



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Trabajo de Fin de Grado de Medicina

Curso 2022/2023

VACUNACIÓN FRENTE A HERPES
ZÓSTER EN PACIENTES
INMUNODEPRIMIDOS:
SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD

Autora: Purificación Romero Jiménez

Tutora: Cristina Hernán García

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública



ÍNDICE DE CONTENIDO

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. ¿Qué es el Herpes Zóster?	3
2.2. Patogenia de la enfermedad	3
2.3. Factores de riesgo para el Herpes Zóster.....	4
2.4. Clínica del Herpes Zóster	4
2.5. Epidemiología del Herpes Zóster	6
2.6. Vacunas frente a Herpes Zóster	6
3. OBJETIVOS	8
4. MATERIALES Y MÉTODOS	8
4.1. Diseño del estudio	8
4.2. Población de estudio	9
4.3. Programa de vacunación	9
4.4. Análisis estadístico	11
4.5. Aspectos éticos.....	12
5. RESULTADOS	12
5.1. Características generales de la muestra	12
5.2. Vacunación frente a Herpes Zóster	14
5.3. Seguridad y efectos adversos.....	16
6. DISCUSIÓN.....	18
7. CONCLUSIONES.....	21
8. BIBLIOGRAFÍA.....	22



1. RESUMEN

Introducción: El herpes zóster (abreviado HZ en adelante) es una patología causada por la reactivación del virus varicela zóster, que tras la resolución de la infección primaria (varicela) permanece latente en los ganglios sensitivos y puede causar la enfermedad en situaciones de inmunosupresión.

Se espera que la incidencia de HZ siga aumentando en el futuro debido al envejecimiento de la población y al aumento de personas con tratamientos inmunosupresores. [1]

Objetivo: Este trabajo tiene por objetivo describir el perfil de seguridad y efectividad de la vacuna recombinante adyuvada de subunidades de HZ en pacientes vacunados en el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Materiales y Métodos: Se realiza un estudio descriptivo observacional retrospectivo de los pacientes vacunados con la vacuna adyuvada de subunidades en el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid en el período comprendido entre mayo de 2022 hasta abril de 2023.

Resultados: Se vacunaron un total de 376 pacientes, de los que el 61,6% recibieron la pauta completa de vacunación con ambas dosis. Un 59% de los pacientes fueron hombres. La media de edad de los pacientes vacunados fue de 57,45 años en ambos grupos, siendo mayor en mujeres que en hombres. El motivo de vacunación más frecuente fueron pacientes VIH, seguidos de hemopatías malignas y tumores de órgano sólido. Los efectos adversos más frecuentes fueron de tipo local, como dolor o hinchazón. El 8,5% de los pacientes vacunados precisaron toma de analgésicos.

Conclusiones: El HZ es una enfermedad de alta prevalencia con mayor incidencia en individuos de más de 50 años de edad y en pacientes con condiciones de inmunosupresión. La vacuna recombinante adyuvada de subunidades abre un nuevo horizonte en pacientes con estados de inmunosupresión para evitar las complicaciones propias de esta patología. Presenta un buen perfil de seguridad con reacciones adversas la mayoría de tipo local. Así como, una efectividad alta, tanto en personas sanas como en inmunodeprimidos.



2. INTRODUCCIÓN

2.1. ¿Qué es el Herpes Zóster?

El HZ, es una enfermedad de origen infeccioso, con componente neurocutáneo, causada por la reactivación de la primoinfección provocada por virus varicela-zóster (VVZ) que permanece latente en los ganglios sensoriales, siendo reconocido como una causa importante de morbilidad, especialmente entre las personas de edad más avanzada.[2]

El agente responsable del proceso es el virus varicela-zóster, un virus único para dos circunstancias clínicas muy diferentes, varicela y herpes zóster. Este virus, dentro de la familia de los virus herpes es el más humano, como otros virus herpes, la fuente de infección y reservorio son únicamente humanos. [3]

El virus varicela-zóster pertenece a la familia alfa-herpesvirus. Contiene un DNA de doble cadena. El virus varicela-zóster, presenta tropismo por el tejido neuronal, así lo manifiesta la participación de estructuras nerviosas y ganglios sensoriales en la patogenia de la infección. [4]

Se trata de un virus envuelto con un diámetro entre 120-200 nm. Está compuesto por cápside icosaédrica y envoltura con bicapa lipídica donde están ancladas las glicoproteínas encargadas de iniciar y provocar la respuesta inmune. [3]

2.2. Patogenia de la enfermedad

Una vez se produce la infección primaria por el virus varicela-zóster en el individuo susceptible, el virus ingresa en el tracto respiratorio o el epitelio de la conjuntiva, replicándose en el tejido linfóide de la orofaringe (tonsilas). Seguidamente, el virus penetra en el sistema retículo-endotelial produciendo viremia subclínica donde, a través de la sangre y vasos linfáticos, se disemina a todos los órganos, incluidos hígado y bazo, donde se vuelve a replicar. [5]

Una vez llega el virus a la epidermis y membranas mucosas, este es capaz de destruir las células basales. Esto conduce a la erupción generalizada que caracteriza a la varicela. Después de la finalización del brote, el virus varicela-zóster se acantona en las



células satélite perineurales de los ganglios nerviosos de la raíz dorsal, en los entéricos y, en ocasiones, en el trigémino, donde puede permanecer inactivo durante años.

La reactivación del virus varicela-zóster por cualquier factor desencadenante provoca un brote y con ello la infección secundaria de HZ. [5]

Por tanto, la infección primaria por virus varicela-zóster provoca varicela en los niños, mientras que el HZ es causado por la reactivación o infección secundaria recurrente en adultos. [6]

2.3. Factores de riesgo para el Herpes Zóster

El HZ puede afectar a individuos de cualquier edad, aunque tiene un mayor impacto en cuanto a frecuencia y gravedad en personas mayores de 50 años, inmunodeprimidos y pacientes con otras patologías de base, como pacientes diabéticos o con EPOC.

Varios metaanálisis indican que graves estados de inmunidad baja, como los que caracterizan a enfermos con infección por VIH/SIDA, pacientes oncológicos (especialmente oncohematológicos) y aquellos sometidos a terapia inmunosupresora (trasplantados, enfermos autoinmunes, etc.) son individuos con alto riesgo de reactivación del Virus Varicela-Zóster. [7],[8]

2.4. Clínica del Herpes Zóster

La clínica del HZ se caracteriza por una erupción vesicular unilateral con distribución dermatómica. Los dermatomas torácicos y lumbares son los más afectados.

Al principio de la enfermedad, aparecen lesiones maculopapulares eritematosas que evolucionan rápidamente a una erupción vesicular. Las vesículas pueden fusionarse para formar lesiones ampollosas.[9]

Podemos diferenciar tres fases en el herpes zóster, resumidas en la Tabla 1. [10]



Fase prodrómica	Los pródromos pueden anteponerse a la erupción cutánea entre 48 y 72 horas. Se caracterizan por la presencia de malestar general, cefalea y febrícula. En ocasiones, la primera manifestación clínica es el dolor en toda la zona de la piel correspondiente al dermatoma afectado.
Fase eruptiva	Aparición de las típicas lesiones papulovesiculares características.
Fase de complicaciones	La neuralgia postherpética es la complicación más frecuente. En los pacientes inmunocomprometidos la erupción cutánea se acompaña de dolor en un 60-90% de los casos. Este dolor denominado clásicamente neuralgia postherpética, puede durar de meses a años.

Tabla 1: Fases en el herpes zóster.

La complicación más significativa y frecuente del HZ es la neuritis aguda asociada y, posteriormente, la neuralgia postherpética. Esta puede causar dolor constante en el dermatoma afectado a dolor intermitente. El dolor puede empeorar por la noche o al exponerse a cambios de temperatura; en el peor de los casos, puede resultar incapacitante. [11]

Aunque la mortalidad por herpes zóster es baja, esta patología afecta significativamente a la calidad de vida y al estado funcional de muchos pacientes. [12]

Los objetivos principales en el tratamiento del herpes zóster son, por un lado, limitar la duración del proceso, la extensión y la gravedad, por otro, prevenir la diseminación de la erupción, reducir el dolor agudo y, por último, prevenir la neuralgia postherpética. [13]

Entre los distintos tratamientos contamos, en primer lugar, con fármacos antivirales. Dentro del tratamiento antiviral se incluyen fármacos como el Aciclovir, Valaciclovir, brivudina o foscarnet, los cuales presentan un excelente perfil de seguridad. [14]

Finalmente, el tratamiento de la neuralgia postherpética es complejo. Se ha comprobado que la administración precoz del famciclovir y el valaciclovir tienen efecto en la disminución de la duración de los síntomas, aunque estudios recientes apoyan el uso de otros fármacos como la gabapentina, opiáceos como la oxicodona o antidepresivos como amitriptilina. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes no



responden adecuadamente a estos tratamientos o desarrollan importantes efectos secundarios. [15]

Como se ha visto, los tratamientos disponibles son útiles en el control de los síntomas, pero no previenen la aparición de complicaciones como la neuralgia postherpética, razón por la cual la vacunación es, a día de hoy, la única forma de prevenir su aparición y el desarrollo de complicaciones.[16]

2.5. Epidemiología del Herpes Zóster

La incidencia en la población general del herpes zóster está estimada en una variación de 3 a 5 por cada 1000 personas/año, siendo el 68,8% de los casos diagnosticados en personas mayores de 50 años. El pico máximo de incidencia se alcanza en el grupo de edad entre 70 y 74 años. [17]

Se ha producido un aumento de la incidencia de herpes zóster en los últimos años, debido principalmente a una mayor longevidad en la población y al creciente número de personas con tratamiento inmunosupresor.[1]

2.6. Vacunas frente a Herpes Zóster

En estos momentos, hay dos vacunas disponibles para la prevención de esta patología; una vacuna recombinante adyuvada de subunidades (Shingrix®, GSK)[18], y una vacuna de virus vivos atenuados (Zostavax®, MSD).[19]

En cuanto a las indicaciones de cada una de ellas, la vacuna de virus vivos, Zostavax®, solo está indicada en prevención de HZ en individuos mayores de 50 años. Se encuentra contraindicada en pacientes afectados de inmunodeficiencias primarias o secundarias (tratamientos inmunosupresores, VIH, trasplantados o enfermos oncológicos en quimioterapia).[19]

Es una vacuna viva atenuada que consiste en una preparación liofilizada de la cepa vacunal Oka del VVZ, que fue aislada a partir de un niño con varicela y que fue atenuada por pases seriados en cultivo celular a 34°C.[19]

La pauta es de una única dosis vía subcutánea o intramuscular y la duración de la protección es de 5-7 años.[19,20]



Los estudios realizados mostraron buen perfil de seguridad con reacciones locales leves-moderadas.[19,21]

La vacuna recombinante adyuvada de subunidades, Shingrix®, está indicada para la prevención del HZ y neuralgia postherpética en individuos de más de 50 años o mayores de 18 años que presenten factores de riesgo para HZ.[18]

Se trata de una vacuna compuesta por un antígeno (glicoproteína E o gE), obtenido mediante técnicas de ingeniería genética recombinante. El antígeno gE es el más predominante en la superficie del virus.[18] Es la proteína más inmunogénica del virus, siendo esta esencial en la replicación viral y la diseminación de la infección.[17]

A la glicoproteína E le acompaña en la vacuna un sistema adyuvante llamado AS01B, esencial para inducir la respuesta de anticuerpos y la inmunidad celular, el cual a su vez está compuesto por tres elementos:

- QS21 (Fracción 21 de la Quillaja Saponaria). Potencia tanto las respuestas de la inmunidad humoral (anticuerpos) como celular (linfocitos T y B).
- MPL (Monofosforil-lípido-A). Lipopolisacárido procedente de la bacteria Salmonella Minnesota. Estimula los mecanismos de inmunidad innata que a su vez ponen en marcha y potencian las respuestas inmunitarias humorales (anticuerpos) y celulares (linfocitos T y B).
- Liposoma. Sistema carrier y de liberación de antígeno.

Requiere de una pauta de 2 dosis de 0,5 ml cada una, una dosis inicial seguida de una segunda dosis 2 meses después (flexibilidad para administrar la segunda dosis entre 2 y 6 meses después de la primera).[18]

Esta vacuna ha demostrado ser segura en los diferentes ensayos clínicos realizados tanto en sujetos sanos como en inmunocomprometidos, así como en la evidencia que ya se dispone en la vida real. Como ocurre con otras vacunas, lo que sí se ha descrito es una mayor reactogenicidad tanto local como sistémica, pero los síntomas, en la mayoría de las ocasiones, son leves-moderados y de corta duración.[18,22]

En cuanto a la eficacia de la vacuna de subunidades, esta se evaluó en dos estudios principales en personas sanas: ZOE-50 Y ZOE-70[22]. El primero, arrojó una eficacia global de la vacuna del 97,2 (IC 95%: 93,7 – 99,0). En el segundo, la eficacia fue del



89,79% (IC 95%: 84,29– 93,66). Además, se han realizado varios ensayos clínicos en adultos ≥ 18 años con diferentes grados de inmunosupresión demostrando cifras de efectividad elevadas, tal y como se expone en la discusión.

Por lo tanto, los datos de la vacunación con Shingrix®, muestran una efectividad alta en la prevención de herpes zóster y neuralgia postherpética en personas a partir de los 50 años, incluyendo personas mayores, con enfermedades autoinmunes y con inmunodepresión. [5]

3. OBJETIVOS

El principal objetivo de este estudio es describir el perfil de seguridad y la efectividad de la vacuna recombinante adyuvada de subunidades (Shingrix®), en el herpes zóster, con una pauta 0-2 meses en pacientes inmunodeprimidos vacunados en el Servicio de Medicina preventiva del Hospital Clínico de Valladolid.

Dentro de los objetivos secundarios se encontrarían:

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes inmunizados frente a HZ.
2. Descripción de los efectos adversos relacionados con la vacunación en dicha población.
3. Efectividad de la vacuna frente a HZ en pacientes inmunodeprimidos.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo observacional retrospectivo de 376 pacientes vacunados con la vacuna recombinante adyuvada (Shingrix®), en el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid evaluando la efectividad y la seguridad de la vacuna en pacientes inmunodeprimidos.

Fueron introducidos en el estudio desde las Consultas del Servicio de Medicina Preventiva desde mayo de 2022 hasta abril de 2023.

Las variables recogidas incluían: edad, sexo, tipo de enfermedad, tratamiento inmunosupresor, motivo de vacunación, fecha de vacunación de ambas dosis, pauta



completa, coadministración con otras vacunas, grupos de riesgo en el que se incluyen los pacientes y comorbilidades.

Por otra parte, como variables de seguridad: efectos adversos con ambas dosis, fecha de aparición de los efectos adversos, duración, fatiga, síndrome gastrointestinal, cefalea, mialgias, escalofríos, eritema, hinchazón y necesidad de analgesia.

Para evaluar la seguridad tras cada dosis, se realizó contacto telefónico a los 7-10 días de la administración de la vacuna por parte del personal de Medicina Preventiva en el que se preguntaba por los efectos adversos más comunes y se registraban en la base de datos destinada para ello.

Por último, variables de efectividad, sería la aparición de herpes zóster durante el año siguiente a la vacunación.

4.2. Población de estudio

Criterios de inclusión: Se incluyeron 376 pacientes inmunodeprimidos bien por enfermedad o por tratamiento inmunosupresor (dentro de los grupos financiados por la Junta de Castilla y León) atendidos en la consulta de vacunación específica del Servicio de Medicina Preventiva, realizando la vacunación con la vacuna recombinante adyuvada de subunidades (Shingrix®) en el período comprendido desde mayo de 2022 hasta abril de 2023.

Criterios de exclusión: Pacientes alérgicos a algún componente de la vacuna, con reacción anafiláctica previa, embarazo o menor de 18 años.

4.3. Programa de vacunación

La vacunación frente al virus del herpes zóster se realizó con la vacuna recombinante adyuvada de subunidades con nombre comercial Shingrix®. Cada dosis fue de 50 microgramos de Glicoproteína E adyuvada con AS01B (Liposomas + MPL + QS-21).

El lugar de administración fue intramuscular, en la región deltoidea. La pauta de vacunación sería de dos dosis separadas por dos meses, aunque si se requiere flexibilidad, se puede administrar la segunda dosis entre dos y seis meses después de la primera, esquema 0, 2-6 meses.



La pauta de vacunación con Shingrix® se encuentra reflejada en el gráfico 1.

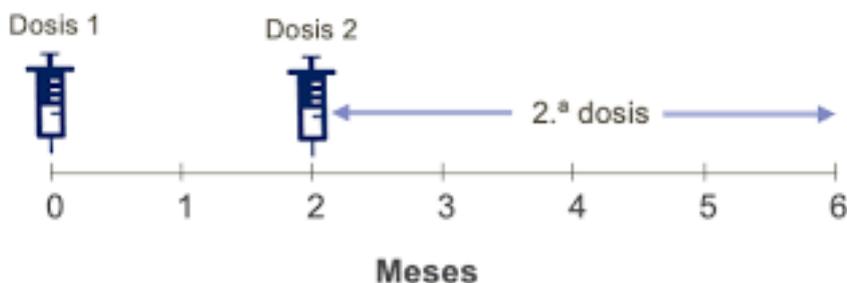


Gráfico 1. Pauta de vacunación Shingrix®.

Las indicaciones de la vacuna de Shingrix® serían:

- Prevención del herpes zóster y neuralgia postherpética en individuos ≥ 50 años.
- Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia postherpética en adultos ≥ 18 años que tienen un mayor riesgo de herpes zóster.

Actualmente, la estrategia de vacunación contra Herpes Zóster del Ministerio de Sanidad en España se basa en el documento publicado en Marzo de 2021 con las Recomendaciones de vacunación frente a HZ [22] en el que se recomienda lo siguiente:[22]

1. Añadir la vacunación con la vacuna de subunidades frente a Herpes Zóster en las personas con las situaciones de riesgo clasificadas en la Tabla 2, a partir de los 18 años, priorizándose según la disponibilidad de la vacuna.

○ Pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).
○ Pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS).
○ Pacientes VIH.
○ Pacientes con hemopatías malignas.
○ Pacientes en tratamiento con fármacos anti-JAK.
○ Pacientes con tumores sólidos que se encuentren en tratamiento con quimioterapia.

Tabla 2. Grupos de riesgo prioritarios en la vacunación.



2. Añadir dentro de la vacunación sistemática, la vacuna de subunidades frente a herpes zóster en la población general en la cohorte de 65 años en el año 2022, tras confirmación de disponibilidad de dosis. Según la disponibilidad de dosis, se captará y vacunará al menos una cohorte por año comenzando por la cohorte que cumple 80 años y descendiendo en edad hasta alcanzar a la primera cohorte que se vacunó a los 65 años.

Posteriormente, la Conserjería de Sanidad, de la Junta de Castilla y León, emitió la Instrucción de la Dirección General de Salud Pública con fecha del 8 de febrero de 2022: Vacunación frente a Herpes Zóster en personas con factores de riesgo. [23]

En dicho documento se abrió la puerta a la financiación de la Vacunación frente a Herpes Zóster en la Comunidad de Castilla y León, en las situaciones que había recomendado previamente el Ministerio de Sanidad.

Los pacientes incluidos en estos grupos de riesgo de inmunodeprimidos serán los que acudieron a las consultas de vacunación específica de Medicina Preventiva, para completar calendario vacunal por su condición de inmunosupresión, y por tanto, serán los pacientes de nuestro estudio que han recibido la vacuna. Dichos pacientes han sido derivados al Servicio de Medicina Preventiva, desde su servicio de origen donde hacen seguimiento de su enfermedad, entre ellos, el Servicio de Hematología, Oncología, Aparato Digestivo, Neurología, Dermatología o Enfermedades Infecciosas.

4.4. Análisis estadístico

En este apartado se realiza un análisis estadístico desde el punto de vista cuantitativo, teniendo en cuenta medias y desviaciones típicas de las variables. Para variables categóricas se aportó n y porcentaje. En el análisis bivalente se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado para verificar la asociación entre variables categóricas. La prueba T-Student se utilizó para variables categóricas ordinales.

El nivel de significación estadística es considerado $p < 0.05$ de forma unilateral

Los datos se tomaron de bases anónimas del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. El análisis estadístico descriptivo e inferencial fue realizado usando el paquete estadístico SPSS V23 (SPSS Software Inc., Chicago Illinois, EEUU).



4.5. Aspectos éticos

Este proyecto cuenta con el consentimiento y el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIm) del Área de Salud Este de Valladolid.

Este trabajo se ha realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y en coherencia con la normativa vigente de la ley de protección de datos de carácter personal.

La vacuna se realizó con el consentimiento informado verbal del paciente, según la práctica clínica habitual.

En todo momento se ha cuidado el anonimato de los pacientes y participantes en el estudio, tratándose la información de manera absolutamente confidencial conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos 3/2018.

5. RESULTADOS

5.1. Características generales de la muestra

Se analizaron un total de 376 pacientes vacunados desde mayo de 2022 hasta abril de 2023 en el Servicio de Medicina Preventiva, de los cuales, 223 eran hombres (59%), frente a 153 mujeres (41%).

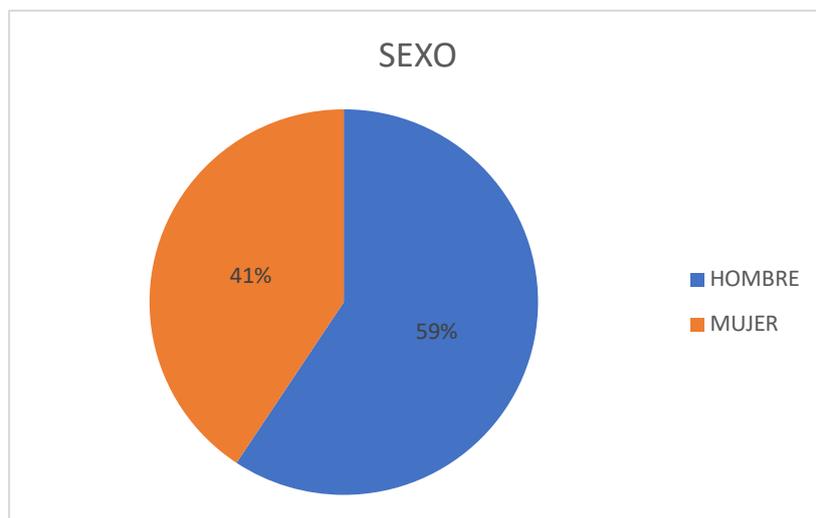


Gráfico 2. Distribución por sexo de la muestra total de pacientes.

En lo que respecta a la edad de los pacientes, a partir de los 51 años en adelante, se concentran la mayoría de ellos, siendo el grupo de mayores de 71 años, el más numeroso, como refleja el gráfico 3.

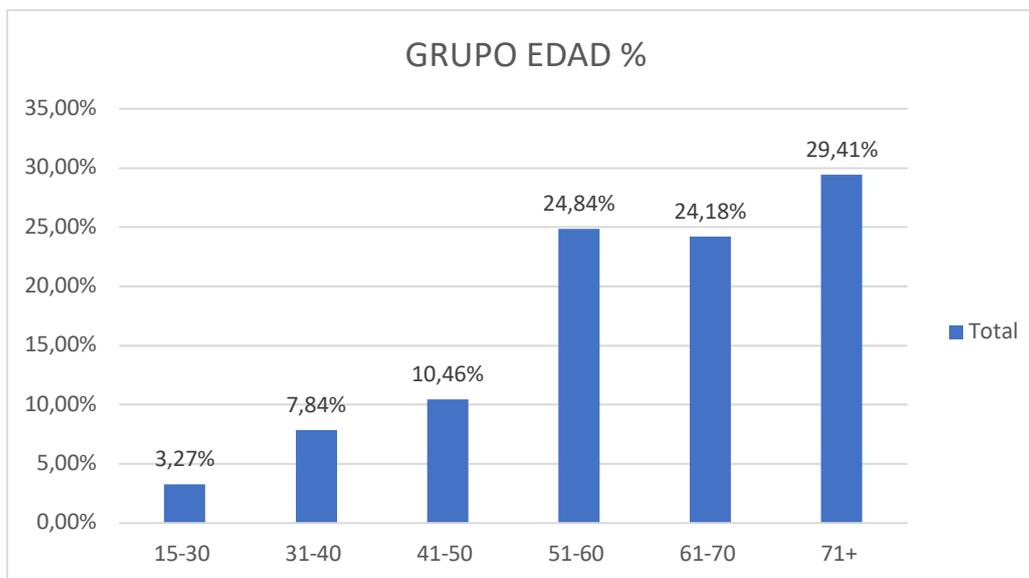


Gráfico 3. Distribución por edad de la muestra total de los pacientes.

Prestando atención al análisis estadístico realizado con la base de datos recogida de los pacientes vacunados en el Servicio de Medicina Preventiva, encontramos en primer lugar que la media de edad en hombres y mujeres fue en total de 57,45 años. Sin embargo, la media de edad fue mayor en mujeres (60,62) que en hombres (55,28) con un p-valor de 0,001, estadísticamente significativo.

SEXO		N	Media
Edad	Hombre	223	55,28
	Mujer	152	60,62

Tabla 3. Media de los pacientes participantes en el estudio por sexo.



Por otra parte, si atendemos a las características de los pacientes vacunados en el estudio, un 55,43% de ellos presentaban comorbilidades.

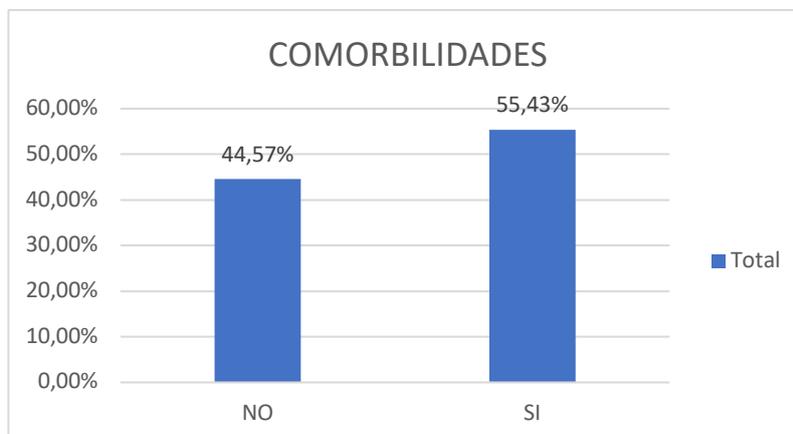


Gráfico 4. Porcentaje de pacientes con comorbilidades.

5.2. Vacunación frente a Herpes Zóster

Como se observa en el gráfico 5, que muestra los diferentes motivos de vacunación frente a Herpes Zóster, el grupo mayoritario lo forman los pacientes que padecen VIH (35,11%), seguido de hemopatías malignas (20,73%) y tumores en tratamiento con quimioterapia (19,41%).

Los pacientes con tratamiento inmunosupresor de tipo Anti-Jak (inhibidores de la Protein-Quinasa) ocupan un 12,3% de motivo de consulta.

Mientras que en menor frecuencia se encuentran los trasplantes de órgano sólido, de precursores hematopoyéticos y los pacientes con 65 años.

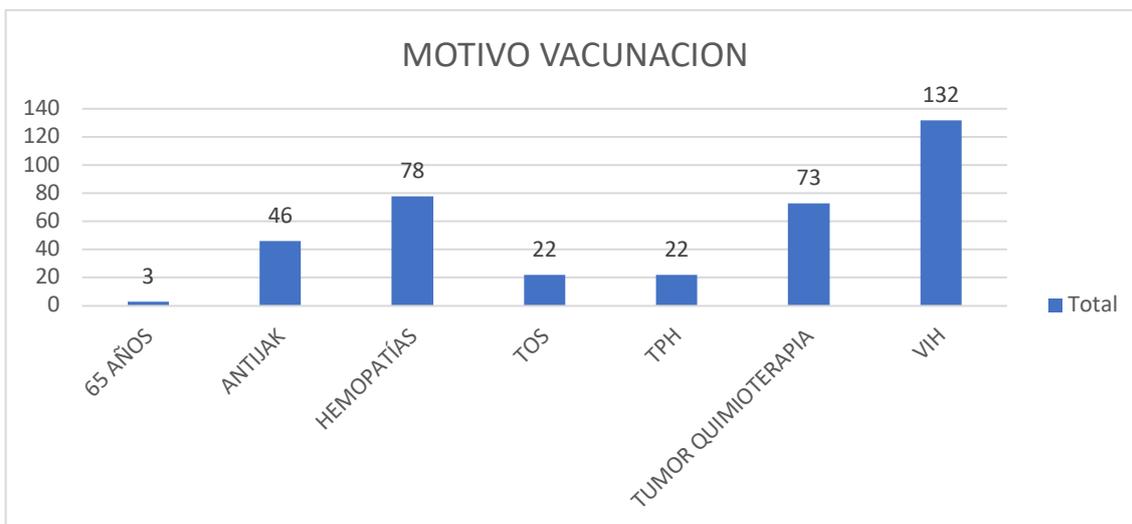


Gráfico 5. Motivo de Vacunación.

Profundizando en el motivo de vacunación por encontrarse con tratamiento inmunosupresor de tipo Anti-Jak (inhibidores de la Protein-Quinasa), Tofacitinib es el mayoritario con 19 pacientes, seguido de Upadacitinib con 10 pacientes, Ruxolitinib (5 pacientes), Imatinib y Baricitinib con 2 pacientes cada uno.

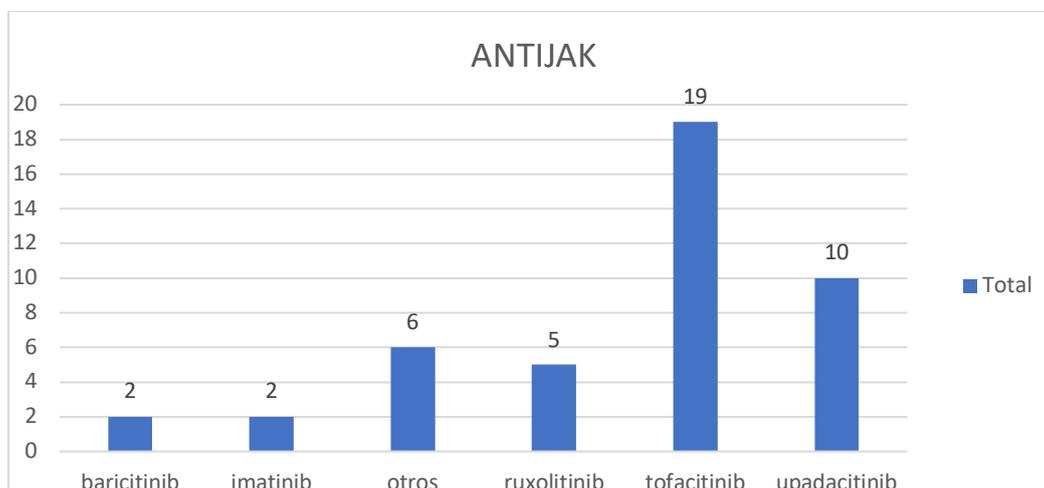


Gráfico 6. Frecuencia de fármacos Anti-Jak como motivo de vacunación.

El siguiente gráfico, el gráfico 7, muestra el mes en que se inculó la primera dosis de la vacuna, a lo largo del período comprendido entre mayo de 2022 y abril de 2023.

Podemos ver, como en los últimos meses de 2023 ha habido un aumento de los pacientes vacunados.

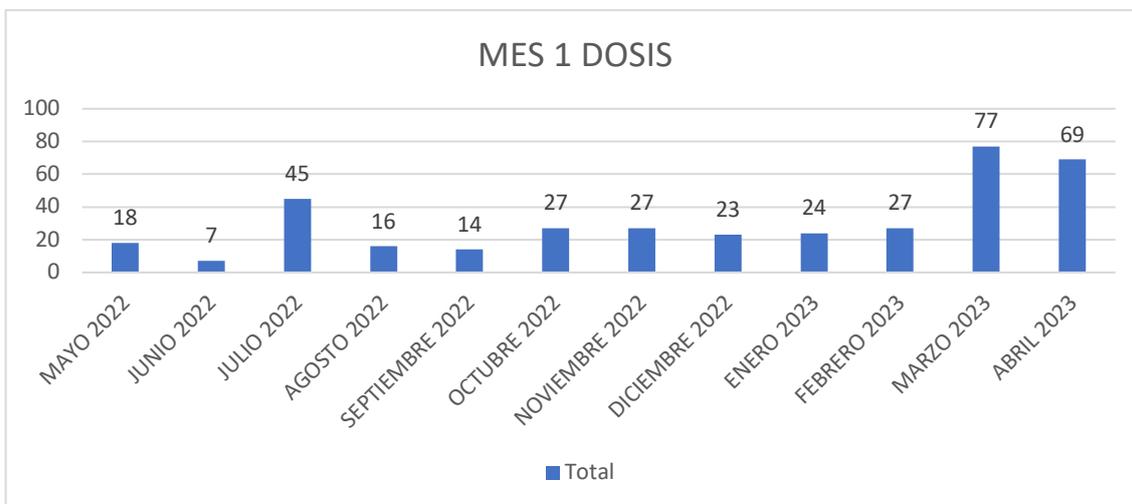


Gráfico 7. Número de pacientes vacunados en cada mes desde el comienzo.

5.3. Seguridad y efectos adversos

En cuanto a seguridad y efectos adversos de la vacuna de subunidades frente a Herpes Zóster, del total de la muestra, un 60,54% de los pacientes han sufrido efectos adversos con la primera dosis, como refleja el gráfico 8. Con la segunda dosis, un 35,82% de los pacientes presentó algún efecto adverso.

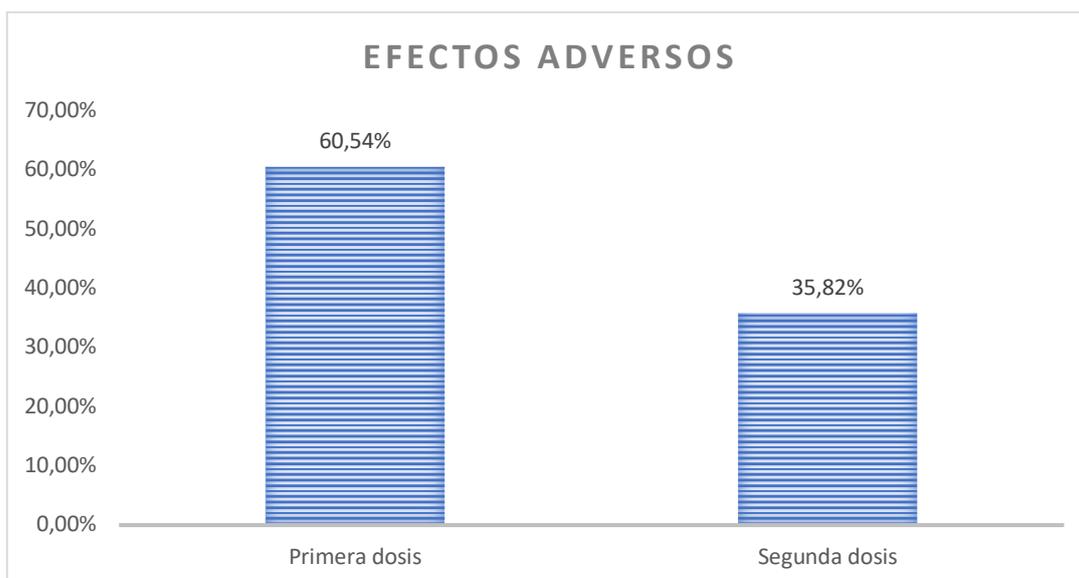


Gráfico 8. Porcentaje de pacientes que sufrieron efectos adversos con ambas dosis de la vacuna.



En cuanto a los efectos adversos con la primera dosis de la vacuna, fueron mayores en hombres (60%) frente a mujeres (39,5%) con un p-valor de 0,043 siendo estadísticamente significativo.

En la segunda dosis, el porcentaje de efectos adversos fue de 58,3 % en hombres frente a 41,7% en mujeres.

En el gráfico número 9 se pueden ver reflejados los efectos adversos de la primera dosis y la segunda dosis.

Con la primera dosis el efecto adverso más frecuente fue el dolor local, referido por 132 pacientes. Seguidamente, se encuentra la fatiga (54 pacientes), mialgias (43 pacientes), cefalea (39), hinchazón (31), escalofríos y eritema (27 pacientes), fiebre (21) y el menos frecuente el síndrome gastrointestinal.

Con la suma de dos dosis, el dolor local volvió a ser el efecto adverso más frecuente con un total de 48 pacientes, seguido de fatiga y mialgia, cefalea, escalofríos, eritema y fiebre y el menos frecuente, de nuevo, el síndrome gastrointestinal.

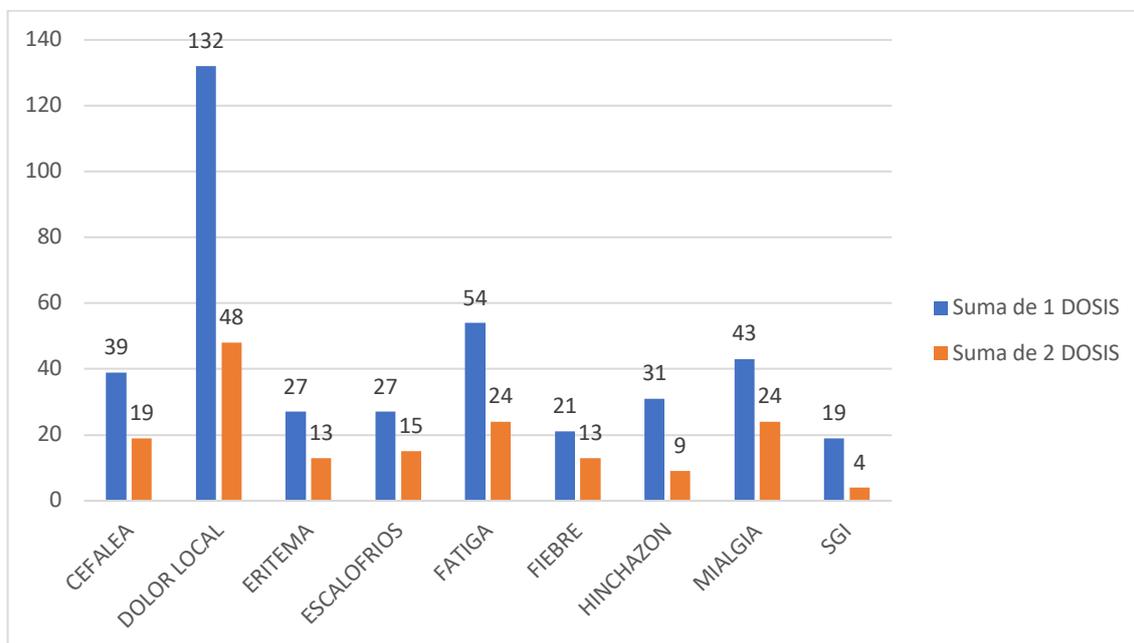


Gráfico 9. Frecuencia de cada tipo de efecto adverso con una dosis o con la suma de ambas.



En cuanto a efectos adversos graves de la muestra total de 376 pacientes vacunados, 1 de ellos presentó 1 erupción cutánea que se resolvió a los pocos días, sin necesidad de tratamiento.

Un 8,5% del total de pacientes vacunados refirió que necesitó tomar algún analgésico/antitérmico por las molestias ocasionadas por la vacuna.

En nuestro estudio, el 60% de las vacunas de subunidades frente a Herpes Zóster se puso en solitario. Mientras que el 3,7% se inoculó con la vacuna antineumocócica P13, y el 1,1% se inoculó con la vacuna antineumocócica P23.

El 61,6% de los pacientes del total de la muestra recibieron la pauta completa de vacunación con dos dosis en el período del estudio, el resto de pacientes se inocularán la segunda dosis según su pauta de vacunación.

6. DISCUSIÓN

El Herpes Zóster es una enfermedad que se produce por la reactivación de una infección anterior por el virus varicela zóster. Presenta complicaciones que constituyen un importante problema en materia de salud pública en nuestro país y es un motivo frecuente de consulta.

Se prevé que la incidencia del virus Herpes Zóster aumente en el futuro por el envejecimiento de la población y el creciente número de personas con comorbilidades e inmunosupresión.[1]

En ello radica, la importancia de tratamientos preventivos como las vacunas para disminuir sus complicaciones, como la neuralgia postherpética, de ahí el objetivo de este trabajo de investigación, analizar la seguridad y revisar la efectividad de la reciente vacuna de subunidades que abre un nuevo horizonte en esta patología.

En cuanto a la eficacia de la vacuna, esta se evaluó en dos estudios principales: ZOE-50 y ZOE-70. [22]. El primero de ellos, realizado en adultos de 50 años o mayores, en el que participaron 16.145 personas con antecedentes de varicela. En cuanto a la incidencia de Herpes Zóster la eficacia global de la vacuna fue de 97,2 % (IC 95%: 93,7 – 99,0). El segundo estudio solo incluía personas de más de 70 años y participaron 14.816 personas, la eficacia fue del 89,79% (IC 95%: 84,29 – 93,66). Concentrando



posteriormente los dos estudios, resultaron un total de 25 casos de herpes zóster en personas vacunadas frente a 284 casos de herpes zóster en el grupo placebo.[22]

En cuanto a la eficacia de la vacuna en pacientes inmunodeprimidos, esta se evaluó en diferentes estudios: Zoster-002 [24], en el que participaron en el estudio 1.846 receptores de trasplantes autólogos de células madre hematopoyéticas. La eficacia de la vacuna en receptores de trasplante autólogo de células hematopoyéticas frente a Herpes Zóster en adultos ≥ 18 años fue de 68,2% (IC95%: 55,5 - 77,6) y frente a neuralgia postherpética en adultos ≥ 18 años fue de 89,3% (IC95%: 22,5 - 99,8). [24]

El segundo estudio fue Zoster-039 [25] en el que participaron 562 personas que padecían hemopatías malignas que recibieron al menos una dosis de la vacuna de subunidades. La eficacia de la vacuna frente a Herpes Zóster en personas con hemopatías malignas, en adultos ≥ 18 años fue de 87,2% (IC 95%: 44,2 - 98,6). [25]

Por último, Zoster 0-15 [26], estudio realizado en pacientes VIH, Zoster-041 [27] en pacientes con trasplante renal y Zoster-028 [28] en pacientes con tumores de órgano sólido en tratamiento con quimioterapia, demostraron un perfil de seguridad adecuado en estas poblaciones de inmunodeprimidos.

La persistencia de la inmunidad tras la vacunación fue evaluada en el estudio Zoster-060, dando como resultado una duración de 10 años después de la vacunación. [29]

La respuesta inmunitaria mediada por células T-CD4+ se mantuvo 3,5 veces por encima de los niveles previos a la vacunación en adultos ≥ 60 años vacunados con 2 dosis de la vacuna de subunidades frente a Herpes Zóster.[29] La respuesta inmunitaria humoral (anticuerpos) se mantuvo 6,0 veces por encima de los niveles previos a la vacunación.[29]

En cuanto a los resultados de efectividad en los pacientes vacunados en el Servicio de Medicina Preventiva, ninguno de ellos, desarrolló Herpes Zóster tras la vacunación, en el tiempo a estudio, es decir, desde mayo de 2022 hasta la actualidad. Cabe destacar que todos los pacientes vacunados en las consultas de Medicina Preventiva presentan algún grado de inmunosupresión, tal y como se puede observar en los resultados, siendo el grupo mayoritario los pacientes VIH, aunque también se incluyen todos aquellos pacientes que presentan mayor riesgo de presentar un herpes zoster, como



los trasplantados de órgano hematopoyético, trasplante de órgano sólido, hemopatías malignas y pacientes oncológicos.

En este trabajo, la totalidad de los pacientes estaban incluidos en la instrucción de la Consejería de Sanidad sobre financiación por parte de Salud Pública, por lo que todos ellos tenían la vacuna financiada. [23]

En cuanto a la aceptabilidad, es muy importante destacar que la totalidad de los pacientes a los que se les ofreció la vacunación aceptaron su administración.

Por otra parte, la seguridad de la vacuna, tal y como se observa en los resultados de nuestro trabajo, se demuestra un buen perfil en los pacientes vacunados en el Servicio de Medicina Preventiva. Los efectos adversos más frecuentes fueron locales y autolimitados, destacando el dolor en el lugar de la inyección. Estos resultados concuerdan con los datos obtenidos en los diferentes ensayos clínicos realizados en diferentes poblaciones.[25–28]

Es importante destacar, además, que estos efectos adversos aparecieron en su mayoría relacionados con la primera dosis, disminuyendo mucho su frecuencia tras la segunda dosis.

Podemos concluir entonces, que la vacuna adyuvada frente a herpes zoster ha sido muy bien tolerada por todos los pacientes incluidos en el estudio.

Por último, mencionar la coadministración de la vacuna del Herpes Zóster; la administración concomitante de esta vacuna se ha estudiado en tres ensayos en fase III en 800 sujetos mayores de 50 años. Las vacunas administradas fueron la vacuna inactivada no adyuvada de la Gripe estacional [30], la vacuna antineumocócica [31] y la vacuna dTpa.[32].

Hemos podido comprobar con el análisis, que en los últimos meses se ha producido un aumento sustancial de los pacientes vacunados frente a Herpes Zóster, gracias a las estrategias de llamamiento por parte de los profesionales de la Medicina Preventiva, para que el resto de Servicios Hospitalarios, envíen a sus pacientes con estados de inmunosupresión a protegerse frente a esta patología.



7. CONCLUSIONES

- El Herpes Zóster es una enfermedad de alta prevalencia, con mayor incidencia a partir de los 50 años, aumentando con la edad y, de forma considerable, con la presencia de estados de inmunosupresión y ciertas condiciones de riesgo.[22]
- La vacuna de subunidades frente a Herpes Zóster reduce de forma significativa la incidencia de Herpes Zóster, así como, la incidencia de neuralgia postherpética en pacientes inmunodeprimidos.[33]
- Como hemos señalado anteriormente diversos estudios muestran que la eficacia de la vacuna de subunidades frente a Herpes Zóster no se ve afectada por enfermedades de base como diabetes, enfermedad renal crónica o EPOC y muestran una elevada eficacia en personas con inmunodepresión. El perfil de seguridad en personas inmunocomprometidas es similar a la población general.
- En la recogida de datos del número de primeras dosis inoculadas por meses, se pone de manifiesto una tendencia ascendente en estos últimos meses, lo que significa que cada vez son más las estrategias utilizadas para que esta vacuna llegue a pacientes inmunocomprometidos, y puedan protegerse frente a Herpes Zóster.
- Hemos comprobado con este análisis la seguridad de la vacuna de subunidades frente a Herpes Zóster, comprobando que las reacciones adversas más comunes fueron de tipo local, en el lugar de la inyección (dolor, hinchazón). Entre los efectos adversos sistémicos se encuentran mialgias, fatiga y cefalea.
- Con relación a la efectividad, probada en el estudio realizado, ningún paciente de la muestra desarrolló Herpes Zóster en los meses siguientes a la vacunación.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4:e004833-e004833.
2. Liesegang TJ. Varicella-zoster virus eye disease. *Cornea* 1999;18:511-31.
3. ConsensoHerpesZoster-2.pdf.
4. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15016.
5. FARINAS GUERRERO DFLV MA TERESA DRA. 50 PREGUNTAS Y RESPUESTAS HERPES ZOSTER. S.I.: AMAZING BOOKS; 2022.
6. Freer G, Pistello M. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. *New Microbiol* 2018;41:95-105.
7. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infectious Diseases* 2020;7:ofaa005.
8. Kawai K, Yawn BP. Risk Factors for Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings* 2017;92:1806-21.
9. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15016.
10. García A, Guerra-Tapia A, Torregrosa JV. Tratamiento y prevención del herpes zoster. *Medicina Clínica* 2005;125:215-20.
11. Kost RG, Straus SE. Postherpetic Neuralgia — Pathogenesis, Treatment, and Prevention. *N Engl J Med* 1996;335:32-42.
12. Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Levin MJ, Johnson R, Oxman MN, et al. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *Canadian Medical Association Journal* 2010;182:1731-6.
13. Gnann JW, Whitley RJ. Herpes Zoster. *N Engl J Med* 2002;347:340-6.
14. Lin P, Torres G, Tyring SK. Changing paradigms in dermatology: antivirals in dermatology. *Clinics in Dermatology* 2003;21:426-46.
15. Kanazi GE, Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of Postherpetic Neuralgia: An Update. *Drugs* 2000;59:1113-26.
16. Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, Kimura F, Muraoka M, Yodono M, et al. Intrathecal Methylprednisolone for Intractable Postherpetic Neuralgia. *N Engl J Med* 2000;343:1514-9.
17. Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. *The Journal of Infectious Diseases* 2021;224:S429-42.
18. Ficha técnica Shingrix.
http://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181272001/FT_1181272001.htm.
19. Ficha técnica Zostavax.
http://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06341011/FT_06341011.html.
20. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, Hales CM, Sy LS, Tartof SY, et al. Declining Effectiveness



of Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged ≥ 60 Years. *J Infect Dis.* 2016;213:1872-5.

21. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
22. Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, marzo 2021.
23. LA DIRECTORA GENERAL DE SALUD PÚBLICA. INSTRUCCIÓN DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA. 8 FEBRERO 2022 VACUNACIÓN FRENTE A HERPES ZÓSTER EN PERSONAS CON FACTORES DE RIESGO.
24. Bastidas A, De La Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:123.
25. Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2019;19:988-1000.
26. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, et al. Safety and Immunogenicity of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Candidate Vaccine in HIV-Infected Adults: A Phase 1/2a Randomized, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Infectious Diseases* 2015;211:1279-87.
27. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim S il, Zaltzman J, et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: a Phase III, Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases* [Internet] 2019 [citado 2023 may 23]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz177/5370445>
28. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, Rubio-Viqueira B, Jung KH, Rodriguez Moreno JF, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer* 2019;125:1301-12.
29. Hastie A, Catteau G, Enemu A, Mrkvan T, Salaun B, Volpe S, et al. Immunogenicity of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Persistence and Anamnestic Response to Additional Doses Administered 10 Years After Primary Vaccination. *The Journal of Infectious Diseases* 2021;224:2025-34.
30. Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, Schenkenberger I, Claeys C, Douha M, et al. Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine Coadministered With Seasonal Influenza Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *The Journal of Infectious Diseases* 2017;216:1352-61.
31. Maréchal C, Lal H, Poder A, Ferguson M, Enweonye I, Heineman TC, et al.



Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥ 50 years of age: A randomized trial. *Vaccine* 2018;36:4278-86.

32. Strezova A, Lal H, Enweonye I, Campora L, Beukelaers P, Segall N, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with a tetanus, diphtheria and pertussis vaccine in adults aged ≥ 50 years: A randomized trial. *Vaccine* 2019;37:5877-85.

33. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.



VACUNACIÓN FRENTE A HERPES ZÓSTER EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS: SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD

Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Trabajo de Fin de Grado de Medicina. Curso 2022-2023
Autor: Purificación Romero Jiménez. Tutor: Cristina Hernán García.

INTRODUCCIÓN

El Herpes Zóster es una enfermedad causada por la reactivación del virus varicela zóster cuya clínica se caracteriza por una erupción vesicular de distribución dermatómica. Puede aparecer a cualquier edad pero es más frecuentes en individuos inmunocomprometidos o mayores de 50 años.



OBJETIVOS

Describir el perfil de seguridad y efectividad de la vacuna recombinante adyuvada de subunidades en el Herpes Zóster en pacientes inmunodeprimidos.

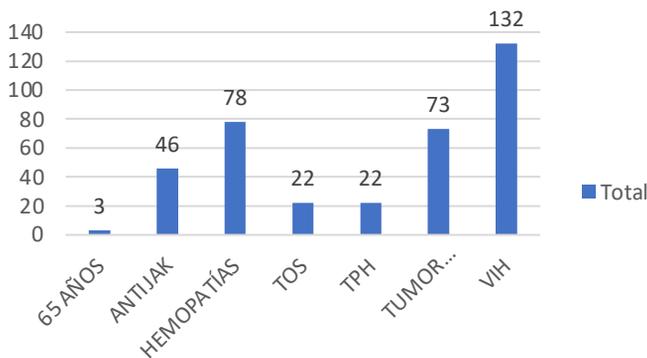
MATERIALES Y MÉTODOS

- Se realiza un estudio observacional retrospectivo de los pacientes vacunados frente a herpes zóster en el Servicio de Medicina preventiva desde mayo de 2022 hasta abril de 2023. Se registró en la base de datos los efectos adversos y reacciones a la vacunación.
- Se realizó análisis mediante SPSS®.

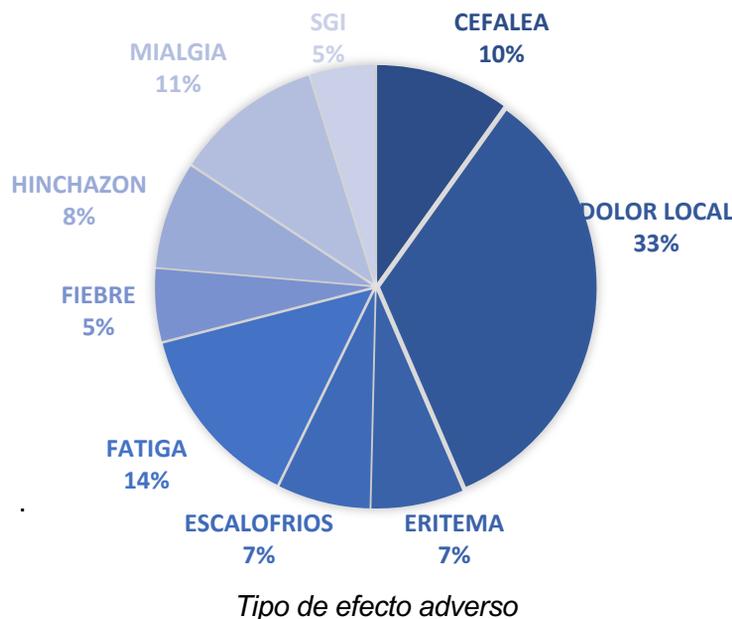
RESULTADOS

- Se vacunaron a un total de 376 pacientes,.
- La media de edad fue de 57, 45 años.
- El motivo de vacunación más frecuente fueron los pacientes VIH, seguido de hemopatías malignas.
- Ninguno de los pacientes desarrolló Herpes Zóster postvacunación en dicho período.

MOTIVO VACUNACION

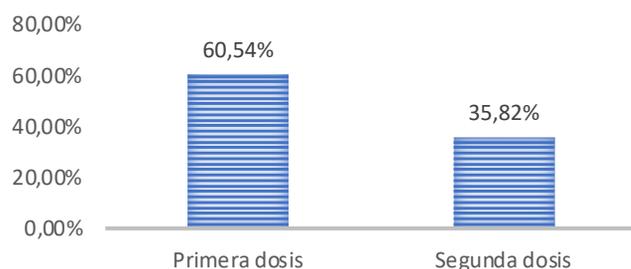


Motivo de vacunación



Tipo de efecto adverso

EFECTOS ADVERSOS



Porcentaje de efectos adversos con ambas dosis

CONCLUSIONES

- La vacuna de subunidades frente a Herpes Zóster reduce de forma significativa la incidencia de Herpes Zóster en pacientes inmunodeprimidos.
- Las reacciones adversas más comunes fueron de tipo local, en el lugar de la inyección. Entre las reacciones sistémicas se encuentran mialgias, fatiga y cefaleas.
- Los estudios de efectividad de la vacuna arrojan una alta efectividad en la incidencia de Herpes Zóster en pacientes inmunodeprimidos, así como un buen perfil de seguridad en dichos pacientes.