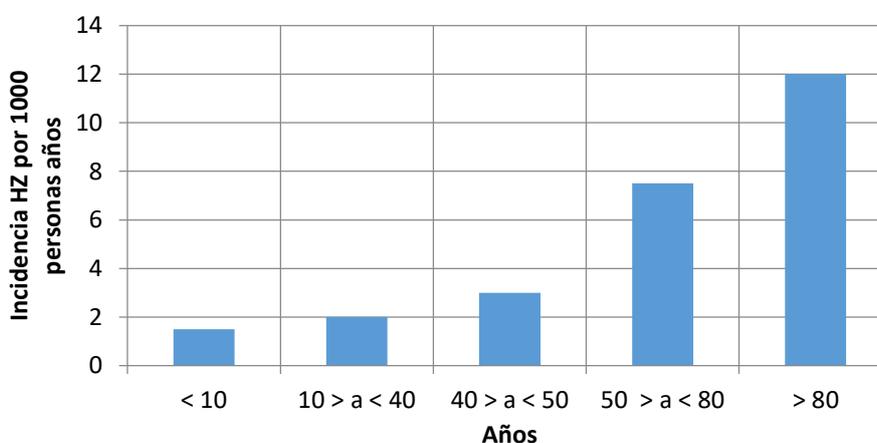


Figura 2: Incidencia del HZ en función de la edad.

## Evolución de la incidencia de HZ

En cuanto a la evolución de la incidencia de HZ, se observa que en los estudios llevados a cabo durante periodos cortos de tiempo sin abarcar era pre y post vacunal obtienen resultados inconsistentes, con poco o ningún cambio en la incidencia. Es el caso del estudio realizado por Hardy 1991 en el que el seguimiento de los sujetos es insuficiente para desarrollar el HZ, incluso en población inmunodeprimida como es el caso del estudio. De forma similar a este caso, se encuentra el estudio realizado por Redman en 1997 a pacientes candidatos o trasplantados de médula ósea (inmunosupresión controlada).<sup>26,29</sup>

Los estudios que abarcaban mayor número de años, partiendo de uno o dos años prevacunales y época vacunal obtuvieron resultados que indicaban un aumento en la incidencia de HZ con los años, lo que sugiere un posible impacto de la vacunación contra la varicela. Es el caso del estudio realizado en Antelopey Valley en Estados Unidos por Civen durante los años 1995-2002 y en su segundo estudio realizado entre los años 2000-2010 en los que se incluía un año de era pre vacunal ya que la introducción de la vacuna en la población se produjo en 1995.<sup>31,32</sup> En ambos casos el resultado mostraba un aumento de la incidencia de HZ que se relacionaba con la introducción de la vacuna con un aumento del 63% de casos en el grupo poblacional de entre 10-19 años en el primer estudio realizado y un aumento de 13% en los años posteriores.

Sin embargo, todos aquellos estudios que abarcaban un mayor número de años tanto de la era prevacunal como la post, mostraban un aumento en la incidencia de HZ con un origen previo al inicio de la vacunación contra el virus de la varicela y que continuaba aumentando en la era vacunal. Estos estudios concluyeron: que el aumento no se debía únicamente al programa de vacunación, aunque sí podría tener influencia. Es el caso del estudio realizado por Carvillie en Australia entre 1995-2007 o el de Toyama realizado en Japón entre los años 1997-2006 o el realizado en Estados Unidos por Jumaan entre los años 1992 y 2005 concluyendo todos ellos que pese a que se observaba una tendencia de aumento en la incidencia de HZ ésta no se podía llegar a relacionar de forma directa con el inicio de la vacunación de la varicela a la población.<sup>28,38,39</sup>

En la figura 3, se representa la incidencia medida en Europa, extraída del artículo de Pinchinat <sup>36</sup>, obteniendo la incidencia media en Europa en el año 2013.

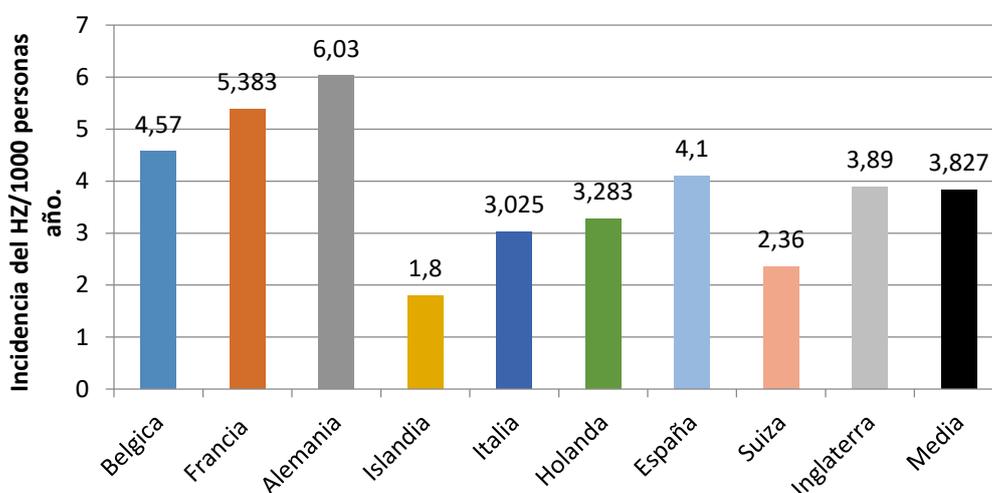


Figura 3: Incidencia del HZ en Europa y valor medio de la incidencia.

### Incidencia según la edad

Las tendencias de la incidencia de HZ en relación a la edad de la población mostraron que a partir del inicio de la vacunación contra la varicela los grupos de edades comprendidas entre 0 y 5 años mostraban una disminución en la incidencia, es el caso del estudio realizado por Civen en Estados Unidos en el que obtiene un  $P < 0.001$  entre el 2000-2006 para población vacunada menor de 10 años con una disminución de 55% de casos de HZ.<sup>32</sup> El estudio realizado por Humes en Connecticut en 2015 obtiene que la incidencia de HZ tras 5 años de la introducción de la vacuna de la varicela disminuye un 19,4% en menores de 15 años.<sup>33</sup>

Se obtuvo un aumento en los grupos de personas mayores a 50 años, aumentando proporcionalmente con la edad hasta su pico de máxima incidencia a los 80 años. Éste dato se observa en el artículo realizado por Prieto en España en 2013 en el que se muestra un aumento de incidencia de HZ en población mayor de 84 años obteniendo un  $P = 0.026$  pasando de 53,73 a 97,68 casos por 100.000 en 5 años de vacunación de varicela.<sup>11</sup> Otro ejemplo es el estudio realizado por Tanuseputro en 2011 en Canadá en el que la diferencia de la incidencia de HZ en el grupo de 50 años es de 455 casos por 100.000 personas-año en comparación con el grupo de mayores de 80 años

en el que la incidencia es de 841 casos por 100.000 personas-año. En este último grupo se observó que tras la vacunación el HZ aumento un 7% en personas mayores de 80 años.<sup>40</sup>

## HOSPITALIZACIONES POR HZ

Cinco de los artículos seleccionados han revisado los casos de HZ que requieren hospitalización debido a su gravedad o complicaciones asociadas. Se ha observado un aumento en las hospitalizaciones de forma generalizada, pero al analizar este dato dividido por edad de la población y por lo tanto por grupo vacunado y no vacunado contra el virus de la varicela, obtuvieron que los grupos de menor edad presentan una disminución significativa en el requerimiento de la hospitalización una vez presentada la enfermedad, en comparación con un aumento no significativo en la población de mayor edad. Así se puede ver en el estudio realizado por Humes en Connecticut en 2015 en el que obtuvo una disminución de hospitalización por HZ de 19,4% en la población menor de 15 años y un aumento de 5,1 % en la población de igual o más de 60 años de edad. Pero observando las hospitalización de forma generalizada se obtiene un aumento, es el caso del estudio de Prieto realizado en 2013 en el que se obtiene que de 2005 a 2010 la hospitalización aumentó de 9,71 a 10,9 por cada 100.000 personas-año.<sup>11,14,33,39,40</sup>

## APARICIÓN DEL EXANTEMA POSTVACUNAL (RASH)

Dos de los 20 artículos realizaban un estudio en el que correlacionaban la aparición de un “rash” o exantema, que aparecía posteriormente en la zona donde se administraba la vacuna contra la varicela, y un mayor riesgo de padecer HZ. El exantema en los dos artículos se definía como enrojecimiento local con ligero dolor en la zona afectada. Cabe destacar que los dos estudios toman como muestra poblaciones con rangos de edad diferentes y en el caso del primer artículo estudia una población especial. En ambos casos obtuvieron un resultado semejante con RR =5,75 si se padece el exantema de padecer HZ.<sup>26,35</sup>

## ASOCIACIÓN CON VARIABLES DE INTERÉS DEMOGRÁFICO

### Edad

Todos los estudios seleccionados se pueden clasificar en 2 grupos según la edad de la población estudiada:

- Estudios de población de entre 0 y 18/20 años.<sup>10,12,26,29-32,34</sup>
- Estudios de población de entre 0 y 80 o más años.<sup>11,13,14,27,28,33,35-40</sup>

Ambos grupos obtienen resultados semejantes sobre el riesgo de padecer HZ según la edad, así entre los grupos poblacionales entre 0 y 5/10 años ha disminuido el riesgo de padecer HZ, una vez introducida la vacuna contra la varicela.

El grupo poblacional entre 10 y 80 años ha experimentado un aumento de la incidencia de HZ, pero este incremento se inició, según los estudios, años antes de la introducción de la vacuna. Por último, sí se ha visto un aumento de incidencia significativo en el grupo de mayores de 80 años que sí presentaba influencia por la vacuna de la varicela.

### Sexo

Solo 8 de los 20 estudios seleccionados estudiaron la incidencia de HZ según el sexo y observaron una mayor incidencia de HZ en las mujeres, aunque el resultado en ninguno de los casos sea significativo. La incidencia de HZ en mujeres oscila entre un 51- 60 %.<sup>14,27,31,32,36-39</sup>

### Poblaciones especiales

Dos artículos analizaron poblaciones especiales inmunodeprimidas, en las que de manera controlada se realizaba la vacunación con la vacuna de la varicela y se estudiaba la incidencia de aparición de HZ en estos grupos. En el caso del primer artículo realizado por Hardy en 1991 estudia población infantil con leucemia, en el segundo caso en el trabajo realizado por Redman en 1997 se trata de pacientes candidatos o ya trasplantados de medula ósea. En ambos casos se observó que el uso de la vacuna de la varicela disminuía

significativamente el riesgo de padecer HZ. En el caso del artículo de trasplantados de MO, sólo era efectiva la respuesta con una dosis vacunal <sup>26,29</sup>

## **DOLOR DURANTE LA ENFERMEDAD**

En el caso de padecer la enfermedad de HZ pese a haber sido vacunado, se ha observado en dos estudios que los sujetos padecían menor dolor y menores complicaciones secundarias si eran vacunados con la vacuna de la varicela. Así es el caso del estudio realizado por Pinchinat en 2013 en el que observa que el 50% de los pacientes no vacunados con HZ desarrollaban neuralgia postherpética con dolor que perduraba más de un año en el 10% mientras que solo el 20% de los vacunados con HZ desarrollaban HZ y con menor duración de dolor. Por otro lado el estudio realizado por Carville en 2010 mostró que los pacientes vacunados tenían menor incidencia de dolor, 45% en comparación con el 77% de los no vacunados ( $p < 0.001$ ) con resultados significativos. <sup>31,36</sup>

## **CAUSANTE DEL HZ (CEPA DE VIRUS SALVAJE VS CEPA VACUNAL)**

Dos de los artículos partiendo de la hipótesis de Simpson buscaron saber si el causante del HZ había sido la cepa salvaje del VVZ o la misma vacuna de varicela. En ambos estudios los resultados no fueron significativos, pero cabe destacar que sí se halló la cepa de la vacuna en el brote herpético. En el estudio realizado por Ogujimi se halló la cepa vacunal mediante FAMA (fluorescent antibody to membrane antigen) en la lesión herpética. Así como en el artículo realizado por Hambleton en el que por el mismo método hallaron la cepa vacunal en la lesión de HZ. <sup>12,13</sup>

## DISCUSIÓN

**Volumen de la evidencia:** Tras la realización de la búsqueda bibliográfica se halló un gran número de estudios cuyo objetivo era conocer la relación entre la vacunación de varicela y el Herpes Zoster, de los cuales se seleccionaron 20 artículos. Actualmente y tras la realización de diversos estudios se ha observado que esta vacuna no sólo disminuye la tasa de incidencia de varicela en el mundo, sino también ha disminuido la incidencia de HZ. Así se observa en la revisión bibliográfica realizada a partir de 20 estudios que abarcan desde 1990 a 2016 a nivel mundial de calidad igual o superior a 3/5 (según el anexo 1). Estos 20 estudios incluyen: 3 estudios de cohortes, 11 estudios de casos y controles y 6 revisiones bibliográficas.

En dos de los artículos seleccionados realizados respectivamente por Civen en Antelope Valley entre los años 2000-2010 concluían que pese a disminuir la incidencia de HZ, esto sólo se produciría realizando una vacunación universal.<sup>31,32</sup> Por otro lado, el estudio realizado por Hardy en población inmunodeprimida, obtuvo resultados por encima de lo esperado disminuyendo el riesgo de padecer tanto varicela como HZ. Conociendo que la vacuna usada contenía virus vivos atenuados cabía esperar que en pacientes inmunodeprimidos provocara la enfermedad.<sup>26</sup> Este estudio fue respaldado más tarde por Redman que realizó un estudio similar con inmunodeprimidos.<sup>29</sup>

**Pacientes:** La suma total de pacientes incluidos en esta revisión procedente de los 20 estudios suponen un total cercano a los 30 millones de personas. Este volumen es poco habitual en las revisiones sistemáticas. En general el número de pacientes a estudiar es muy variado. En los estudios de cohortes el volumen de pacientes es de aproximadamente 150 con un seguimiento de más de 10 años. Los estudios de casos y controles abarcan un número mayor de población, entre 1700 a 13,2 millones con un total de 28.502.071 sujetos. Por último, las revisiones bibliográficas incluidas en el estudio seleccionaron un volumen de aproximadamente 20-30 artículos con un total de 353 artículos revisados. Se observa que en los diferentes estudios los rangos de edad son muy variados, siendo el rango más frecuentemente estudiado el que abarca la población desde menores de 10 años a mayores de 80, esto permite observar

una enfermedad como la producida por el VVZ, de tan larga duración que se expresa en la infancia con la enfermedad primaria, que es la varicela, y en la edad adulta, a partir de los 50 años aproximadamente, como Herpes Zoster.

Al ser una muestra amplia se consideran que las estimaciones finales en cuanto a porcentajes tienen una rigurosidad adecuada. Se observó que el riesgo de padecer HZ aumentaba con la edad y de forma exponencial a partir de los 50 años. Esto podría ocurrir debido a una disminución de anticuerpos fisiológica que permite que el virus que ha permanecido en el cuerpo latente vuelva a activarse y de lugar a la segunda enfermedad que es el HZ. Por otro lado, los autores concluyen que el aumento de la edad media de la población en prácticamente todo el mundo ha desencadenado un aumento de casos de HZ y por lo tanto un aumento en la incidencia, como se ve reflejado en los datos expuestos por el artículo de Kawai.<sup>14</sup>

En 8 estudios observaron que el riesgo de padecer HZ era mayor en mujeres que en hombres con una proporción de 51-60% de casos en mujeres. Este resultado podía tener relación con la estructura familiar seguida en la mayoría de países ejerciendo la mujer el papel de cuidadora familiar y por lo tanto teniendo mayor contacto con los niños que padezcan la varicela aumentando el riesgo de padecer un brote de HZ. Esta conclusión fue dada por Jessica Leung y por Rachel Civen en sus respectivos estudios.<sup>27,32</sup>

Por otro lado, se observó en 2 estudios que tras la vacunación con el VVZ aquellos sujetos que presentaban un enrojecimiento o “rash” en la zona tenían mayor riesgo de padecer HZ. Este dato no se pudo relacionar científicamente la asociación entre ambas variables. Pese a ello Scott en su estudio realizado en 2010 planteó la hipótesis que el rash podría darse por un “enquistamiento” del virus en el dermatomo de la zona que tendría mayor facilidad de reactivación.<sup>26,41</sup>

**Consistencia entre estudios:** Los resultados de los estudios varían según el rango de años que abarquen. No obstante, apenas hay heterogeneidad entre los estudios. Se observa que, a mayor rango, es más evidente la protección de la vacuna de la varicela contra el HZ. No obstante, todos los artículos apoyan la vacunación como medida de prevención contra el VVZ, y reconocen que el

aumento de incidencia de HZ podría estar influido por la vacuna, aunque no sería el causante principal. A pesar de esto los artículos concluyen que el envejecimiento de la población es el factor principal causante del aumento de HZ y que como medida de prevención de dicha enfermedad es recomendable la vacunación universal.

Todos los artículos incluidos en la revisión son de alta calidad e impacto, dos de los artículos destacan por abarcar un mayor número de años y de población seleccionada como son: el estudio realizado por Pinchinat en Europa y el estudio realizado por Kawai a nivel mundial. Ambos estudios concluían que la vacuna protegía a la población de padecer varicela, y que, pese a que la vacuna podría aumentar levemente la incidencia de HZ, esta era mayor si se padecía la enfermedad primaria. Por otro lado, recomendaban una vacunación universal de varicela, adaptando los calendarios vacúnales y las dosis a las zonas geográficas afectadas.<sup>14,36</sup>

En España los estudios realizados concluyen que es necesaria la unificación de los calendarios vacunales en las distintas CCAA, para que realmente la vacunación de grupo proteja frente a enfermedades tan virulentas como la varicela. Esta conclusión es dada por Prieto en su estudio realizado en 2013 cuyos resultados fueron equiparables a los dados por el Instituto de Salud Carlos III para el Ministerio de Sanidad y Política social previamente en 2007. Tras la introducción de la vacuna de la varicela se observó una disminución en los casos de varicela en todos los grupos de edad, en España al analizar el cambio (pre y post-vacunación) para cada Comunidad Autónoma, se observa que la mayor reducción (65%-75%) en la incidencia de varicela se ha producido en las Comunidades que introdujeron la vacunación en la infancia (Madrid, Navarra, Ceuta y Melilla), seguidas de Castilla y León y Castilla La Mancha (reducción en torno al 50%).<sup>42</sup>

Teniendo en cuenta los resultados de estos y otros estudios el calendario ha sido modificado recientemente en Castilla y León pasando a ser una vacunación universal. Siendo también una de las recomendación del Comité de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría ( AEPAP)<sup>11,17,20</sup>

**Estimación de sesgos:** La infección por HZ es una enfermedad de difícil diagnóstico, no sólo por su larga evolución, sino también por la variedad de definiciones que se le atribuyen. Las estimaciones de frecuencia y de riesgo encontradas en los distintos estudios, están sujetas a diversos tipos de sesgos. En primer lugar, han podido producirse sesgos de selección, por la incorporación a las muestras de estudio de pacientes atendidos a distintos niveles asistenciales hospitalario con mayor grado de afectación que el conjunto de casos con varicela.

Asimismo, en los estudios en los que se han empleado los códigos diagnósticos del alta hospitalaria como fuente de casos ha podido incurrirse en sesgos de clasificación. Algunos de ellos usaron la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9, CIE-10). Esta clasificación es la más utilizada, y define los síntomas y características que debe presentar la enfermedad para poder ser diagnosticada. No todos los artículos usaron este recurso para un mejor diagnóstico, por lo que la definición de HZ puede ser susceptible de pequeñas variaciones de unos artículos a otros.<sup>43,44</sup> De igual manera en los trabajos en los que solo se han contabilizado las infecciones por VHZ, una realización selectiva de las pruebas serológicas ha podido distorsionar las estimaciones de riesgo. Por último, a pesar de que se han realizado ajustes multivariantes en los estudios sobre factores de riesgo de VHZ, no siempre se han considerado en los ajustes todas las variables de interés; de hecho, no ha sido habitual controlar diferencias de nivel socioeconómico.

A los estudios seleccionados se les aplicaba una valoración de calidad que establecía los puntos clave que debían aparecer en los diferentes apartados del trabajo para que cumpliesen los criterios establecidos al inicio. La valoración se adaptaba a cada tipo de trabajo, es decir se evaluaban diferentes items en los estudios de cohortes que en los de casos y controles. Esta evaluación de calidad ha garantizado que los artículos incluidos fuesen lo más completos posibles y de mayor precisión respecto al tema planteado. Todo lo anteriormente citado nos lleva a que los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica tengan mayor aplicabilidad y fiabilidad.

Esta revisión bibliográfica evalúa la incidencia de HZ en una amplia zona geográfica que incluye: Estados Unidos, Europa (incluyendo 2 artículos de España), Japón, Canadá y Australia. Se ha encontrado poca bibliografía que

estudie el continente de Asia pese a haber sido el pionero en la vacunación contra la varicela; además de América latina y África de la que no se halló ningún artículo relevante sobre HZ.

**Precisión de las estimaciones:** El número de trabajos existente y amplio tamaño muestral de algunos de ellos permite asumir la precisión de las estimaciones realizadas, tanto de medidas de frecuencia como de medidas de riesgo.

**Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:** La reducción de riesgo relativa (RRR) varía mucho de unos trabajos a otros, así se puede observar que en el estudio de cohortes realizado por Hardy con niños con inmunosupresión controlada el RRR es de 72%. Este dato es muy significativo ya que la vacuna de la varicela compuesta por virus vivos atenuados debería aumentar el riesgo de padecer la enfermedad al aplicarse en pacientes inmunodeprimidos y en el estudio se demuestra que no solo no produce la enfermedad, sino que además protege frente a esta. Éste resultado se repitió en el estudio realizado por Redman en inmunodeprimidos controlados a los cuales vacuno con 3 dosis era del 73%. Otro estudio diferente al anterior es el realizado por Weinmann en Estados Unidos, que mediante un estudio de casos y controles obtiene un RRR del 45%. En los tres estudios la población fue menor de 18 años, pero a diferencia de los anteriores Pinchinat realizó una revisión bibliográfica en Europa y obtuvo un RRR del 8%, significativamente menor a los anteriores.<sup>10,26,29</sup>

Respecto a la reducción absoluta de riesgo (RAR) los datos muestran variaciones como las anteriormente expuestas, pese a ello los artículos concluyen que el riesgo de padecer HZ es mayor en sujetos contagiados con el virus salvaje, hayan pasado o no la enfermedad primaria. La razón es debido a que el virus salvaje tiene una mayor virulencia, que permite que tras años de latencia se reactive produciendo la enfermedad secundaria. Esta conclusión contradice la teoría del “External boosting” de Hope Simpson que postulaba que la introducción de una vacunación para el VVZ daría lugar a una disminución del virus salvaje en la población, por lo que el contagio y la reactivación exógena que reforzaría la inmunidad se vería disminuida, dando

lugar a un aumento de los casos de HZ. Tras varios años desde el inicio de la vacunación se ha observado que esta inmunización se seguía produciendo con la cepa vacunal al ser ésta compuesta por virus vivos atenuados y protegiendo además de padecer la enfermedad secundaria. Esta conclusión fue dada por Redman que se planteó explicar por qué la teoría del “External Boosting” que tenía gran validez científica realmente no se reproducía ni se mostraba en los estudios una vez aplicada la vacuna.<sup>29</sup>

Por otro lado, los sujetos vacunados que pese a ello padecían el HZ presentaban síntomas de menor duración e intensidad, y por lo tanto padecían menor número de complicaciones secundarias asociadas, como es la neuralgia postherpética.

**Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:** Debido a que la revisión abarca una gran zona geográfica y un número de sujetos muy elevado tiene una amplia validez externa. La información existente, tanto a nivel nacional como internacional, sobre el riesgo de HZ parece aplicable a nuestro medio. No obstante, para poder emplear las estimaciones de frecuencia o riesgo en la toma de decisiones convendría disponer de estimaciones realizadas en nuestro entorno.

**Balance coste-beneficio-riesgo:** A partir del año 2006 se aprobó en España para su uso en la población adulta la vacuna contra el HZ o Zostavax. Según el informe realizado por el Ministerio de Sanidad en 2007 acerca de las vacunas contra el HZ se observó que en España esta enfermedad causa 230 muertes anuales con un gasto por hospitalización de más de 7 millones de euros, y para que dicha vacuna fuese rentable económicamente debería disminuir su precio por debajo de 200 \$ que es aproximadamente 180 € (actualmente su precio en el mercado es de PVP 182,95 €).<sup>19</sup> Por lo que actualmente en nuestro país no se plantea la opción de la vacunación universal con Zostavax. Una opción a este problema sería la vacunación con Varivax o Varilrix, que han demostrado disminuir el riesgo de padecer el HZ. El calendario de vacunaciones actual aprobado por El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) contempla desde el 29 de julio de 2015 la vacunación universal con Varivax a toda la población infantil.<sup>45</sup>

**Estimación del impacto de futuros estudios:** Debido a que el tamaño de la muestra es de 28 millones de sujetos es de prever que en los resultados de futuros estudios no varíen las conclusiones obtenidas a cerca de la vacunación de varicela para la prevención de HZ. Las medidas adoptadas actualmente en la vacunación universal de la varicela hacen prever que la tendencia de la incidencia de HZ en España en las próximas décadas se modifique disminuyendo. Y por lo tanto disminuirán los riesgos de padecer HZ y sus complicaciones aumentando la calidad de vida y la salud de nuestra población.

## LIMITACIONES

- La revisión ha sido realizada por un solo revisor por lo que no ha habido comparación en la extracción de resultados. Entendemos que este trabajo tiene un sentido docente en sí mismo para la persona que lo realiza. Una revisión sistemática completa hubiera requerido la revisión ciega de 2 – 3 investigadores y unos criterios de consenso.
- Sólo se han incluido artículos en inglés y español por lo que pueden existir trabajos de importancia en otros idiomas que referenciados en las bases de datos investigadas.
- No se ha tenido acceso a artículos denominados de “literatura gris” ni a información de registros de ensayos clínicos registrados y no publicados que podrían contener información útil de efectos secundarios.
- El tiempo transcurrido desde la introducción mundial de la vacuna de la varicela no permite tener una visión amplia de la evolución a través de los años. Debido a que el primer cupo que fue vacunado, estableciendo 1995 como fecha de inicio de vacunación, solo tendrían ahora 22 años esto no nos permite evaluar el HZ correctamente que suele producirse en edades más avanzadas. Por lo que habrá que esperar varias décadas para observar cómo evoluciona la incidencia de la HZ en la población mundial.

## CONCLUSIONES

Tras la realización de la revisión bibliográfica se puede concluir:

- Primero: La vacunación de la varicela disminuye el riesgo de padecer HZ y sus complicaciones.
- Segundo: la incidencia mundial de HZ es de aproximadamente 3,8 casos de HZ/1000 personas/año. La incidencia de HZ ha ido en aumento desde la era prevacunal a la postvacunal por lo que no se puede hacer una asociación directa del incremento de casos de HZ con el inicio de la vacunación de la varicela.
- Tercero: Si bien la varicela es una enfermedad considerada como benigna, la enfermedad secundaria del VVZ o HZ es una enfermedad incapacitante, llegando a ser su duración, si no es tratada a tiempo, desde un mes a un año. Es cometido de Enfermería informar y educar a la población sobre la importancia de la vacunación, no sólo infantil como es la varicela, sino también, para la prevención del HZ en adultos. Y fomentar la vacunación universal frente a la varicela.
- Cuarto: Es función de la Enfermería de Atención Primaria vigilar a la población con mayor riesgo de padecer HZ (mujeres, personas mayores de 50 años, inmunodeprimidos...), así como informar a toda la población acerca de las opciones posibles para prevenir el HZ como pueden ser: la vacuna de la varicela (Varilrix, Varivax) o la vacuna específica de HZ (Zostavax).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chin J. El control de las enfermedades transmisibles. Salud. Washington: Organización Panamericana de la Salud, Asociación Estadounidense de Salud Pública; 2001. Report No.: 581.
2. Betty A. Forbes DSAW. Bailey & Scott. Diagnóstico Microbiológico. 12th ed. Panamericana , editor. Madrid: Panamericana; 2009.
3. M<sup>a</sup> Inés Hidalgo Vicario JLMÁ. Vacunas, algo más que el calendario vacunal. Segunda ed. M<sup>a</sup> Inés Hidalgo Vicario JLMÁ, editor. Madrid: AEPap, SEPEAP; 2014.
4. Consumo MdSy. REAL DECRETO 2210/1995, de 28 de diciembre. Boletín Oficial del Estado nº21. Madrid: Gobierno de España, Ministerio de Sanidad y Consumo; 1995. Report No.: 2152.
5. Vyas JM. MedlinePlus enfermedades de declaración obligatoria. [Online].; 2015 [cited 2017 marzo 1. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001929.htm>.
6. Consumo MdSy. REAL DECRETO 2210/1995, de 28 de noviembre Modificación. Boletín Oficial del Estado nº65. Madrid: Gobierno de España, Ministerio de Sanidad; 2015. Report No.: 24012.
7. León JdCy. Manual de Notificación Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Sanidad. Valladolid: Junta de Castilla y León, Consejería de Sanidad; 2007. Report No.: 658.
8. Luis Salleras MSNsAPPGAD. Vacuna frente al virus de la varicela. Elsevier. 2015 mayo; 33(6).
9. M. Redondo Fernández JCRyMJR. Abordaje de la neuralgia postherpética en Atención Primaria: situación actual del tratamiento farmacológico. Elsevier. 2007 febrero; 33(2).
- 10 Sheila Weinmann CCDSSMRMVKR. Incidence and Clinical Characteristics of Herpes Zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009. Journal of Infectious Diseases Advance. 2013 Agosto.
- 11 Ruth Gil Prieto SWAGELGGPMGAGdM. Different vaccination strategies in

- . Spain and its impact on severe varicella and zoster. Elsevier. 2013 Noviembre; 32.
- 12 Sophie Hambleton SPSPSLEDSAAG. Risk of Herpes Zoster in Adults Immunized. The Journal of Infectious Diseases. 2008; 197(9).
- 13 Benson Ogunjimi PVDPB. Herpes Zoster Risk Reduction through Exposure to Chickenpox patients: A systematic multidisciplinary review. PLOS. 2013 junio; 8(6).
- 14 Kosuke Kawai BGGCJA. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. BMJ Open. 2014 Abril; 4.
- 15 Hope-Simpson E. The Nature of Herpes Zoster: A long term study and a new hypothesis. In Section of General Practice; 1964 Junio; Londres. p. Royal Society of Medicine.
- 16 Myron J. Levin JGSRMKBARHCYC. Decline in Varicella-Zoster Virus (VZV)–Specific Cell-Mediated Immunity with Increasing Age and Boosting with a High-Dose VZV Vaccine. Elsevier. 2003 Noviembre; 188(1337).
- 17 Inovación MdCe. Informe sobre la situación de la varicela en España. Informe de Salud. Madrid: Instituto de salud Carlos III, Servicio de vigilancia epidemiológica; 2007.
- 18 Jesús Ruiz Aragón RVP. Vacuna para la prevención de herpes zóster y neuralgia postherpética en adultos. Informe de evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad y Política Social, Departamento de Salud; 2007. Report No.: 978-84-96990-52-4.
- 19 Jesús Ruiz Aragón RVP. Vacuna para la prevención de Herpes Zoster y neuralgia postherpética en adultos. Informe de evaluación de tecnologías sanitarias AETSA. Sevilla: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Política Social; 2007. Report No.: 2.
- 20 Moína MM. AEPAP. [Online].; 2017 [cited 2017 Enero 30. Disponible en: <http://www.aepap.org/vacunas/calendarios-espanoles>.
- 21 Inmaculada Martínez Rivero MRSMULF. Síndrome de varicela congénita. Progresos de obstetricia y ginecología. 2014 marzo; 57(9).
- 22 Lloreda-Garcia JM. Síndrome de la varicela congénita y herpes zoster

- . neonatal. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2013 diciembre; 31(10).
- 23 León JdCy. Portal de Salud Vacunación frente a la Varicela. [Online].; 2017 . [cited 2017 marzo 5. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/ciudadanos/es/vacunaciones/vacunacion-infantil/vacunacion-frente-varicela>.
- 24 D G. Efficacy of live zoster vaccine in preventing zoster and postherpetic . neuralgia. Journal Inter Med. 2011 Mayo; 269(5).
- 25 J. González de Dios COSyGdRdPa. Conferencia de Consenso sobre . bronquiolitis aguda (IV):tratamiento de la bronquiolitis aguda.Revisión de la evidencia científica. Elsevier Doyma. 2010 Mayo; 72(4).
- 26 Iain Hardy AAGPSPL. The incidence of zoster after immunization with live . attenuated varicella vaccine. The New England Journal of Medicine. 1991 Octubre; 325(22).
- 27 Jessica Leung RHNAMAJFZ. Herpes Zoster Incidence Among Insured . Persons in the United States, 1993-2006: Evaluation of impact of varicella vaccination. oxford journal. 2011 febrero; 52(3).
- 28 Aisha O. Jumaan OYLAJKBKGJFS. Incidence of Herpes Zoster, Before an . after Varicella Vaccination- Associated Decreases in the incidence of Varicella, 1992-2002. The Journal of Infectious Diseases. 2005 junio; 191(7).
- 29 Rebecca L. Redman SNLZCLRMWBWBAMA. Early Reconstitution of . Immunity and Decreased Severity of Herpes Zoster in Bone Marrow Transplant Recipients Immunized with Inactivated Varicella vaccine. The Journal of Infectious Diseases. 1997 Abril; 176(85).
- 30 Meredith A. Reynolds SSCRHASLJFS. The Impact of the Varicella . Vaccination Program on Herpes Zoster epidemiology in the United States: A Review. The Journal of Infectious Diseases. 2008; 197(2).
- 31 Rachel Civen SSCAJHWMPGJFS. The Incidence and Clinical . Characteristics of Herpes Zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2009 Noviembre; 28(11).
- 32 Rachel Civen MMJZARHLMSRB. Update on Incidence of Herpes Zoster

- . Among Children and Adolescents After Implementation of Varicella Vaccination, Antelope Valley, CA, 2000 to 2010. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016 Octubre; 35(10).
- 33 Elizabeth A. Humes DMWSKJLH. Trends in Hospitalizations With Primary . Varicella and Herpes Zoster During the Prevaricella and Initial Postvaricella and Herpes Zoster Vaccine Eras, Connecticut, 1994–2012. *ELSEVIER*. 2015 enero; 10.
- 34 Goldman GS. Universal Varicella Vaccination: Efficacy Trends and Effect on . Herpes Zoster. *International Journal of Toxicology*. 2005 Abril; 24.
- 35 D. Scott Schmid AOJ. Impact of Varicella Vaccine on Varicella-Zoster Virus . Dynamics. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010 Enero; 23(1).
- 36 Sybil Pinchinat AMCCHBRWJ. Similar herpes zoster incidence across . Europe: results from a systematic literature review. *BioMed Central*. 2013; 170(13).
- 37 Napoleón Pérez-Farinós MOCGFLGCSCIRGRJGGRR. Varicella and . Herpes Zoster in Madrid, based on the Sentinel General Practitioner Network: 1997–2004. *BioMed Central*. 2007 Junio; 7(59).
- 38 Nozomu Toyama KSotSotMP. Epidemiology of Herpes Zoster and Its . Relationship to Varicella in Japan: A 10-Year Survey of 48,388 Herpes Zoster Cases in Miyazaki Prefecture. *Journal of Medical Virology*. 2009 Junio; 81.
- 39 Kylie S. Carville MARHAK. A decline in varicella but an uncertain impact on . zoster following varicella vaccination in Victoria, Australia. *ELSEVIER*. 2010 Enero; 28.
- 40 Peter Tanuseputro BZKJCJCK. Population-based incidence of herpes zoster . after introduction of a publicly funded varicella vaccination program. *ELSEVIER*. 2011 septiembre; 29.
- 41 D. Scott Schmid AOJ. Impact of Varicella Vaccine on Varicella-Zoster Virus . Dynamics. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010 enero; 23(1).
- 42 *Pediatría AEd*. Situación actual de la varicela. [Online].; 2016 [cited 2017 . abril 8. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/situacion-general-problematica-varicela-espana/articulo/13060989/>.

- 43 Ministerio de Sanidad Pel. Clasificación Internacional de enfermedades 9. . 8th ed. III IdSC, editor. Madrid; 2012.
- 44 Ministerio de Sanidad SSei. Manual de codificación de enfermedades . internacionales 10. 10th ed. III IdSC, editor. Madrid; 2016.
- 45 Ministerio de Sanidad SSei. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e . Igualdad: Gabinete de prensa. [Online].; 2015 [cited 2017 Abril 28. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3735>.
- 46 Organization WH. WHO vaccine-preventable diseases. [Online].; 2017 [cited . 2017 Enero 30. Disponible en: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/schedules](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules).
- 47 Control ECoDPa. European Center of Disease Prevention and Control . Vaccine Schedule. [Online].; 2017 [cited 2017 Enero 30. Disponible en: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.
- 48 Ministerio de Sanidad SSei. Clasificación internacional de enfermedades 10. . 1st ed. MSSSI , editor. Madrid: MSSSI; 2013.
- 49 Ministerio de Sanidad PSei. Clasificación Internacional de Enfermedades . 9. 8th ed. MSSSI , editor. Madrid: MSSSI; 2012.
- 50 III CNdEIC. INFORME SOBRE LA SITUACIÓN de la Varicela y el Herpes . Zoster en España 1998-2012. Informe Epidemiológico. Madrid: Instituto Carlos III, RED NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA; 2012. Report No.: 8.
- 51 Exterior AdMdS. Información Emidemiológico de la Varicela. [Online].; 2016 . [cited 2017 Abril 6. Disponible en: <https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/141-varicela-epidemiologia-y-situacion-mundial>.
- 52 Control ECoDPa. Varicella. [Online].; 2010 [cited 2017 abril 8. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/varicella\\_infection/Pages/epidemiological\\_updates.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/varicella_infection/Pages/epidemiological_updates.aspx).

## **ANEXOS**

**Anexo 1:** Herramienta usada para la selección de artículos en la revisión bibliográfica determinando la calidad de los mismos. Se determina la calidad según el número de criterios que cumple el artículo y se expresa como criterios del artículo/criterios totales (5).

### **Criterios de calidad a valorar en cada tipo de estudio:**

#### **Ensayos clínicos:**

- a) Definición clara de la población de estudio, intervención y resultado de interés.
- b) Aleatorización adecuada.
- c) Control de sesgos (enmascaramiento).
- d) Seguimiento completo (menos del 20% de pérdidas)
- e) Análisis correcto (análisis por intención de tratar y control de covariables no equilibradas con la aleatorización).

#### **Estudios de valoración de pruebas diagnósticas:**

- a) Comparación con un patrón de referencia válido.
- b) Muestra representativa.
- c) Descripción completa de los métodos de realización de la prueba diagnóstica
- d) Control de sesgos (comparación ciega e independiente; control de sesgos de incorporación, verificación diagnóstica y revisión).
- e) Análisis correcto (datos que permitan calcular indicadores de validez).

#### **Estudios de cohortes:**

- a) Cohortes representativas de la población con y sin exposición, libres del efecto o enfermedad de interés.
- b) Medición independiente, ciega y válida de exposición y efecto.
- c) Seguimiento suficiente (igual o superior al 80%), completo y no diferencial.
- d) Control de la relación temporal de los acontecimientos (exposición-efecto) y de la relación entre nivel de exposición y grado de efecto (dosis-respuesta).
- e) Análisis correcto (control de factores de confusión y modificadores de efecto).

#### **Estudios de casos y controles:**

- a) Grupo de casos representativo de la población de casos (criterios de inclusión)
- b) Grupo control representativo del nivel de exposición en la población de la que proceden los casos, sin la enfermedad/efecto de interés, pero en riesgo de tenerlo
- c) Medición independiente y ciega de la exposición (enmascarada u objetiva)
- d) Control de la relación temporal de los acontecimientos (exposición-efecto) y de la relación entre nivel de exposición y grado de efecto (dosis-respuesta).
- e) Análisis correcto (control de factores de confusión y modificadores de efecto).

#### **Estudios de costes:**

- a) Pregunta bien definida: intervenciones o programas evaluados (uno o varios), medidas de resultados consideradas en términos de costes y efectos (coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o minimización de costes) y perspectiva (paciente, hospital, proveedor sanitario o sociedad).
- b) Análisis basado en estimaciones de efectividad válidas.
- c) Análisis basado en estimaciones de costes válidas.
- d) Consideración de todas las alternativas, resultados y costes importantes
- e) Análisis correcto: ajustes temporales de los costes (tasa de descuento), análisis incremental (coste marginal) y de sensibilidad (asunciones del modelo).

#### **Revisiones sistemáticas:**

- a) Objetivos de la revisión bien definidos (población, intervención o factor de estudio, factor de comparación, medida de resultado)
- b) Búsqueda bibliográfica exhaustiva (estrategias y fuentes de datos)
- c) Adecuados criterios de inclusión y exclusión de estudios
- d) Correcta evaluación de la validez de los estudios incluidos
- e) Análisis correcto de los resultados (evaluación de la heterogeneidad, correcta combinación de resultados)

#### **Estudios transversales y series de casos (sin valoración de pruebas diagnósticas):**

- a) Población de estudio (población diana, población de estudio) y factor de exposición o efecto (enfermedad) objeto de estudio bien definidos.
- b) Muestra de estudio representativa de la población de estudio (procedimientos de selección, criterios de inclusión y exclusión, tamaño muestral). Validez externa.
- c) Medición independiente y ciega del factor de exposición o efecto en estudio (instrumentos válidos, homogéneos y objetivos). Validez interna.
- d) Presentación completa de los resultados (control de valores perdidos o fuera de rango)
- e) Análisis correcto de los resultados (estimaciones adaptadas al tipo de muestreo; control de sesgos).

