

Recomendaciones de vacunación frente a herpes zóster

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2020

25 marzo 2021

(Revisado apartado de Recomendaciones en octubre 2023)

Elaboración y revisión del documento

Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster (GT-HZ) de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones

- Aurora Limia Sánchez y Marta Soler Soneira. Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción, Prevención y Calidad. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad (MS).
- Agustín Portela Moreira y Alicia Pérez González. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- Josefa Masa Calles y Noemí López Perea. Centro Nacional de Epidemiología (CNE), CIBERESP.
- Jaime Jesús Pérez Martín (Murcia).
- Luis Carlos Urbiztondo Perdices (Cataluña).
- Aurelio Barricarte Gurrea y Manuel García Cenoz (Navarra).
- José María Arteagoitia Axpe (País Vasco).
- Antonia Galmés Truyols (Baleares).

Apoyo en tareas administrativas: Laura Molinera Gómez

Coordinación del documento y del Grupo de trabajo: Aurora Limia Sánchez

Los miembros del GT-HZ declaran no tener conflictos de interés en relación con los temas tratados en este documento

Revisión

- Revisado y aprobado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones: 9 marzo 2021
- Revisado y aprobado por la Comisión de Salud Pública: 25 marzo 2021
- *Revisado y aprobado apartado de Recomendaciones por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones en abril y el 30 julio 2023*
- *Revisado y aprobado apartado de Recomendaciones por la Comisión de Salud Pública el 6 octubre 2023*

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización

Referencia sugerida:

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

Contenido

Contenido.....	3
Acrónimos	4
Resumen ejecutivo	5
Executive summary	6
1. Introducción	7
2. Metodología.....	7
3. Carga de enfermedad.....	8
4. Vacunas frente a herpes zóster.....	19
4.1. Características de las vacunas autorizadas	19
4.2. Inmunogenicidad, eficacia y efectividad	19
4.3. Administración con otras vacunas.	26
4.4. Seguridad de las vacunas	27
4.5. Vacunación en personas con antecedentes de HZ o con HZ de repetición	30
4.6. Vacunación en personas con inmunodepresión y otras condiciones de riesgo	30
4.7. Conclusiones.....	33
5. Condiciones de riesgo de HZ grave y vacunación.....	34
5.1. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)	34
5.2. Trasplante de órgano sólido (TOS)	34
5.3. VIH.....	34
5.4. Artritis reumatoide en tratamiento con inhibidores de la jak quinasa (JAK).....	34
5.5. Hemopatías malignas.....	35
5.6. Tumores sólidos	35
6. Utilización de las vacunas en la UE y otros países.....	36
7. Repercusiones de la modificación.....	39
8. Aspectos éticos.....	39
9. Evaluación económica.....	39
10. Consideraciones clave	44
11. Recomendaciones	45
12. Anexos.....	47
13. Bibliografía	49

Acrónimos

AVAC	Año de vida ajustado por calidad
CCAA	Comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla
CDC	Centros de Control y Prevención de Enfermedades (siglas en inglés)
CIE-9-MC	Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CMBD	Conjunto mínimo básico de datos
DM	Diabetes Mellitus
Dp	Diagnóstico principal
dTpa	Vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina de baja carga
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EEUU	Estados Unidos
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
EMA	Agencia Europea del Medicamentos
gE	Glicoproteína E del VVZ incluida en la vacuna HZ/su
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
HZ	Herpes zóster
HZ/su	Vacuna frente a herpes zóster de subunidades
IC	Intervalo de confianza
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
IFD	Inmunofluorescencia directa
INE	Instituto Nacional de Estadística
JAK	Enzima Janus Quinasa
JCVI	Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (siglas en inglés)
LTPS	Subestudio de persistencia a largo plazo (siglas en inglés)
NPH	Neuralgia post-herpética
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa (siglas en inglés)
PVL	Precio de venta del laboratorio
RAE	Registro de actividad de atención especializada
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia de la Salud Pública
RR	Riesgo relativo
SNS	Sistema Nacional de Salud
SPS	Estudio sobre prevención del Herpes Zóster (siglas en inglés)
STPS	Subestudio de persistencia a corto plazo (siglas en inglés)
Td	Vacuna frente a tétanos y difteria de baja carga
TNF	Factor de necrosis tumoral (siglas en inglés)
TH	Tasa de hospitalización
TOS	Trasplante de órgano sólido
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TPHa	Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VNP23	Vacuna antineumocócica polisacárida 23-
VVZ	Virus varicela zoster
ZEST	Estudio de Eficacia y Seguridad de ZOSTAVAX (siglas en inglés)
ZVL	Vacuna frente a herpes zóster viva atenuada (siglas en inglés)

Resumen ejecutivo

El herpes zóster (HZ) es una enfermedad muy prevalente, con mayor incidencia a partir de los 50 años y en mujeres, aumentando con la edad y, de manera considerable, con la presencia de inmunodepresión y ciertas condiciones de riesgo. Presenta una baja mortalidad, pero las complicaciones que puede presentar, sobre todo la neuralgia postherpética (NPH), pueden ocasionar discapacidad y disminuir la calidad de vida, por lo que constituye una importante carga para la sociedad, tanto por los costes directos de la asistencia sanitaria (atención primaria, consultas especializadas, ingresos hospitalarios, prescripciones farmacológicas) como por la pérdida de productividad en las personas más jóvenes y de los cuidadores en los pacientes más mayores. Se espera un aumento de la incidencia debido al envejecimiento de la población y al creciente número de personas con comorbilidades y con inmunodepresión.

Actualmente, hay dos vacunas autorizadas frente a HZ, ambas indicadas para la prevención del HZ y la NPH en personas a partir de los 50 años de edad. La vacuna Zostavax® (ZVL), de la compañía MSD, autorizada por la Comisión Europea el 19 de mayo de 2006, es una vacuna viva atenuada de virus varicela zoster que se administra en pauta de una dosis y está contraindicada en estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida. La vacuna Shingrix® (HZ/su), de la compañía GSK, autorizada por la Comisión Europea el 21 de marzo de 2018, es una vacuna que contiene la glicoproteína E del VVZ y el adyuvante AS01B, que se administra con una pauta de dos dosis y que también está indicada para las personas con condiciones de riesgo que conllevan inmunodeficiencia a partir de los 18 años de edad. Ambas vacunas son seguras, siendo Shingrix más reactogénica. La eficacia y efectividad de la vacuna ZVL disminuye de manera pronunciada a lo largo de los años, siendo también menor a mayor edad, mientras que la de la vacuna HZ/su es superior a la de ZVL y no es dependiente de la edad.

En 2018, en el seno del Consejo Interterritorial, se revisó la vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y se recomendó la utilización de HZ/su en cuanto estuviera disponible en personas con trasplante de progenitores hematopoyéticos, con trasplante de órgano sólido, con el VIH y en tratamiento con fármacos anti-JAK. Esta recomendación no se ha implantado por falta de disponibilidad de vacuna en España.

En este documento se revisa la epidemiología de la enfermedad, las características de las vacunas y su evidencia en la prevención de HZ y de NPH, tanto en la población general como en personas con condiciones de riesgo de enfermedad grave y complicaciones y la utilización de las vacunas en países de nuestro entorno. Además, se evalúa las repercusiones de la introducción de esta vacunación, los aspectos éticos y el coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a HZ, incluyendo el estudio específico realizado en España.

Próximamente, a mediados de este año 2021, se dispondrá de un número limitado de dosis de vacuna HZ/su (Shingrix). Teniendo en cuenta las consideraciones realizadas en el apartado anterior, se realizan las siguientes recomendaciones:

- 1- Incorporar la vacunación con HZ/su en las personas con las siguientes condiciones de riesgo, a partir de los 18 años de edad, en cuanto se disponga de dosis. Teniendo en cuenta la disponibilidad progresiva se priorizarán las personas con:
 - a. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).
 - b. Trasplante de órgano sólido (TOS).
 - c. Tratamiento con fármacos anti-JAK.
 - d. VIH.
 - e. Hemopatías malignas.
 - f. Tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia.

- 2- Incorporar la vacunación sistemática frente a HZ con la vacuna HZ/su en la población general en la cohorte de 65 años en el año 2022, tras confirmación de disponibilidad de dosis. En función de 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. Se podrá vacunar a las personas que han recibido vacuna ZVL con anterioridad, administrando la primera dosis de HZ/su al menos 5 años después de ZVL.

Executive summary

Herpes zoster (HZ) is a very prevalent disease, with a higher incidence after the age of 50 years and in women, increasing with age and, considerably, with the presence of immunosuppression and certain risk conditions. Mortality due to HZ is low, but complications, especially postherpetic neuralgia (PHN), can lead to disability and reduced quality of life, making it a major burden on society, both in terms of direct health care costs (primary care, specialist consultations, hospital admissions, drug prescriptions) and loss of productivity in younger people and loss of productivity of caregivers in older patients. The incidence is expected to increase due to the ageing of the population and the growing number of people with comorbidities and immunosuppression.

Currently, there are two licensed HZ vaccines, both indicated for the prevention of HZ and PHN in people aged 50 years and older. MSD's Zostavax® vaccine (ZVL), licensed by the European Commission on 19th May 2006, is a live attenuated varicella zoster virus vaccine provided in one dose and is contraindicated in primary or acquired immunodeficiency states. GSK's Shingrix® (HZ/su), licensed by the European Commission on 21st March 2018, is a vaccine containing VZV E-glycoprotein and AS01B adjuvant, which requires two doses and is also indicated for persons at risk with immunodeficiency conditions from 18 years of age. Both vaccines are safe, with Shingrix being more reactogenic. The efficacy and effectiveness of the ZVL vaccine decreases steeply over the years and also decreases with increasing age, while that of the HZ/su vaccine is superior to that of ZVL and is not age-dependent.

In 2018, the Interterritorial Council reviewed vaccination in at-risk groups of all ages and recommended the use of HZ/su as soon as it became available in people with haematopoietic stem-cell transplants, solid organ transplants, HIV and treatment with JAK inhibitors drugs. This recommendation has not been implemented due to lack of vaccine availability in Spain.

This document reviews the epidemiology of the disease, the characteristics of the vaccines and their evidence in the prevention of HZ and PHN, both in the general population and in people at risk of severe disease and complications, and the use of the vaccines in neighbouring countries. In addition, the repercussions of the introduction of this vaccination, the ethical aspects and the cost-effectiveness of routine vaccination against HZ are evaluated, including the specific study carried out in Spain.

A limited number of doses of HZ/su vaccine (Shingrix) will be available in mid-2021. Taking into account the considerations made in the previous section, the following recommendations are made:

- 1- *Incorporate vaccination with HZ/su in people with the following risk conditions, starting at 18 years of age, as soon as doses are available. Considering the progressive availability, priority will be given to people with:*
 - a. *Hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT).*
 - b. *Solid organ transplantation (SOT).*
 - c. *JAK inhibitor drugs therapy.*
 - d. *HIV.*
 - e. *Hematologic malignancies.*
 - f. *Solid tumours undergoing chemotherapy.*
- 2- *Incorporate routine vaccination against HZ with the HZ/su vaccine in the general population in the 65-year-old cohort in the year 2022, after confirmation of dose availability. Depending on the availability of doses, at least one cohort per year will be recruited and vaccinated, starting with the cohort reaching 80 years of age and moving down in age until reaching the first cohort vaccinated at 65 years of age. Persons who have previously received ZVL vaccine may be vaccinated by administering the first dose of HZ/su at least 5 years after ZVL vaccine.*

1. Introducción

El herpes zóster (HZ) es una enfermedad que se produce por la reactivación del virus varicela zoster (VVZ). Presenta una baja mortalidad pero sus complicaciones constituyen un importante problema de salud pública en España¹, al igual que en los países de nuestro entorno². La carga de la enfermedad es semejante en todos los países desarrollados³. Se espera que la incidencia de HZ aumente en un futuro próximo debido al envejecimiento de la población⁴ y al creciente número de personas con comorbilidades y con inmunosupresión⁵.

Actualmente, se dispone de dos vacunas autorizadas en España frente a HZ, una vacuna atenuada viva, autorizada en la Unión Europea en 2006 (ZVL, Zostavax, de Merck Sharp and Dome España, SA)⁶ y una vacuna producida por técnicas de recombinación de ADN de subunidad adyuvada, autorizada en 2018 (HZ/su, Shingrix, de GlaxoSmithKline, S.A)⁷. La vacuna HZ/su todavía no se ha comercializado en España, aunque sí en otros países, como Alemania y EEUU. A pesar de ello, en el año 2018, desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), acordó su recomendación en los siguientes grupos de población en cuanto estuviera disponible: trasplante de órgano sólido (TOS) - pretrasplante o postrasplante-, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), infección por VIH y tratamiento con fármacos anti-JAK⁸.

En este documento se presenta una evaluación de la vacunación sistemática frente a HZ en la población adulta y se revisan las recomendaciones en los grupos de riesgo.

2. Metodología

Se ha partido de las recomendaciones acordadas en el seno del CISNS, recogidas en el documento de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones del 9 de julio de 2018 “Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones”⁸ y del estudio “Coste-efectividad de la vacunación frente a herpes zóster”⁹, aprobado por el CISNS el 15 de noviembre de 2018.

Se han realizado las búsquedas bibliográficas oportunas y se han consultado guías, manuales, recomendaciones y documentos de posición de organismos considerados de referencia, así como las recomendaciones de vacunación elaborados por comités técnicos asesores de vacunación en algunos países de nuestro entorno, fundamentalmente los siguientes:

- Organización Mundial de la Salud (OMS) y recomendaciones del Comité Asesor de Vacunación (*Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, SAGE*).
- Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (*European Centre for Disease Prevention and Control*).
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EEUU (*Centers for Disease Control and Prevention*) y recomendaciones del Comité Asesor de Vacunaciones (*Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP*).
- Recomendaciones del Comité de vacunas de Alemania (*Ständige Impfkommission, STIKO*).
- Agencia de Salud Pública de Canadá (PHAC) y recomendaciones del Comité Asesor de Vacunaciones (*National Advisory Committee on Immunization, NACI*).
- Ministerio de Sanidad de Inglaterra y recomendaciones del Comité Asesor de Vacunaciones (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation, JCVI*).
- Ministerio de Sanidad de Australia.
- Ministerio de Sanidad de Nueva Zelanda.

3. Carga de enfermedad

3.1. Agente causal y enfermedad

El virus varicela-zóster (VVZ) pertenece a la familia *Herpesviridae*. Causa dos entidades clínicas diferentes, varicela y HZ. La varicela es la infección primaria y sucede como resultado de la exposición de un sujeto susceptible al VVZ. Este virus persiste de forma latente en los ganglios de las raíces nerviosas sensoriales dorsales o craneales. La reactivación de este virus da lugar al HZ.

Los primeros síntomas de HZ generalmente son picazón, hormigueo o dolor intenso ardiente o punzante en el dermatoma correspondiente al ganglio donde el VVZ estuvo latente. Al cabo de unos días, y generalmente restringido al mismo dermatoma, aparece una erupción vesicular unilateral, que habitualmente se acompaña de dolor en la misma zona y dura entre 2 y 4 semanas. Los dermatomas que con más frecuencia se afectan son los inervados por los ganglios sensoriales espinales de T1 a L2 (más del 50% de los casos) y por la rama oftálmica del ganglio trigémino (entre 8% y 15% de los casos)¹⁰. El dolor y malestar pueden durar semanas, meses o incluso años¹¹.

La complicación más frecuente del HZ es la neuralgia postherpética (NPH), un dolor de origen neuropático que puede persistir más allá de los 3 meses después de la curación de la erupción vesicular. El dolor ocasionado por esta complicación puede ser prolongado y debilitante reduciendo la calidad de vida del paciente.

A nivel europeo, la incidencia anual de HZ en la población general se sitúa entre 2 y 4,6 cada 1000 personas por año¹², aumentando con la edad^{11,13,14} y está asociada a situaciones que afectan a la inmunidad celular, como son enfermedades autoinmunes, neoplasias, tratamientos inmunosupresores^{3,15,16} o determinadas enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el asma^{17,18}. Es más frecuente en mujeres, siendo el sexo un factor de riesgo independiente asociado con la aparición del HZ^{19,20}. Existen dudas sobre si la historia familiar de HZ^{21,22,23,24}, el estrés psicológico, la depresión o los traumatismos previos en la zona de aparición de las lesiones²⁵ pudieran estar asociadas con un mayor riesgo de HZ.

Más del 90% de las personas adultas se han infectado con VVZ y, por lo tanto, pueden desarrollar HZ. Se estima que el riesgo de HZ es de alrededor del 30% a lo largo de la vida, pudiendo llegar al 50% en las personas con 85 años o más.

La población vacunada en la infancia frente a varicela también pueden desarrollar HZ²⁶, aunque se ha observado una disminución de la enfermedad del 69% en menores de 10 años previamente vacunados con dos dosis (de 41,6 a 12,8 casos por 100.000 habitantes)⁸.

A pesar de que el HZ presenta una baja mortalidad, constituye una importante carga para la sociedad. Por un lado, los gastos directos ocasionados por la enfermedad derivan principalmente de la asistencia sanitaria (atención primaria, consultas especializadas, ingresos hospitalarios) y las prescripciones farmacológicas. Los costes indirectos están fundamentalmente relacionados con la pérdida de productividad en los pacientes más jóvenes y de los cuidadores en el caso de los pacientes más mayores.

3.2. Epidemiología de HZ en España, 1998-2018

La vigilancia del HZ se incluyó en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en el año 2007, con la notificación anual de casos agregados por grupo de edad, sexo y antecedente de vacunación frente a varicela. Desde el año 2014, la mayoría de las comunidades autónomas (CCAA) notifican los casos de HZ de forma individualizada con un conjunto básico de variables (anexo I).

A continuación, se presentan los resultados del análisis de la información disponible en cuanto a incidencia, gravedad y mortalidad del HZ en España entre 1998 y 2018. Se han analizado los casos notificados a la RENAVE, las hospitalizaciones identificadas en el Registro de Actividad de Atención Especializada (RAE-CMBD) para HZ y para NPH y las muertes por HZ registradas en el INE.

3.2.1. Fuentes de información y metodología

Se enumeran a continuación las fuentes de información consultadas:

- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)
- Notificación individualizada de casos de HZ entre 2014 y 2018: serie continua de casos notificados por 11 CCAA: Aragón, C. Valenciana, Baleares, Galicia, La Rioja, Canarias, Madrid, Melilla, Castilla la Mancha, Murcia y Navarra.
- RAE-CMBD entre 1998 y 2018
Para HZ se han analizado las hospitalizaciones que tienen en el diagnóstico principal o en cualquiera de los diagnósticos secundarios, alguno de los siguientes códigos (Anexo II):
 - 1998-2015: el código CIE-9-MC: 053 (053.0-053.9).
 - 2016-2018: el código CIE10-MC: B02 (B02.0- B02.39).Para la NPH se han analizado las hospitalizaciones que tienen en el diagnóstico principal alguno de los siguientes códigos (anexo II):
 - 1998-2015: los códigos CIE-9-MC: 053.12 y 053.13.
 - 2016-2018: los códigos CIE10-MC: B02.22 y B02.23.
- Estadística de Mortalidad según causa de muerte, del Instituto Nacional de Estadística (INE) entre 1999 y 2018 por grupos de edad y sexo.
- Poblaciones del Instituto Nacional de Estadística (INE): cifras oficiales de población resultantes de la revisión del Padrón municipal a 1 de enero de cada año.

Se han calculado las tasas de incidencia por 100.000 habitantes anuales y de periodo. Para el análisis por grupo de edad se han utilizado los grupos quinquenales entre 0 y ≥ 85 años (18 grupos) y los “grandes grupos” de edad (5 grupos): 0-24, 25-44, 45-64, 65-84 y ≥ 85 años.

Se realizaron los siguientes cálculos:

- Tasa de incidencia por 100.000 habitantes para el periodo 2014-2018 por grupos de edad quinquenales. Total y por sexo. Porcentaje y porcentaje acumulado por grupo de edad quinquenal.
- Hospitalizaciones por HZ (todos los diagnósticos, diagnóstico principal –Dp- a D14) para el periodo 1998-2018 y hospitalizaciones por HZ por grupos de edad quinquenales para 1998-2017. Total y por sexo. Porcentaje y porcentaje acumulado por grupo de edad quinquenal.
- Hospitalizaciones por NPH (solo diagnóstico principal) para el periodo 1998-2018 y hospitalizaciones por NPH por grupos de edad quinquenales para el periodo 1998-2017. Total y por sexo. Porcentaje y porcentaje acumulado por grupo de edad quinquenal.
- Defunciones por HZ por grupo de edad y sexo 1999-2018 y tasa anual de mortalidad por 100.000 habitantes.

3.2.2. Casos e incidencia, hospitalizaciones, muertes y tasa de mortalidad por HZ España 1998-2018

Con la serie de casos de las 11 CCAA que han notificado casos individualizados de manera continuada, se estima la incidencia de HZ en el periodo 2014-2018 en 351,6 casos por 100.000 habitantes. El promedio anual de hospitalizaciones por HZ para el periodo 1998-2018 fue de 3022 (rango: 2100-4429 hospitalizaciones en el año 1999 y 2017 respectivamente) y el promedio anual de muertes por HZ para el periodo 1999 y 2018 fue de 19 (rango: 12-28 muertes en el año 2000 y 2012 respectivamente) (Tabla 1).

Tabla 1. Casos, incidencia, hospitalizaciones, defunciones y tasa de defunción por herpes zóster. España 1998-2018

Año	Casos*	Incidencia por 100.000 hab*	Hospitalizaciones Dp-D14**	Defunciones	Tasa mortalidad por 100.000 habitantes
1998			2239		
1999			2100	14	0,03
2000			2322	12	0,03
2001			2469	18	0,04
2002			2439	13	0,03
2003			2663	15	0,04
2004			2756	16	0,04
2005			2731	15	0,03
2006			2728	23	0,05
2007			3015	19	0,04
2008			3045	17	0,04
2009			2945	26	0,06
2010			3017	16	0,03
2011			3044	14	0,03
2012			3296	28	0,06
2013			3313	14	0,03
2014	58683	346,4	3409	22	0,05
2015	59276	350,8	3383	23	0,05
2016	60547	357,4	3956	22	0,05
2017	61848	364,6	4429	25	0,05
2018	57685	339,1	4162	26	0,06

*Serie continua de casos notificados por 11 CCAA: Aragón, C. Valenciana, Baleares, Galicia, La Rioja, Canarias, Madrid, Melilla, Castilla la Mancha, Murcia y Navarra

** Hospitalizaciones con diagnóstico de HZ o sus complicaciones en todos los códigos diagnósticos (DP hasta D14)

Fuentes: RENAVE. CNE. ISCIII; Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD; Instituto Nacional de Estadística. Estadística de mortalidad según la causa de muerte.

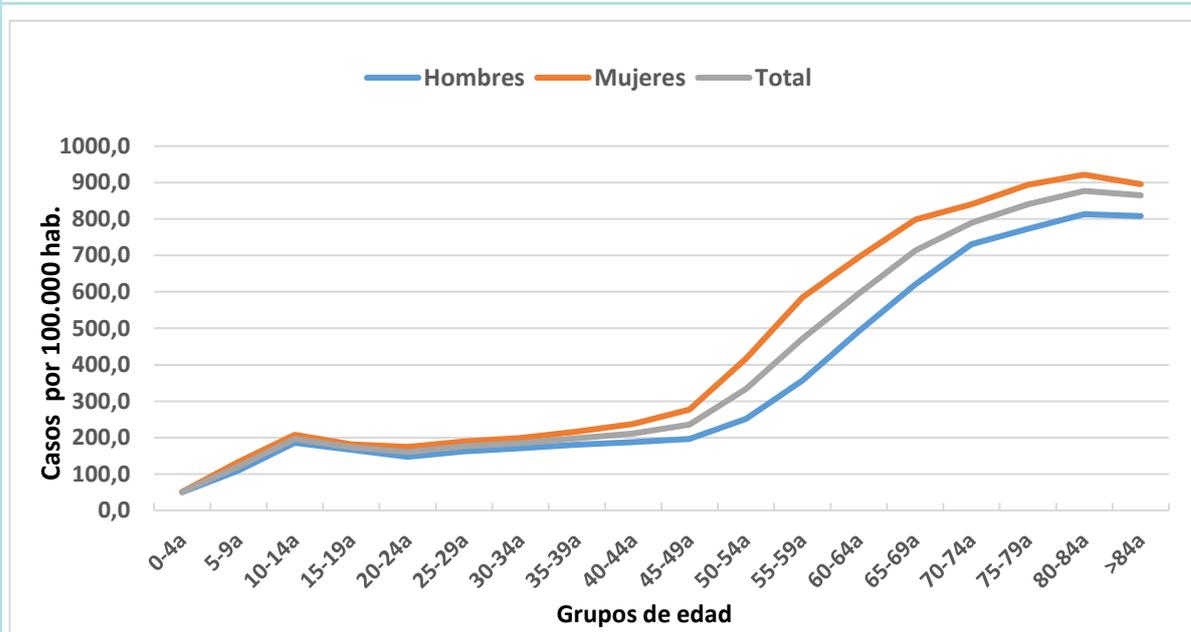
3.2.2.1. Incidencia de Herpes Zóster por grupo de edad y sexo, España 2014-2018

La incidencia de HZ es mayor en mujeres que en hombres en todos los grupos de edad (figura 1).

La incidencia de HZ muestra una tendencia creciente con la edad, destacando un punto de inflexión en el grupo de 50-54 años (pasando de 235,7 casos por 100.000 entre los 45-49 años a 333,5 en el

grupo de 50-54 años-incremento del 41%); a partir de los 50 años la incidencia va creciendo hasta alcanzar el máximo en el grupo de 80-84 años, con 877,1 casos por 100.000 habitantes (figura 1).

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



Fuentes: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII; INE: población del Padrón municipal a 1 de enero de cada año.

El 68,8% de los casos de HZ se observa en personas de 50 o más años y el 52,8% en personas de 60 o más años (tabla 2).

3.2.2.2. Hospitalizaciones por HZ, por grupos de edad y sexo, España 1998-2017

El número de hospitalizaciones por HZ aumenta con la edad. Las hospitalizaciones aumentan de manera creciente a partir del grupo de edad 50-54 años (pasando de 2.018 hospitalizaciones entre los 45-49 años a 2.534 en el grupo de 50-54 años, incremento del 20%). El grupo de edad que registra más hospitalizaciones es el ≥ 85 años (8.883 hospitalizaciones en el periodo) (figura 2).

El 80,2% de las hospitalizaciones se acumulan en personas que tienen 50 o más años y el 63,1% en las que tienen 60 o más años (tabla 2).

3.2.2.3. Hospitalizaciones por neuralgia postherpética (NPH). España 1998-2017

La NPH es la principal complicación del HZ. Entre 1998 y 2017 se registraron un total de 1.186 hospitalizaciones con diagnóstico principal de NPH, promedio anual de 59,3.

El número de hospitalizaciones por NPH aumenta con la edad. Las hospitalizaciones aumentan de manera creciente a partir del grupo de edad 55-59 años (pasa de 35 hospitalizaciones entre los 50-54 años a 62 en el grupo de 55-59 años, incremento del 77%). El grupo de edad que registra más hospitalizaciones por NPH es el de 80-84 años (Tabla 2 y Figura 3).

El 91,4% de las hospitalizaciones por NPH ocurren en personas de 50 o más años y el 83,2% en personas de 60 o más años (Tabla 2)

3.2.2.4. Muertes por HZ. España, 1999-2018

Entre 1999 y 2018 se registraron un total de 378 muertes por HZ, lo que supone una media de 18,9 muertes al año, con un rango de valores comprendido entre 12 (en el año 2000) y 28 (en 2012) (tabla 1).

Globalmente, para el conjunto de años, el 64% (242/378) de las muertes por HZ se registraron en mujeres. Las muertes por HZ ocurren en la población adulta a partir del grupo de edad de 45-64 años, que acumula el 2,8% del total de defunciones; el 33,2% ocurren entre los 65-84 años y el 64,0% en personas de 85 años o más años (figura 4).

Tabla 2. Casos y hospitalizaciones por herpes zóster y hospitalizaciones por neuralgia postherpética. España 1998-2018. Porcentajes y porcentajes acumulados por grupo de edad

Grupo de edad	Herpes zóster						Neuralgia Posherpética		
	*Casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado	Hospita- lizaciones ^α	Porcentaje	Porcentaje acumulado	Hospita- lizaciones ^β	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0-4a	1931	0,65	0,65	572	0,96	0,96	0	0	0
5-9a	5277	1,77	2,42	774	1,31	2,27	3	0,25	0,25
10-14a	8407	2,82	5,24	806	1,36	3,63	4	0,34	0,59
15-19a	6968	2,34	7,58	597	1,01	4,64	0	0	0,59
20-24a	6723	2,26	9,83	605	1,02	5,66	0	0	0,59
25-29a	8276	2,78	12,61	908	1,53	7,19	17	1,43	2,02
30-34a	10369	3,48	16,09	1537	2,59	9,78	18	1,52	3,54
35-39a	13728	4,61	20,69	1935	3,26	13,04	22	1,85	5,40
40-44a	15214	5,10	25,80	1904	3,21	16,25	14	1,18	6,58
45-49a	16134	5,41	31,21	2108	3,55	19,81	25	2,11	8,68
50-54a	21238	7,13	38,34	2534	4,27	24,08	35	2,95	11,64
55-59a	26438	8,87	47,21	3249	5,48	29,56	62	5,23	16,86
60-64a	28181	9,46	56,66	4348	7,33	36,89	97	8,18	25,04
65-69a	30791	10,33	67,00	5653	9,53	46,43	141	11,89	36,93
70-74a	29321	9,84	76,83	6819	11,50	57,93	195	16,44	53,37
75-79a	24543	8,23	85,07	7992	13,48	71,40	206	17,37	70,74
80-84a	22857	7,67	92,74	8073	13,61	85,02	209	17,62	88,36
≥85a	21645	7,26	100	8883	14,98	100	138	11,64	100
Total	298041	100		59297	100		1186	100	

*Serie continúa de casos notificados por 11 CCAA: Aragón, C. Valenciana, Baleares, Galicia, La Rioja, Canarias, Madrid, Melilla, Castilla la Mancha, Murcia y Navarra, años 2014-2018.

α: Todos los códigos diagnósticos, años 1998-2017; β: Solo diagnóstico principal, años 1998-2017

Fuentes: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII; CMBD-RAE. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

Figura 2. Hospitalizaciones* por herpes zóster por grupos de edad y sexo. España, 1998-2017

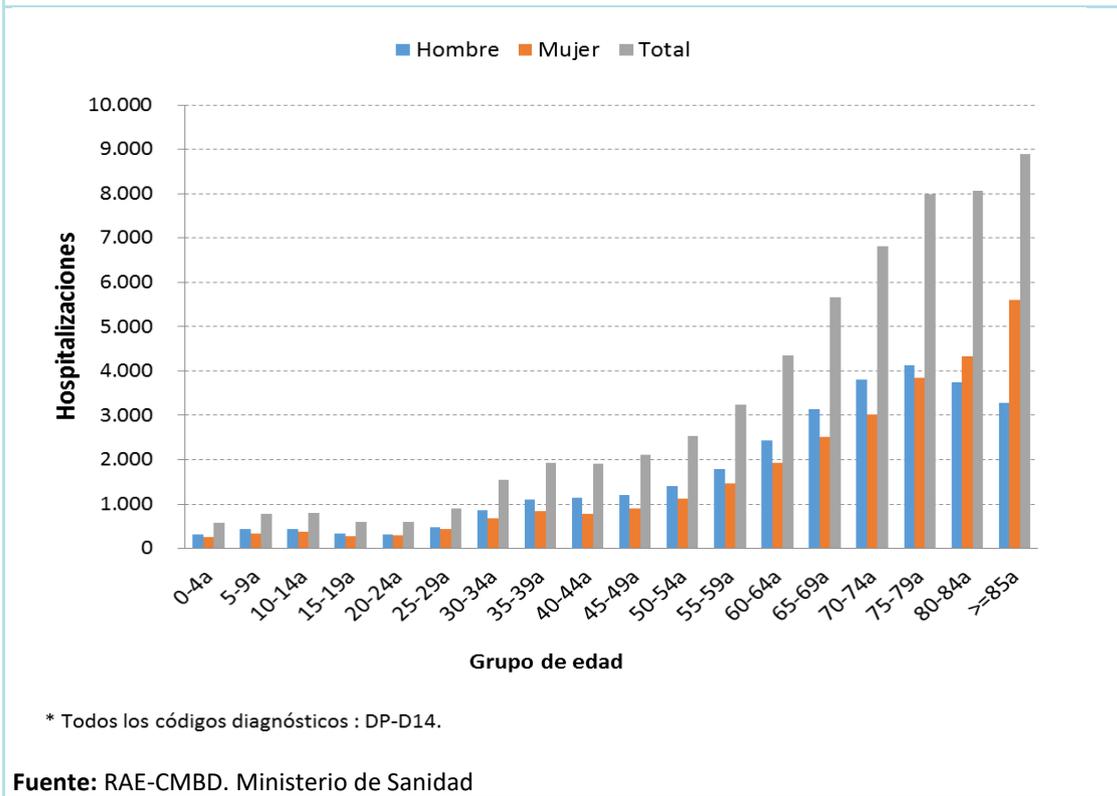


Figura 3. Hospitalizaciones* por neuralgia postherpética (NPH) por grupos de edad. España, 1998-2017

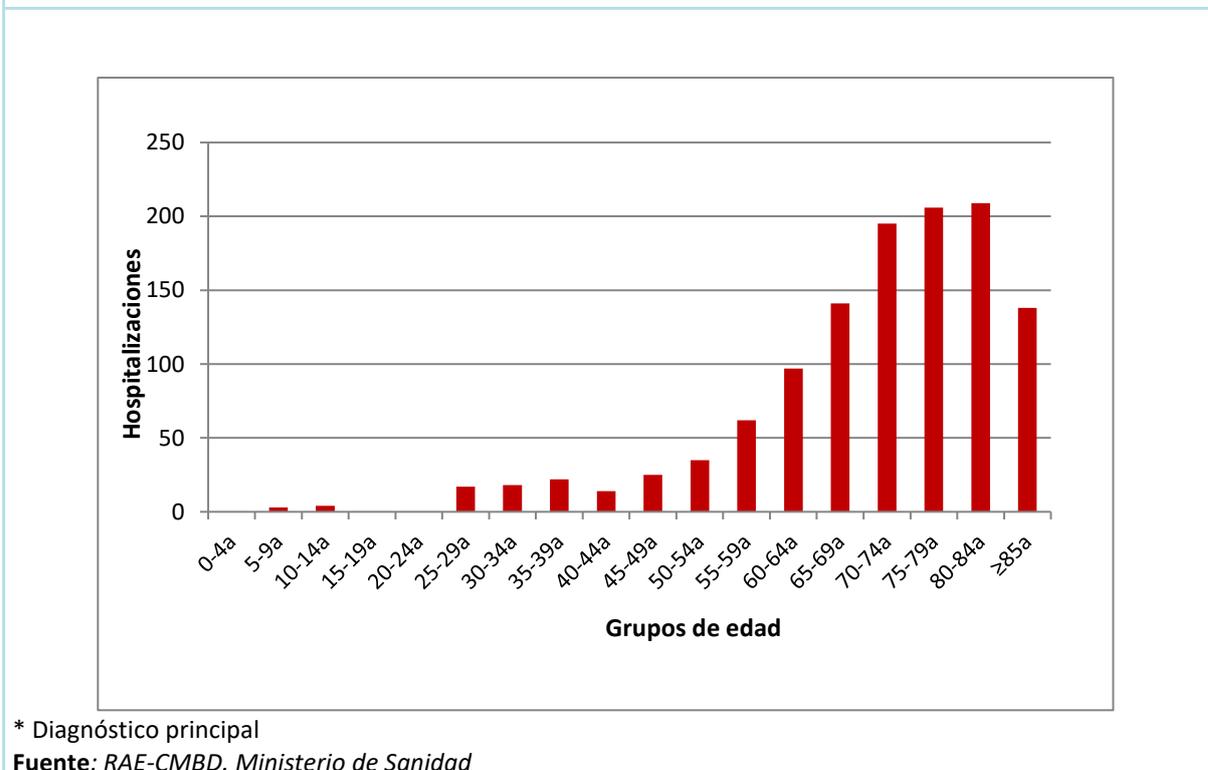
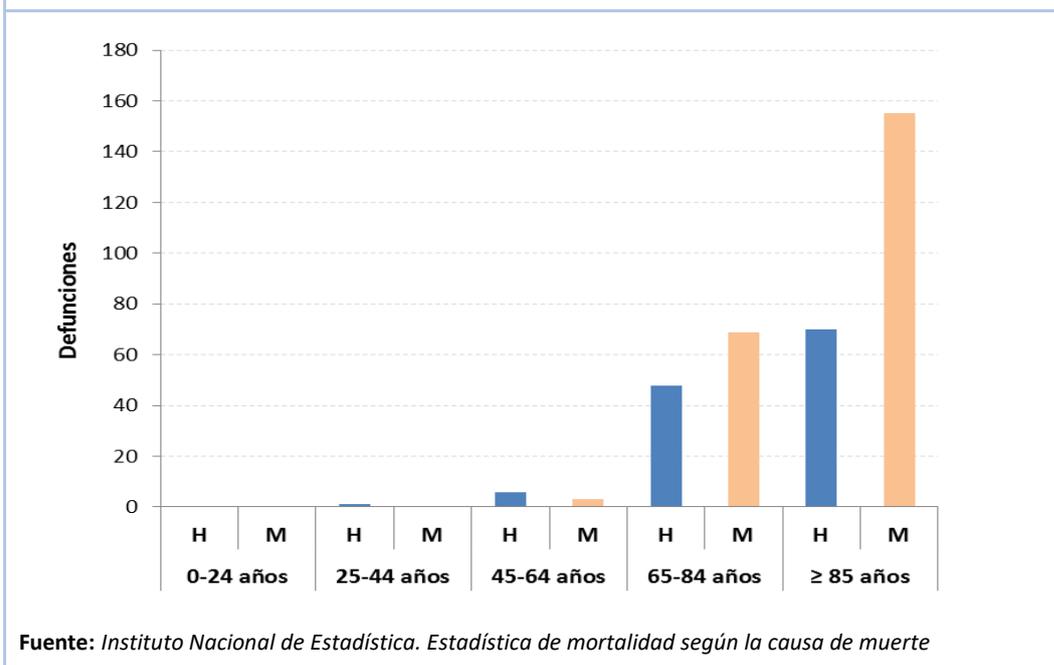


Figura 4. Defunciones por herpes zóster por grupo de edad y sexo. España, 1999-2018

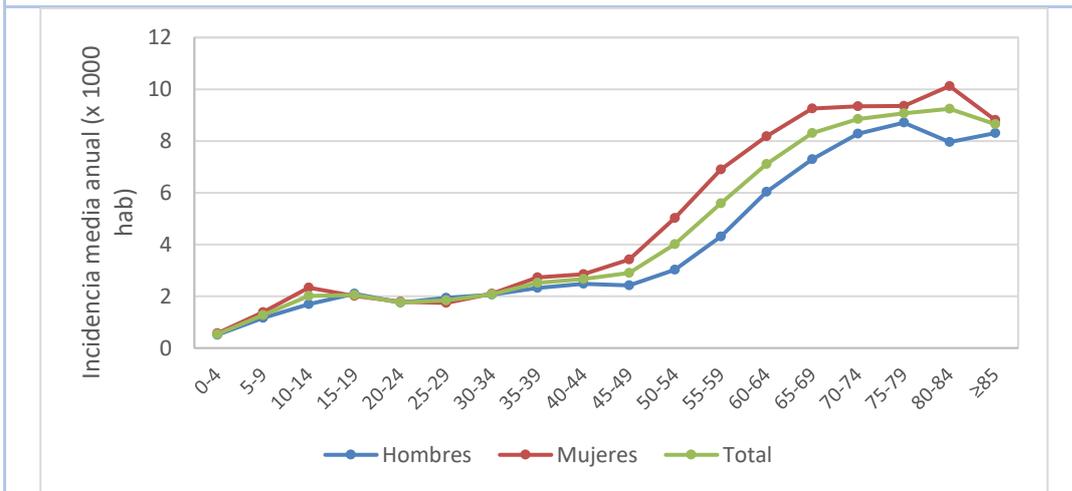


3.2.3. Incidencia de HZ en Navarra, 2009-2019

En Navarra se inició la vacunación universal de la varicela en el año 2007, administrando dos dosis de vacuna, la primera a los 15 meses y la segunda a los tres años de edad. En los primeros seis años de existencia del programa de vacunación, la incidencia de la varicela se redujo drásticamente, pasando de 8,04 casos por 1000 habitantes en 2006 a 0,21 casos por 1000 en 2012. El principal interés de valorar la incidencia del HZ en Navarra radica en describir la evolución de la incidencia del HZ para analizar si se produce un incremento de la incidencia de HZ en la población, como estimaban algunos autores^{27,28,29,30,31}.

Entre 2009 y 2019 se notificaron 27.880 casos de HZ. De ellos el 57,5% eran mujeres. La incidencia media anual de HZ en el periodo estudiado fue de 3,95 casos por 1.000 habitantes. La incidencia en mujeres fue un 33,6% superior a la de los hombres con una tasa de 4,51 y de 3,38 casos por 1.000 habitantes respectivamente (tabla 3). La edad media de aparición de los casos fue de 55,6 años. El 67,2% de los casos de HZ se diagnosticaron en personas de edad igual o superior a 50 años. El pico de incidencia se registró a los 80-84 años, con 9,2 casos por 1.000 habitantes (figura 5).

Figura 5. Incidencia media anual de herpes zóster por grupo de edad. Navarra, 2009-2019



En la tabla 3 se muestra la evolución de la incidencia de HZ por grupo de edad y sexo, año a año, en los periodos: (2009-2014 y 2015-2019), así como en el total (2009-2019).

En relación a 2009, la incidencia de 2019 disminuyó un 8,3%, siendo esta reducción mayor en los hombres (9,4%). Por edad, se observa una importante disminución de la incidencia (80%) en los menores de 15 años, debido al programa de vacunación de la varicela.

En relación al primer periodo (2009-2014), la incidencia de HZ aumentó en el quinquenio 2015-2019 un 5% (de 3,85 a 4,06 casos por 1.000 habitantes).

Es de destacar la reducción de un 58% de la incidencia de HZ en los menores de 15 años en el quinquenio 2015-2019 (cohortes que han sido vacunados frente a la varicela).

Para el conjunto de la población, las tasas anuales de incidencia durante el periodo 2009-2019 presentan una tendencia decreciente significativa en los tres grupos de edad inferior a 15 años. En adultos y respecto al grupo de edad anterior la tasa media de incidencia de todo el periodo, experimenta un crecimiento del 38% en el grupo de edad de 50-54 años del 40% en el de 55-59 años. La probabilidad de que un residente en Navarra sufra un HZ entre los 50 y 85 años asciende al 22,8% (tabla 4).

Entre los hombres, las tasas anuales de incidencia durante el periodo 2009-2019 presentan una tendencia decreciente significativa en los tres grupos de edad inferiores a 15 años. En adultos y respecto al grupo de edad anterior la tasa media de incidencia de todo el periodo, experimenta un crecimiento del 42% en el grupo de edad de 55-59 años y de otro 40% en el de 60-64 años. La probabilidad de que un hombre sufra HZ entre los 50 y 85 años es del 20,2% (tabla 4).

Entre las mujeres, las tasas anuales de incidencia durante el periodo 2009-2019 presentan una tendencia decreciente significativa en los tres grupos de edad inferiores a 15 años. En adultos y respecto al grupo de edad anterior la tasa media de incidencia de todo el periodo, experimenta un crecimiento del 47% en el grupo de edad de 50-54 años y del 37% en el de 55-59 años. La probabilidad de que una mujer sufra HZ entre los 50 y 85 años se eleva al 25,2% (tabla 4).

Tabla 3. Incidencia de herpes zóster por grupo de edad y sexo. Navarra, 2009-2019

TODOS	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2009-2014	2015-2019	2009-2019	Incremento G Edad
0-4	1,67	0,93	0,66	0,63	0,29	0,48	0,30	0,16	0,22	0,19	0,29	0,77	0,23	0,54	
5-9	3,28	2,35	2,55	1,69	1,28	0,87	0,77	0,48	0,37	0,25	0,45	1,98	0,47	1,27	137%
10-14	3,17	2,30	1,88	2,41	2,65	2,69	2,18	1,80	1,30	1,27	0,82	2,51	1,46	2,01	58%
15-19	1,92	1,57	1,70	1,62	1,94	2,15	1,79	2,32	2,52	2,31	2,61	1,82	2,32	2,06	2%
20-24	2,07	1,62	1,91	1,76	1,70	1,59	1,47	1,40	1,88	1,96	2,07	1,78	1,76	1,77	-14%
25-29	2,21	1,42	1,57	1,68	1,78	1,75	2,29	1,91	2,00	1,99	1,73	1,74	1,99	1,84	4%
30-34	2,29	1,87	1,84	2,14	1,66	2,13	2,05	2,00	2,36	2,43	2,32	1,99	2,22	2,08	13%
35-39	2,34	1,82	1,86	2,53	2,35	2,46	2,83	2,74	2,82	3,31	2,89	2,23	2,91	2,52	21%
40-44	2,64	2,21	2,01	2,38	1,99	2,46	3,07	2,91	2,82	3,44	3,33	2,28	3,12	2,67	6%
45-49	3,18	2,65	2,73	2,66	2,87	2,82	3,06	2,61	3,13	3,02	3,24	2,82	3,01	2,91	9%
50-54	5,31	3,93	4,10	3,97	3,97	3,70	3,81	3,70	3,50	4,12	4,14	4,15	3,86	4,01	38%
55-59	7,80	5,59	5,18	5,33	6,25	5,45	5,08	5,26	5,28	5,28	5,34	5,92	5,25	5,59	40%
60-64	9,40	6,40	5,85	7,15	7,23	7,21	6,88	6,49	6,96	8,00	6,65	7,20	7,00	7,11	27%
65-69	10,77	6,96	6,78	8,15	6,88	8,86	9,00	8,21	8,98	8,04	8,74	8,03	8,59	8,30	17%
70-74	9,41	7,27	6,91	9,92	7,68	9,45	8,47	8,01	9,23	10,02	10,20	8,45	9,23	8,84	7%
75-79	10,20	8,35	8,88	9,35	8,50	9,50	8,61	8,94	7,92	9,17	10,17	9,13	8,99	9,07	3%
80-84	9,53	8,59	9,23	8,49	9,14	9,39	8,93	9,39	8,61	10,51	9,93	9,06	9,46	9,24	2%
≥85	8,73	8,29	8,50	6,96	9,08	8,68	8,35	9,59	9,02	9,27	8,41	8,37	8,93	8,65	-6%
Total	4,60	3,51	3,51	3,81	3,73	3,97	3,94	3,86	3,98	4,27	4,22	3,85	4,06	3,95	
HOMBRES	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2009-2014	2015-2019	2009-2019	Incremento G Edad
0-4	1,56	0,80	0,56	0,55	0,22	0,58	0,18	0,30	0,31	0,13	0,32	0,71	0,25	0,51	
5-9	3,34	1,91	2,17	1,86	0,97	0,96	0,67	0,28	0,33	0,27	0,39	1,84	0,39	1,16	128%
10-14	2,87	2,01	1,96	1,98	1,91	2,42	1,48	1,64	0,92	0,90	0,88	2,19	1,16	1,69	46%
15-19	1,98	1,91	1,45	1,65	2,03	1,82	1,91	2,37	2,19	2,68	2,87	1,81	2,42	2,10	24%
20-24	2,24	1,79	1,72	1,82	1,98	1,39	1,47	1,21	1,69	1,84	2,08	1,83	1,66	1,76	-16%
25-29	2,34	1,60	1,96	1,62	2,19	1,84	2,51	1,62	2,20	1,58	1,79	1,93	1,94	1,93	10%
30-34	2,50	1,84	1,64	1,95	1,71	2,01	1,79	2,41	2,10	2,62	2,39	1,95	2,25	2,06	7%
35-39	2,22	1,74	1,76	2,03	2,21	2,14	3,04	3,00	2,32	3,17	2,10	2,02	2,74	2,32	13%
40-44	2,40	1,92	1,75	1,92	1,87	2,69	2,86	2,82	2,83	3,25	3,02	2,09	2,96	2,49	7%
45-49	2,41	1,74	2,27	2,00	2,21	2,68	3,16	2,18	2,72	2,88	2,37	2,22	2,66	2,42	-3%
50-54	3,60	2,87	3,25	3,40	2,93	2,93	2,44	2,82	2,62	3,14	3,41	3,16	2,89	3,03	25%
55-59	6,60	3,83	3,51	3,84	4,47	4,14	4,21	4,03	3,60	4,59	4,68	4,38	4,23	4,31	42%
60-64	8,76	6,42	5,27	6,28	5,68	5,62	5,06	5,85	5,38	6,78	5,39	6,32	5,70	6,03	40%
65-69	9,63	6,56	6,42	7,45	5,51	7,32	7,22	6,49	7,25	8,02	8,57	7,09	7,52	7,30	21%
70-74	9,45	6,19	6,21	9,10	7,49	9,03	7,61	8,05	8,47	10,04	8,76	7,94	8,62	8,28	13%
75-79	9,11	8,56	7,46	9,07	9,01	8,67	7,59	9,74	7,79	8,49	10,16	8,65	8,78	8,71	5%
80-84	7,75	6,49	7,90	7,37	9,67	7,05	8,04	7,63	8,59	8,63	8,29	7,72	8,23	7,96	-9%
≥85	8,55	9,08	6,96	6,41	9,13	8,51	7,07	8,69	9,50	8,82	8,26	8,10	8,49	8,30	4%
Total	4,03	3,00	2,92	3,22	3,18	3,36	3,30	3,36	3,34	3,79	3,65	3,28	3,49	3,38	

Tabla 3. Incidencia de herpes zóster por grupo de edad y sexo. Navarra, 2009-2019 (continuación)

MUJERES	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2009-2014	2015-2019	2009-2019	Incremento G Edad
0-4	1,77	1,07	0,77	0,71	0,36	0,37	0,44	0,00	0,13	0,26	0,27	0,84	0,22	0,57	
5-9	3,23	2,81	2,94	1,51	1,61	0,77	0,88	0,70	0,41	0,23	0,53	2,12	0,55	1,39	144%
10-14	3,48	2,59	1,80	2,87	3,42	2,97	2,92	1,97	1,68	1,65	0,75	2,85	1,78	2,34	68%
15-19	1,86	1,21	1,97	1,59	1,84	2,49	1,66	2,27	2,86	1,93	2,33	1,83	2,22	2,01	-14%
20-24	1,90	1,45	2,10	1,70	1,41	1,79	1,47	1,61	2,08	2,07	2,06	1,73	1,87	1,79	-11%
25-29	2,08	1,22	1,17	1,75	1,35	1,65	2,06	2,21	1,80	2,42	1,67	1,54	2,03	1,74	-3%
30-34	2,05	1,90	2,06	2,35	1,62	2,26	2,30	1,58	2,63	2,23	2,24	2,04	2,19	2,10	21%
35-39	2,47	1,90	1,97	3,07	2,50	2,80	2,62	2,47	3,34	3,45	3,70	2,46	3,10	2,74	30%
40-44	2,89	2,54	2,30	2,88	2,13	2,20	3,29	3,01	2,81	3,65	3,66	2,49	3,29	2,86	5%
45-49	3,99	3,62	3,22	3,36	3,56	2,97	2,96	3,06	3,57	3,18	4,17	3,45	3,39	3,42	20%
50-54	7,10	5,03	4,97	4,56	5,05	4,51	5,22	4,63	4,41	5,13	4,90	5,18	4,86	5,02	47%
55-59	9,04	7,39	6,90	6,84	8,05	6,79	5,95	6,51	6,98	5,98	6,01	7,49	6,29	6,90	37%
60-64	10,03	6,38	6,42	8,00	8,77	8,91	8,69	7,13	8,54	9,21	7,88	8,08	8,30	8,18	19%
65-69	11,86	7,34	7,14	8,83	8,18	10,32	10,68	9,85	10,64	8,05	8,91	8,92	9,62	9,26	13%
70-74	9,38	8,21	7,53	10,65	7,85	9,82	9,26	7,97	9,92	10,00	11,49	8,91	9,78	9,35	1%
75-79	11,04	8,19	9,99	9,57	8,10	10,17	9,44	8,30	8,02	9,73	10,17	9,51	9,15	9,36	0%
80-84	10,66	9,96	10,11	9,24	8,78	11,00	9,55	10,62	8,62	11,86	11,10	9,95	10,33	10,12	8%
≥85	8,81	7,94	9,19	7,21	9,05	8,76	8,95	10,03	8,78	9,50	8,48	8,50	9,14	8,82	-13%
Total	5,18	4,03	4,10	4,39	4,27	4,58	4,57	4,35	4,62	4,75	4,78	4,42	4,61	4,51	

Figura 6. Incidencia de herpes zóster. Navarra, 2009-2019

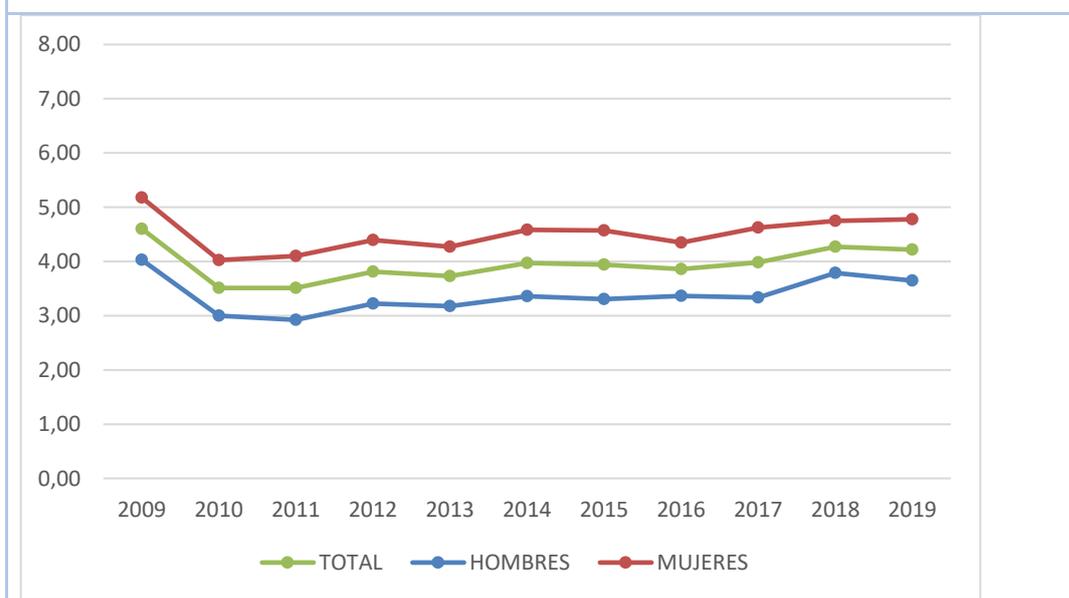


Tabla 4. Tasa acumulada 50-85 años/1000 habitantes y Riesgo acumulado 50-85 años

Grupo edad	Hombres		Mujeres		Total	
	Tasa específica (x1000)	Tasa acumulada 5 años (x1000)	Tasa específica (x1000)	Tasa acumulada 5 años (x1000)	Tasa específica (x1000)	Tasa acumulada 5 años (x1000)
50-54	3,03	15,15	5,02	25,11	3,99	20,04
55-59	4,31	21,55	6,90	34,50	5,62	27,97
60-64	6,03	30,15	8,18	40,91	7,16	35,53
65-69	7,30	36,49	9,26	46,29	8,25	41,50
70-74	8,28	41,40	9,35	46,73	8,68	44,21
75-79	8,71	43,54	9,36	46,78	8,96	45,34
80-84	7,96	39,82	10,12	50,62	9,18	46,22
Tasa Acumulada 50-84 años (x1000)		228,10		289,72		260,82
Riesgo acumulado 50-84 años *		20,40%		25,24%		22,96%

* Riesgo acumulado (%)= 100*(1-exp(-tasa acumulada/1000))

3.2.4. Conclusiones

1. La notificación de casos de HZ a la RENAVE está en fase de implantación. Con la información disponible, se estima que en España la incidencia anual de HZ es 351,6 casos por 100.000 habitantes (periodo 2014-2019) y un promedio anual de 3.022 hospitalizaciones (periodo 1998-2019) y 19 muertes por HZ (periodo 1999-2019).
2. La incidencia de HZ es más alta en mujeres que en hombres en todos los grupos de edad.
3. La incidencia de HZ aumenta con la edad, destacando un punto de inflexión en los 50 años. La incidencia por 100.000 habitantes pasa de 235,7 casos entre los 45-49 años a 333,5 en el grupo de 50-54 años, con un incremento del 41%. El 68,8% de los casos de HZ ocurren en personas de 50 o más años y el 52,8% en personas de 60 o más años.
4. Las hospitalizaciones por HZ también aumentan con la edad. A partir de los 50 años el número de hospitalizaciones crece sostenidamente hasta llegar al máximo en el grupo de edad de 85 años y más. El 80,2% de las hospitalizaciones por HZ se registran en personas que tienen 50 o más años y el 63,1% en las que tienen 60 o más años.
5. Las hospitalizaciones por neuralgia postherpética aumentan con la edad. A partir de los 55 años el número de hospitalizaciones crece sostenidamente hasta llegar al máximo en las personas de 80-84 años. El 91,4% de las hospitalizaciones por NPH ocurren en personas de 50 o más años y el 83,2% en personas de 60 o más años.
6. El 97,2% de las muertes por HZ ocurren en personas de 65 años o más. El 64% de las defunciones por HZ son mujeres.
7. En Navarra, tras 14 años de la introducción de la vacunación universal de varicela con pauta de dos dosis, a los 15 meses y tres años de edad, no se observa un incremento significativo en la incidencia de HZ en la población adulta.
8. En el periodo estudiado (2009-2019), se ha producido un incremento de la incidencia de HZ a partir de los 75 años de edad.
9. Las cohortes vacunadas menores de 15 años de edad, experimentan un descenso significativo de la incidencia de HZ debido a la baja incidencia de varicela tras la vacunación.
10. La incidencia de HZ en la población adulta es elevada, de forma que más de uno de cada cinco hombres y una de cada cuatro mujeres padece la enfermedad entre los 50 y 85 años.

4. Vacunas frente a herpes zóster

4.1. Características de las vacunas autorizadas

Actualmente hay dos vacunas autorizadas frente a HZ, ambas indicadas para la prevención del HZ y la NPH en personas de 50 y más años de edad. Adicionalmente, la vacuna HZ/su está indicada para la prevención del herpes zóster (HZ) y de la neuralgia postherpética (NPH) en adultos a partir de los 18 años de edad que tienen un mayor riesgo de HZ.

- **La vacuna ZVL (Zostavax)**, de la compañía MSD, es una vacuna viva atenuada que contiene VVZ atenuados de la cepa Oka/Merck, también presentes en la vacuna frente a varicela (Varivax), pero con una concentración de virus 14 veces superior en ZVL. Fue autorizada por la Comisión Europea el 19 de mayo de 2006⁶. La pauta de vacunación consiste en una única dosis. Está contraindicada en estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida.
- **La vacuna HZ/su (Shingrix)**, de la compañía GSK, es una vacuna que contiene AS01B como adyuvante y la glicoproteína E como componente antigénico. Fue autorizada por la Comisión Europea el 21 de marzo de 2018⁷. La pauta de vacunación consiste en dos dosis con un intervalo mínimo de dos meses entre dosis. La segunda dosis se puede administrar entre 2 y 6 meses después de la primera. Esta vacuna no está contraindicada en inmunodeprimidos. El adyuvante AS01B³² está formado por liposomas que contienen dos inmunoestimulantes: 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) y la saponina QS-21. Varias vacunas autorizadas previamente contienen sistemas de adyuvantes similares; como Cervarix (contiene AS04) y Fendrix (contiene AS04C). HZ/su es la primera vacuna autorizada en la Unión Europea que incluye AS01B³³ como adyuvante, si bien la vacuna frente malaria, Mosquirix, contiene el adyuvante AS01E, que se diferencia por contener el 50% menos de MPL y de QS-21 que AS01B. En definitiva, es un adyuvante de nueva creación pero no novedoso, pues existe experiencia con sistemas de adyuvantes similares³⁴.

4.2. Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

4.2.1. Vacuna ZVL (Zostavax)

Dos estudios principales evaluaron la eficacia de ZVL: el estudio SPS (004) en adultos de 60 años y mayores y el estudio ZEST en adultos de 50 a 59 años de edad. Ambos estudios eran aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Se completa con un estudio posautorización que evaluó la duración de la protección.

- **El estudio SPS**, de fase III, en el que participaron un total de 38.546 adultos con historia previa de haber padecido varicela. El estudio multicéntrico se realizó en EEUU, con el objetivo primario de determinar la prevención de HZ y sus complicaciones, principalmente la NPH. El seguimiento medio de los pacientes fue de 3,13 años.

En el grupo vacunado se produjo una reducción de la incidencia de HZ del 51,3% (IC95%: 44,2-57,6) y una reducción de la incidencia de NPH de 66,5% (IC95%: 47,5- 57,6)^{35,36}. Si bien, la eficacia de ZVL en la incidencia de HZ comparado con placebo se relacionaba inversamente con el incremento de la edad; en los adultos de 60-69 años la eficacia fue de 64% (IC95%: 56-71), en los adultos ≥ 70 años fue de 38% (IC95%: 25-48)⁶. La eficacia de la vacuna en la prevención del HZ disminuyó con el tiempo.

- **El estudio ZEST** se realizó en América del Norte y Europa. Participaron un total de 22.439 adultos de 50 a 59 años de edad con historia previa de haber padecido varicela. El seguimiento medio de los adultos fue de 1,3 de años (intervalo entre 0 días y 2 años). La eficacia de la vacuna en la

incidencia de HZ fue 70% (IC95%: 54-81). Los resultados de este estudio permitieron la autorización del cambio de la indicación de la vacuna posibilitando su uso a partir de los 50 años^{7,37}.

- Se realizó una **extensión posautorización del estudio SPS** con una duración de 6 años (*short-term persistence substudy*, STPS) que posteriormente se extendió hasta los 11 años (*long-term persistence substudy*, LTPS). Alrededor de 6.900 personas que participaron en el estudio principal SPS se incluyeron en el estudio LTPS. La tabla 5 muestra la evolución de la eficacia media obtenida frente a la incidencia de HZ y NPH independientemente de la edad a lo largo de los años en los distintos estudios (SPS, STPS y LTPS)³⁸. Se observa la disminución de la eficacia con el paso del tiempo, siendo más pronunciado el descenso de la eficacia frente a la incidencia de HZ³⁹, por lo que algunos autores plantean la necesidad de revacunación⁴⁰. Se observa que la reducción de la eficacia media frente a la incidencia de HZ es similar en los grupos de edad 60-69 y ≥70 años, pero la reducción de la eficacia frente a NPH es mayor en el grupo de edad ≥70 años (tabla 6).

La mayoría de los estudios de efectividad de la vacuna ZVL se realizaron en los países que introdujeron la vacunación frente a HZ en sus programas de vacunación.

En los estudios inmunológicos realizados tras la administración de una dosis de la vacuna ZVL se observó que la respuesta inmune celular dependía de la edad, siendo menor a mayor edad. La respuesta disminuía notablemente entre las seis semanas y el primer año después de la vacunación y continuaba disminuyendo entre un 2-4% en el segundo año, permaneciendo estable durante el tercer, cuarto y quinto año, con una caída notable en el sexto año.

Al igual que la eficacia, la efectividad disminuye con el tiempo. En estudios con un seguimiento de cuatro o más años tras la vacunación, la efectividad media frente a la incidencia de HZ en las personas vacunadas independientemente de la edad, varió según el estudio; en EEUU fue de un 19% (IC95%: 17 - 22), del 48% (IC95%: 39 - 56)⁴¹ y del 49% (IC95%: 48 - 51)⁴⁰ y en Canadá⁴² del 14% (IC95%: 21,0 - 38,9). En los estudios realizados en EEUU también se observaron diferencias con respecto a la efectividad media frente a la NPH, en un estudio fue de 45% (IC95%: 36 - 53) y en otro del 62% (IC95%: 37 - 77)⁴¹.

Tabla 5. Vacuna ZVL. Eficacia media frente a HZ y NPH a lo largo de 11 años tras la vacunación.

TIEMPO	Nº PACIENTES EN SEGUIMIENTO POR AÑO	% EFICACIA FRENTE HZ (IC 95)	% EFICACIA FRENTE NPH (IC 95)
SPS + STPS			
1er año	17.584	62,0 (49,6-71,6)	83,4 (56,7-95,0)
2º año	18.869	48,9 (34,7-60,1)	69,8 (27,3-89,1)
3º año	15.181	46,8 (31,1-59,2)	38,3 (-44,7-75,0)
4º año	6.264	44,6 (20,5-61,8)	60,7 (-36,3-91,0)
5º año	3.180	43,1 (5,1-66,5)	73,8 (-37,8-97,3)
6º año	4.850	30,6 (-6,0-54,6)	32 (-100,0-87,3)
LTPS			
7º año	6.865	46,0 (28,4-60,2)	26,3 (-40,0-66,3)
8º año	6.564	31,1 (11,2-47,6)	27,5 (-37,5-66,9)
9º año	6.280	6,8 (-16,5-26,4)	60,5 (7,7-87,2)
10º año	5.005	14,1 (-11,3-34,9)	44,2 (-21,5-79,5)
11º año	1.470	-1,7 (-57,1-37,9)	11,5 (-100,0-81,7)

Fuente. Tabla adaptada de la publicación de Morrison y colaboradores³⁸

Tabla 6. Vacuna ZVL. Estudio LTPS. Eficacia media frente a HZ y NPH en función de la edad

GRUPO DE EDAD	EFICACIA FRENTE HZ (IC 95)	EFICACIA FRENTE NPH (IC 95)
60-69	20,2(6,7-32,2)	17,1(-31,0-50,9)
≥70	22,4(6,0-36,6)	49,7(15,6-72,5)
Total	21,1(10,9-30,4)	35,4(8,8-55,8)

Fuente. Tabla adaptada de la publicación de Morrison y colaboradores³⁸

Un estudio de cohortes retrospectivo realizado en EEUU evaluó la efectividad y la duración de protección de los adultos ≥65 años. Se comparó la cohorte vacunada y la cohorte que, siendo beneficiaria de la vacunación, no se vacunó durante el periodo entre enero de 2007 y julio de 2014 (se incluyó a un total de 1.891.984 personas). Se analizó la efectividad de la vacunación durante los primeros 3 años y durante 4 o más años. En los primeros tres años, la efectividad frente a la incidencia de HZ fue de 33% (IC95 %: 32 - 35), frente a la hospitalización de un 74% (IC95 %: 67 - 79), frente a herpes oftálmico de 31% (IC95 %: 27 - 36), frente a NPH 57% (IC95 %: 52 - 61). La efectividad tras 4 años o más frente a HZ fue de 19% (IC95 %: 17% - 22%), frente a hospitalización de un 55% (IC95 %: 39 - 67), frente a herpes oftálmico de 21% (IC 5 %: 12 - 29), frente a NPH 45% (IC95 %: 36 - 53). No se observaron diferencias significativas en la efectividad obtenida en los distintos grupos de edad analizados³⁹.

Un estudio de cohortes prospectivo realizado en EEUU, reclutó 1,4 millones de personas durante el periodo 2007 a 2014, en el que 392,677 personas (29%) recibieron la vacuna ZVL. Durante un seguimiento de hasta 8 años, se observaron 48.889 casos de HZ, (5.766 entre los vacunados). La efectividad media fue del 49,1% (IC95%: 47,5 -50,6) durante todo el seguimiento. Durante el primer año después de la vacunación la efectividad fue del 67,5% (IC95%: 65,4-69,5), del 47.2% (IC95%: 44,1 - 50,1) durante el segundo año y fue disminuyendo gradualmente hasta el octavo año donde la efectividad fue 31.8% (IC95%: 15,1 - 45,2). Al igual que en el estudio anterior, la efectividad en personas vacunadas con 80 años de edad o más fue similar a la efectividad en vacunados más jóvenes⁴³.

En enero de 2019, se publicó un estudio realizado en California por la compañía de MSD en el que se presentaron los datos de la efectividad de la vacuna frente a la NPH a lo largo de un seguimiento medio aproximado de 10 años (2007-2016). Se trata de un estudio de cohortes abierto en el que se incluyeron un total de 1,5 millones de personas a partir de los 50 años, el 33% vacunadas con ZVL. La efectividad de la vacunación frente a la NPH al transcurrir entre 4 y 5 años después de la vacunación se situó en torno a un 55% y fue similar en los distintos grupos de edad analizados (60-69, 70-79 y ≥80). A partir del quinto año la efectividad frente a la incidencia de NPH no fue significativa en las personas ≥80 años⁴⁴.

La vacunación frente al HZ se introdujo en el programa de vacunación del Reino Unido en 2013 en personas de 70 años de edad, con una captación gradual de personas de 71 a 79 años. Dos estudios evaluaron su impacto 3 años después de su introducción, obteniendo resultados similares en la efectividad frente a la incidencia de HZ y NPH^{45,46}. La efectividad observada frente a la incidencia de HZ tanto en personas de 70-71 años, como de 78-80 años fue de 62% y 64% y frente a la incidencia de NPH en los adultos de 70-71 años fue de 88% y 81%. La efectividad frente a la incidencia de NPH en personas de 78-80 sólo se evaluó en uno de los estudios y fue del 70%. En estudios realizados en otros países en estos mismos grupos de edad, como en el Reino Unido, observan una efectividad frente a HZ similar y frente a NPH ligeramente superior (tabla 7).

PAÍS (PERIODO)	POBLACIÓN (AÑOS)	DURACIÓN SEGUIMIENTO	% EFECTIVIDAD AJUSTADA FRENTE A HZ	% EFECTIVIDAD AJUSTADA FRENTE A NPH
ESTADOS UNIDOS 2007-2014 (BAXTER ⁴³)	Todos ≥50	Periodo entero	49,1 (47,5-50,6)	
	50-59	Primeros 3 años	59,5(51,7-66,1)	
	60-69		54,7(52,3-57,0)	
	70-79		49,8(46,6-52,8)	
	≥80		48,0(42,5-53,0)	
	50-59	Primeros 5 años	-	
ESTADOS UNIDOS 2007-2014 (IZURIETA ⁴⁴) M arcador no definido.)	Todos ≥65	Primeros 3 años	33(32-35)	57(52-61)
	65-69		36(33-39)	61(49-70)
	70-74		35(33-37)	55(46-62)
	75-79		32(30-34)	61(54-68)
	80-84		31(28-34)	55(45-63)
	85-89		32(27-36)	47(27-61)
	≥90		37(29-43)	58(22-78)
	Todos ≥65	4 o más años	19(17-22)	45(36-53)
	65-69		22(18-26)	50(34-62)
	70-74		21(17-24)	42(29-53)
	75-79		17(13-21)	50(38-60)
	80-84		16(11-20)	42(26-54)
	85-89		17(11-22)	32(4-52)
≥90		23(13-31)	46(-2-72)	
ESTADOS UNIDOS 2007-2015 (TSENG ⁴⁰)	Todos ≥60	Hasta 8 años	49(48-51)	
	60-64		56(53-59)	
	65-69		48(44-52)	
	70-74		47(43-51)	
	75-79		47(42-52)	
	≥80		42(36-47)	
ESTADOS UNIDOS 2007-2016 (KLEIN ⁴⁴)	Todos ≥60	4 a 5 años		54,1(42,3-63,5)
	60-69			51,8(32,6-65,6)
	70-79			55,8(36,9-69,1)
	>80			57,3(17,1-78,0)
	Todos ≥60	8 a 9 años		20,6(-10,2-42,8)
	60-69			32,4(-13,6-59,7)
70-79			4,3(-48,6-38,3)	
>80			40,8(-144,1-85,6)	
CANADÁ 2009 – 2015 (MCDONALD ⁴²)	Todos ≥50	1 año	50,0(44,7-54,8)	
		5 años	14,0(-21,0-38,9)	
REINO UNIDO 2005-2016 (AMIRTHALINGAM)	70-71	3 años	62(50-71)	88(59-100)
	78-80	3 años	62(48-72)	70(39-93)
REINO UNIDO 2013-2016 (WALKER)	70-71 (captación hasta los 79)	3 años	64(60-68)	81(61-91)

4.2.2. Vacuna HZ/su (Shingrix)

4.2.2.1. Eficacia en personas de 50 y más años de edad

La eficacia de la vacuna se evaluó en dos estudios principales: ZOE-50 y ZOE-70. El esquema de vacunación consistió en dos dosis (administradas a los 0 y 2 meses).

- **ZOE-50 (ZÓSTER-006)** fue un estudio de fase III, controlado con placebo (1:1) realizado en adultos de 50 años de edad o mayores de 18 países de Europa, América del Norte, América del Sur, Asia y Australia. Participaron un total de 16.145 personas con historia previa de haber padecido varicela. Se siguió a las personas por un periodo medio de 4,1 años (entre 0 y 4,5 años). Se observaron 6 casos de HZ en personas vacunadas y 210 casos de HZ en el grupo placebo. La eficacia global de la vacuna frente a la incidencia de HZ en ≥50 años fue de 97,2 (IC 95%: 93,7 -

99,0). Respecto a la eficacia frente a la NPH, se observó una disminución significativa de la incidencia de NPH en comparación con placebo (0 casos de NPH frente a 18 casos en el grupo placebo).

- **ZOE-70 (ZÓSTER-022)** se realizó simultáneamente con el estudio ZOE-50, con un diseño similar y en los mismos países y centros. Sólo se incluyeron personas ≥ 70 años. Antes de la asignación del tratamiento de placebo o vacuna, se asignó de forma aleatoria a las personas de 70-79 años y ≥ 80 años para participar en el estudio ZOE-50 o ZOE-70, lo que permitió que el análisis agrupado de los dos estudios tuviera potencia suficiente para poder demostrar eficacia frente a la incidencia de HZ y la prevención de NPH en ≥ 70 años. Participaron un total de 14.816 personas, la mitad recibió vacuna y la otra mitad placebo. La eficacia en ≥ 70 años fue del 89,79% (IC 95%: 84,29 - 93,66).

El **análisis agrupado de los dos estudios (ZOE-50 y ZOE-70)** mostró un total de 25 casos de HZ en personas vacunadas frente a 284 casos en el grupo que recibió placebo. La eficacia en los adultos de 70-79 años fue del 91,3% (IC95%: 86,0-94,9) y de 91,4% (IC95%: 80,2-97,0] en ≥ 80 años de edad. Respecto a la eficacia frente a la NPH en ≥ 70 años, la vacunación redujo la incidencia de NPH significativamente (4 casos en el grupo vacunado frente a 36 casos en el grupo placebo), siendo la eficacia de 88,8% (IC95%: 68,7; 97,1).

Además de la NPH, las complicaciones evaluadas relacionadas con HZ fueron: vasculitis por HZ, enfermedad diseminada, enfermedad oftálmica, enfermedad neurológica, enfermedad visceral y accidente cerebrovascular. En el análisis agrupado de ZOE-50 y ZOE-70, la vacuna HZ/su redujo significativamente estas complicaciones en un 93,7% (IC95%: 59,5-99,9) en adultos ≥ 50 años (1 frente a 16 casos) y en un 91,6% (IC95%: 43,3-99,8) en adultos ≥ 70 años (1 frente a 12 casos), respectivamente. Debido al reducido número de casos no se ha podido demostrar eficacia protectora individual para cada una de las diferentes complicaciones asociadas a HZ. No se produjo ningún caso de enfermedad visceral o accidente cerebrovascular durante los dos estudios.

En ninguno de los dos estudios se encontraron diferencias de eficacia en relación al sexo o el área geográfica, siendo también independiente de la edad⁴⁷.

En los dos estudios principales, se excluyeron las personas con historia previa de HZ. En el apartado 4.5 de este documento se comenta la información disponible sobre la administración de HZ/su en pacientes con HZ de repetición. Por otra parte, no existen datos sobre la administración de HZ/su en sujetos que no han tenido contacto previo con VVZ, pues únicamente participaron en los estudios mujeres y hombres con historia previa de haber padecido varicela.

En los estudios de seguimiento, se observa que, aunque no se ha establecido una correlación inmunológica de protección frente al HZ, tanto la **inmunidad celular como la inmunidad humoral** persistieron tras 6 años de la administración de dos dosis de vacuna HZ/su en todos los grupos de edad analizados⁴⁸.

En un estudio de seguimiento con 68 personas vacunadas diez años antes (con edad ≥ 60 años) con dos dosis de HZ/su (edad media de 72,2 años), se observa la persistencia de una respuesta humoral y celular específicas frente a la gE 6 y 3,5 veces superior a las observadas antes de la vacunación inicial. Tras la administración de una dosis adicional en 62 de esas personas (edad media de 82,6 años) se observa una respuesta anamnésica potente tanto humoral como celular específica, mientras que una segunda dosis adicional no aporta aumento de la respuesta. El perfil de seguridad de estas dosis adicionales es similar al de la primovacuna realizada diez años antes, siendo las reacciones más frecuentes dolor en el lugar de la inyección, mialgia y fatiga. Por lo tanto, la meseta observada en la respuesta inmune a los 4 años de seguimiento se mantiene a los diez años de la vacunación inicial, como se había predicho mediante modelos matemáticos. Estos mismos modelos matemáticos predicen que la respuesta inmune generada tras la vacunación inicial con dos dosis puede mantenerse durante 20 o más años⁴⁹.

Además, en un ensayo clínico diseñado para evaluar la persistencia de la respuesta inmune, no se comunicó ningún fallo vacunal después de un período de un seguimiento de 9 años⁵⁰.

Recientemente se han publicado dos **estudios de efectividad** (todavía sin revisar por pares) de la vacuna HZ/su en EEUU. En uno de ellos, realizado en personas inmunocompetentes a partir de los 50 años de edad, se observó una efectividad global del 85,5% (IC95%, 83,5-87,3), también en aquellas previamente vacunadas con ZVL⁵¹. El otro estudio, en personas a partir de los 65 años de edad⁵², se observó que la efectividad de la vacuna HZ/su para prevenir HZ era del 70,1% (IC95%, 68,6-71,5) en las personas que habían recibido la pauta completa. Los datos de efectividad eran menores a partir de los 80 años de edad y en personas con enfermedades autoinmunes, pero la diferencia no era estadísticamente significativa. En personas con inmunodepresión se muestran datos de efectividad de 64,1% (IC95%, 57,2-69,8). La efectividad de la pauta completa de vacunación en la prevención de la NPH fue de 76% (IC95%, 68,4-81,8) y del 66,8% (IC95%, 60,7-72,0) en la prevención del zóster oftálmico. Debido a problemas de desabastecimiento fue necesario administrar la segunda dosis muy separada de la primera, observándose que la efectividad de una sola dosis era del 56,9% (IC95%, 55,1-58,8), significativamente inferior a la pauta completa, independientemente de la separación entre las dosis.

Por lo tanto, los datos de la vacunación en la vida real muestran una efectividad alta en la prevención de HZ y NPH en personas a partir de los 50 años, incluyendo personas muy mayores, con enfermedades autoinmunes y con inmunodepresión, así como en personas previamente vacunadas con ZVL. En todas ellas se recomienda la administración de la pauta de dos dosis.

4.2.2.2. *Eficacia en personas con condiciones de riesgo a partir de los 18 años de edad*

Se llevaron a cabo dos estudios de eficacia con HZ/su, de fase III, controlados con placebo, observador-ciego en adultos ≥ 18 años de edad que recibieron 2 dosis administradas con 1-2 meses de intervalo⁷:

- **Zoster-002**⁵³: participaron en el estudio 1.846 receptores de trasplantes autólogos de células madre hematopoyéticas (TPHa) que recibieron al menos una dosis de HZ/su (grupo vacunado, N=922) o de placebo (grupo placebo, N=924) 50-70 días después de recibir el trasplante, el 21,3% de las personas vacunadas y el 20,5% de las personas a las que se les administró el placebo recibieron al menos un tratamiento inmunosupresor (con una duración de al menos un día) desde el trasplante hasta 30 días después de la dosis 2. La proporción de sujetos por enfermedad subyacente fue: un 53,1% de las personas incluidas en el estudio (en el grupo vacunado) y 53,4% (en el grupo placebo) para mieloma múltiple (MM) y 46,9% (en el grupo vacunado) y 46,6% (en el grupo placebo) para otros diagnósticos.

Se diagnosticaron 49 casos de HZ en el grupo vacunado frente a 135 casos en el grupo placebo y 1 caso de NPH en el grupo vacunado frente a 9 casos en el grupo placebo. La eficacia de la vacuna en TPHa frente a HZ, en adultos ≥ 18 años fue de 68,2% (IC95%: 55,5 - 77,6) y frente a NPH en adultos ≥ 18 años fue de 89,3% (IC95%: 22,5 - 99,8).

- **Zoster-039**⁵⁴: participaron 562 personas con hemopatías malignas que recibieron al menos una dosis de vacuna HZ/su (grupo vacunado, N=283) o de placebo (grupo placebo, N=279) durante el curso de la terapia antitumoral (37%) o tras completar la terapia antitumoral (63%). El 70,7% (de las personas vacunadas) y el 71,3% (de las personas que recibieron placebo) padecían de un MM y otras patologías, el 14,5% (del grupo vacunado) y el 14,0% (del grupo placebo) padecían de linfoma no Hodgkin de células B (LNHCB) y el 14,8% (grupo vacunado) y 14,7% (grupo placebo) padecían de leucemia linfocítica crónica (LCC).

Se produjeron 2 casos de HZ en el grupo vacunado frente a 14 casos en el grupo placebo. La eficacia de la vacuna frente a HZ en personas con hemopatías malignas, en adultos ≥ 18 años fue de 87,2% (IC 95%: 44,2 - 98,6).

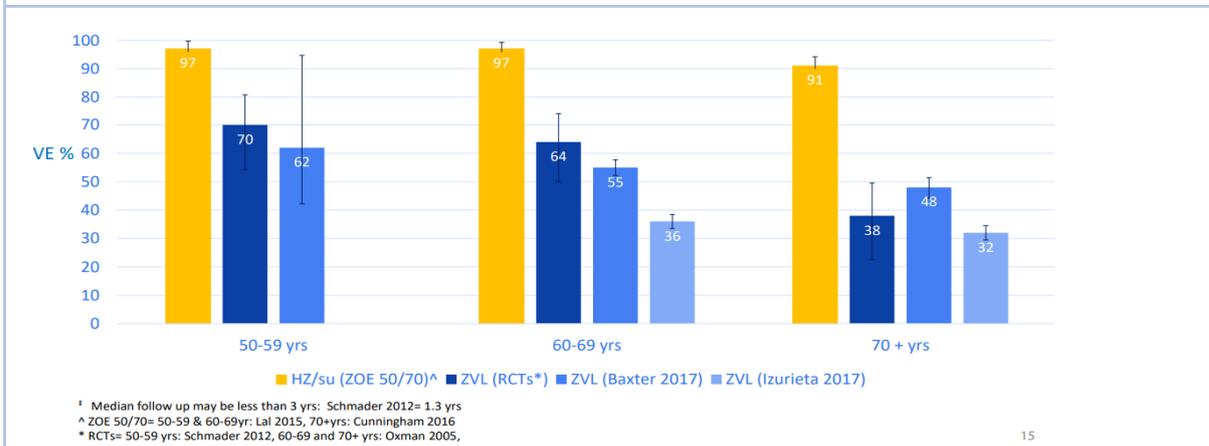
4.2.3. Estudios comparativos de las vacunas

Un estudio que comparó la respuesta celular tras la administración de las dos vacunas en personas de 50 a 85 años, demostró que la respuesta a los 30 días de la administración de la última dosis fue más de diez veces superior en las personas a las que se había administrado HZ/su que en las que se administró ZVL. Al cabo de un año la respuesta celular permaneció superior en las personas vacunadas con HZ/su^{55,56}. En otro estudio también se observó una respuesta más robusta, independiente de la edad y más estable con el paso del tiempo tras la vacunación con HZ/su comparado con la obtenida tras administración de ZVL⁵⁷.

No existen ensayos clínicos en los que se haya comparado la eficacia de las dos vacunas. Recientemente se ha publicado un metaanálisis que compara los estudios de eficacia realizados de manera individual en cada una de ellas. Este estudio, patrocinado por la compañía GSK, concluyó que la vacuna HZ/su es más eficaz en los grupos de edad estudiados (60 y 70 años)⁵⁸.

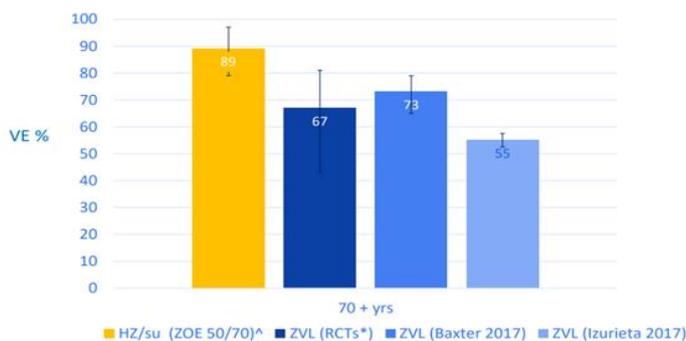
La figura 7 muestra la comparación de la eficacia frente a la incidencia de HZ en los grupos de edad 50-59, 60-69 y ≥ 70 años, obtenida en los ensayos clínicos principales de las vacunas HZ/su y ZVL y de los estudios de efectividad de la vacuna ZVL^{39,43} durante los cuatro primeros años tras la vacunación. La figura 8 muestra la eficacia y la efectividad frente a NPH en el grupo de edad de ≥ 70 años y la figura 9 muestra la comparación de la evolución de la eficacia de las vacunas HZ/su y ZVL a lo largo de los años.

Figura 7. Eficacia y efectividad de HZ/su y ZVL frente a HZ por grupos de edad durante los primeros cuatro años después de la vacunación.



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. Presentation by Dooling K⁵⁹.

Figura 8. Eficacia y efectividad de HZ/su y ZVL frente NPH en personas de 70 años y mayores durante los primeros cuatro años después de la vacunación.

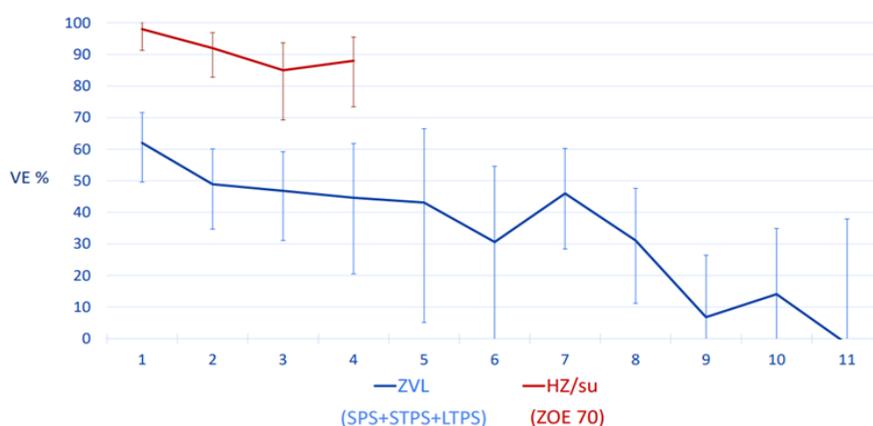


[^] Pooled ZOE 50/70: Cunningham 2016
^{*} Shingles Prevention Study: Oxman 2005,

16

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. Presentation by Dooling K⁵⁹.

Figura 9. Evolución de la eficacia de las vacunas ZVL y HZ/su frente a HZ



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. Summary Report October 25-26, 2017 Atlanta, Georgia.
 Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-2017-10-508.pdf>

4.3. Administración con otras vacunas.

Vacuna ZVL

La administración concomitante de ZVL con la vacuna inactivada frente a la gripe se ha estudiado en un ensayo clínico controlado y doble ciego que incluyó a 762 adultos mayores de 50 años⁶⁰. Este ensayo mostró que la respuesta de anticuerpos frente al virus de la varicela y al virus de la gripe fue similar en el grupo que recibió las dos vacunas concomitantemente y en el grupo que las recibió de forma secuencial, separadas 4 semanas.

La administración concomitante de ZVL y la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos produjo una reducción de la inmunogenicidad de ZVL en un ensayo clínico que incluía 473 adultos de más de 60 años⁶. Sin embargo, los datos obtenidos en un estudio observacional de gran tamaño (35.025 adultos mayores de 60 años) no mostraron un mayor riesgo de desarrollar herpes zóster tras la administración concomitante de las dos vacunas. En base a estos datos, se considera que se puede

administrar ZVL concomitantemente con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, tal como recomiendan otras autoridades de Salud Pública^{61,62}.

Actualmente no se dispone de datos relativos al uso concomitante de ZVL con otras vacunas que se administran normalmente en adultos. No obstante, algunas autoridades de Salud Pública^{61, 63} indican que se pueden usar concomitantemente con vacunas Td y dTpa en base a que la administración de estas vacunas con otras vacunas (inactivadas o atenuadas) no ha demostrado interferencia inmunológica ni un perfil incrementado de reacciones adversas.

Como es norma para otras vacunas, se recomienda que la administración concomitante se realice mediante inyecciones separadas y en diferentes miembros del cuerpo.

Vacuna HZ/su

La administración concomitante de HZ/su se ha estudiado en tres ensayos de fase III controlados, cada uno con aproximadamente 800 sujetos mayores de 50 años. Los sujetos recibieron dos dosis de HZ/su y otra vacuna que se administró de forma concomitante con la primera dosis o separada en el tiempo de esta primera dosis. Las vacunas administradas en estos tres ensayos clínicos fueron la vacuna inactivada no adyuvada de gripe estacional⁶⁴, la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 valencias (VNP23)⁶⁵ y la vacuna dTpa⁶⁶. Los resultados de estos estudios indican que estas vacunas pueden administrarse con HZ/su en lugares de inyección distintos, ya que las diferencias observadas en la respuesta inmunitaria, no sugirieron ningún efecto clínico relevante en protección y además el perfil de seguridad no se alteró por la coadministración. No obstante, las reacciones de fiebre y escalofríos fueron más frecuentes cuando se administró VNP23, sin que esta observación tenga relevancia clínica.

4.4. Seguridad de las vacunas

Vacuna ZVL

En los ensayos clínicos principales realizados durante el desarrollo de la vacuna (**ZEST**⁶⁷ y **SPS**^{36,68}) se evaluó la seguridad, con los siguientes resultados:

- Las reacciones adversas más comunes (con una frecuencia >10%) fueron de tipo local en el lugar de la inyección (eritema, prurito, dolor e hinchazón). Las reacciones adversas sistémicas más frecuentes fueron cefalea, sarpullido y dolor en una extremidad (con una frecuencia entre 1% y 10%). La mayoría de todas estas reacciones adversas fueron de intensidad leve. Las reacciones adversas graves ocurrieron con frecuencias similares (0,01%) en el grupo vacunado y en el grupo placebo.
- En general, las reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en sujetos de 50 a 59 años que en los mayores de 60 años. Este resultado se debe a la mayor frecuencia de reacciones locales en el sitio de inyección en los sujetos de menos de 60 años.
- La vacuna ZVL puede administrarse tanto por vía subcutánea como por vía intramuscular, y en ambos casos con un buen perfil de seguridad, si bien la administración intramuscular registró un número de reacciones adversas significativamente menor (34%) que la administración subcutánea (64%).
- En los ensayos clínicos se vigiló especialmente el número de casos de exantemas de tipo herpetiforme o variceliforme que pudieran ser consecuencia de la administración de una vacuna viva. Dentro de los 42 días posvacunación, la frecuencia de este tipo de exantemas fue baja y la frecuencia de estos casos en el grupo vacunado con la vacuna ZVL fue similar a la del grupo placebo. La mayoría de las erupciones se calificaron como de intensidad leve a moderada y en el

ámbito clínico no se han observado complicaciones a causa de las mismas. En algunas de estas erupciones cutáneas se pudo confirmar que fueron debidas al virus de la varicela mediante un análisis de PCR y en todos estos casos se asociaron con el virus salvaje y en ningún caso con la cepa Oka/Merck del VVZ.

- La reactogenicidad tras la segunda dosis fue similar a la reactogenicidad observada tras la primera dosis.

Además de los estudios clínicos presentados en el expediente de registro, existen otras fuentes que se describen a continuación:

- En un estudio posautorización controlado con placebo, en el que se evaluó la seguridad de ZVL en cerca de 12.000 adultos de 60 años o mayores durante 6 meses (la mitad de ellos recibieron ZVL), se obtuvo un perfil de seguridad de efectos adversos graves similar en el grupo vacunado (5,68%) y en el grupo control que recibió placebo (5.01%)⁶⁹. Estos datos están de acuerdo con los obtenidos de otros ensayos clínicos.
- La seguridad en condiciones reales de vacunación se ha evaluado en dos estudios observacionales posautorización en EEUU, uno de ellos con 29.000 participantes en una organización de residencias de ancianos⁷⁰ y el otro llevado a cabo por el CDC con 193.000 participantes pertenecientes a 8 instituciones de cuidado de personas mayores⁷¹. Los datos aportados por ambos estudios están en concordancia con las observaciones de los ensayos clínicos anteriores a la autorización y reafirman que ZVL es una vacuna segura y bien tolerada en condiciones rutinarias de uso.
- Dos artículos recientes recogen la experiencia posautorización de la vacuna tras 10⁷² y 22 años⁷³ de uso en el mercado y tras haberse comercializado 34 y 212 millones de dosis en el mundo, respectivamente. El perfil de seguridad observado en estos estudios coincide con el descrito en los ensayos clínicos y con la información de la ficha técnica de la vacuna. Dada la gran población que se examina, se detectan efectos adversos que debido a su baja frecuencia no se observaron en los ensayos clínicos. Uno de los estudios⁷³, de 2019, describe un total de 184 sujetos con exantemas de tipo herpetiforme o variceliforme y 39 casos de enfermedad diseminada (11 de estos casos en sujetos inmunocompetentes y 28 en sujetos inmunodeprimidos) en los que se ha aislado la cepa OKA vacunal, y además 8 casos de transmisión secundaria del virus vacunal. La frecuencia de estas reacciones adversas es extremadamente baja, ya que se observan tras la administración de 212 millones de dosis en el mundo. Describe 13 muertes asociadas con HZ o varicela, 12 de ellas personas inmunocomprometidas, lo que refuerza la contraindicación de uso de esta vacuna en personas con inmunosupresión natural o inducida por medicación.

Seguridad de la vacuna ZVL en grupos de población

Se estudió la utilización de vacunas en ensayos clínicos en los siguientes grupos de población: adultos con tratamiento crónico o de mantenimiento con corticoides sistémicos, adultos con el VIH con la función inmune inalterada (edad ≥ 18 años, recuento de células T-CD4 $\geq 200/\mu\text{l}$) y adultos seronegativos a VVZ o con títulos bajos de anticuerpos^{74,75,76}. El perfil de seguridad fue generalmente similar al observado en la población general, por lo que se puede recomendar la vacunación en estos grupos de pacientes.

Un estudio realizado en personas con condiciones de riesgo (diabetes mellitus, enfermedades crónicas renales, y tumores) demostró también el adecuado perfil de seguridad en estas personas⁷⁷.

Vacuna HZ/su

Para la autorización de comercialización, la seguridad de la vacuna HZ/su se estudió en 8 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 29.965 sujetos, de los cuales 15.264 recibieron HZ/su⁷⁸. Los datos principales de seguridad proceden principalmente de los ensayos clínicos fase III principales, ZOE-50⁴⁷ en el que se recogen datos de seguridad de 5.887 sujetos de 50 a 69 años de edad y el estudio ZOE-70 en el que se incluyeron 8.758 sujetos adultos mayores de 70 años.

La reactogenicidad en los primeros 7 días se evaluó en un subgrupo de 9.936 sujetos que participaron en los dos ensayos fase III principales. En estos ensayos la reactogenicidad de HZ/su fue significativamente más alta en el grupo vacunado que en el grupo placebo. Se notificaron reacciones locales en el 81% de los sujetos vacunados con HZ/su y en el 12% de los sujetos vacunados con placebo. La reacción local más frecuente fue dolor en el lugar de la inyección. La vacunación con HZ/su resultó ser bastante reactogénica en cuanto a reacciones locales (dolor, enrojecimiento, hinchazón) de grado 3 ya que ocurrieron en el 9,4% de los que recibieron HZ/su frente al 0,3% de los que recibieron placebo. No obstante, todas las reacciones notificadas fueron transitorias y se resolvieron en 2-3 días. La frecuencia de las reacciones locales no aumentó con la administración de la segunda dosis.

Las reacciones sistémicas también fueron más frecuentes en el grupo vacunado con HZ/su (65%) que en el grupo placebo (29%). Las reacciones más frecuentes fueron mialgia, fatiga y cefalea. También aquí se observó una reactogenicidad elevada ya que las reacciones sistémicas de grado 3 se notificaron en el 10,8% de los participantes en el brazo vacunado frente al 2,4 % de los participantes en el brazo control. Si bien también estas reacciones adversas duraron solo 1-2 días.

En el conjunto de los dos ensayos mencionados anteriormente, se notificaron un total de 24 casos de efectos adversos graves; 13 de ellos ocurrieron en el grupo vacunado con HZ/su y 11 en el grupo control, por lo que la frecuencia observada de efectos adversos graves es similar en ambos grupos.

En general, a pesar de que HZ/su es bastante reactogénica, se puede considerar que es una vacuna segura y bien tolerada, ya que las reacciones adversas observadas son de corta duración (1-3 días) y no se han detectado señales respecto a efectos adversos graves.

La experiencia poscomercialización con esta vacuna es mucho menor que con ZVL. No obstante, se han descrito las reacciones adversas notificadas durante los primeros 18 meses de uso de la vacuna (que corresponden a 9,3 millones de dosis comercializadas)^{79,80}. Los datos de seguridad obtenidos están en línea con los descritos en los ensayos preautorización, siendo las reacciones locales de dolor y eritema y las sistémicas de fiebre y escalofríos las que se han notificado con más frecuencia.

Seguridad de HZ/su en grupos de población

Se han llevado a cabo dos ensayos clínicos^{81,53} con la vacuna HZ/su en sujetos a partir de 18 años receptores de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Los datos obtenidos no mostraron ninguna señal que cuestionara la seguridad de la vacuna. Resultados similares se encontraron en un estudio realizado en personas trasplantadas de riñón.

En estudios clínicos realizados en pacientes con VIH⁸², con pacientes con tumores sólidos o del sistema linfático⁵⁴ también se mostró un perfil de seguridad adecuado.

La seguridad de la vacuna en sujetos previamente vacunados con ZVL se analizó en un estudio fase III, abierto, que incluyó 215 sujetos mayores de 65 años vacunados con ZVL (hace 5 o más años) frente a 215 sujetos que no habían recibido dicha vacuna. No se observó diferencia en reactogenicidad entre ambos grupos⁸³.

HZ/su no está contraindicada en sujetos inmunodeprimidos. De hecho, los datos obtenidos de los ensayos clínicos en adultos inmunocomprometidos mayores de 18 años de edad (1.587 sujetos)

muestran un perfil de seguridad consistente con el observado en la población adulta no inmunocomprometida (de edad ≥ 50 años de edad) que se incluyó en los ensayos clínicos principales.

En cuanto a la población vulnerable, los ensayos clínicos principales incluyeron participantes dentro de un rango de vulnerabilidad, desde adultos mayores pre-vulnerables a vulnerables. La vacuna demostró reducir significativamente el riesgo de padecer herpes zóster en todos los subgrupos de adultos mayores vulnerables que se estudiaron. En esta población el perfil de seguridad de la vacuna fue comparable al de la población total de los ensayos principales⁸⁴.

Recientemente, un análisis de los acontecimientos adversos recogidos mediante la vigilancia pasiva y activa en EEUU tras dos años de utilización de la vacuna HZ/su en la población ≥ 50 años ha mostrado un aumento de casos de síndrome de Guillain-Barré atribuidos a la vacunación. La evaluación realizada muestra que el perfil beneficio-riesgo de la utilización de esta vacuna en la población general continúa siendo positivo y no cambia las recomendaciones de su utilización⁸⁵.

Comparación entre la seguridad de ZVL y HZ/su

Se ha publicado un metaanálisis⁵⁸ que compara la seguridad de las dos vacunas disponibles frente a HZ. Para este metaanálisis se han utilizado los datos de los ensayos clínicos aleatorizados disponibles para ambas vacunas. En los resultados de este análisis se muestra que HZ/su se asocia con una mayor reactogenicidad tanto local como sistémica en comparación con la vacuna ZVL. No obstante, esta observación hay que tomarla con prudencia ya que las definiciones de estas reacciones adversas y la forma en que se recogían los datos fueron diferentes en los estudios incluidos en el metaanálisis. Hay que resaltar que en cuanto a la detección de efectos adversos graves no se demostró diferencias significativas entre ambas vacunas ni frente al grupo placebo.

4.5. Vacunación en personas con antecedentes de HZ o con HZ de repetición

Vacuna ZVL

Los datos de un ensayo clínico muestran que la vacuna ZVL es inmunogénica y bien tolerada en individuos con antecedentes de HZ⁸⁶.

Vacuna HZ/su

Los sujetos con antecedentes de HZ se excluyeron de los ensayos clínicos principales. Sin embargo, se dispone de datos de un ensayo clínico (ZÓSTER-033)⁸⁷ abierto y no controlado, en el que 96 sujetos (mayores de 50 años) recibieron dos dosis de HZ/su y se siguieron durante un año. La reactogenicidad observada fue similar a la descrita en los estudios clínicos principales, si bien se observaron 9 casos sospechosos de HZ en 6 sujetos. Estas tasas de recurrencia son en general mayores que las que se han detectado en estudios observacionales. No obstante, a pesar de las carencias del estudio (número limitado de participantes, estudio no controlado, ausencia de evaluación de la respuesta celular y falta de confirmación por laboratorio de los casos de HZ), no está cuestionada la seguridad de la vacuna en personas que han sufrido un episodio de HZ previo a ser vacunados con HZ/su.

4.6. Vacunación en personas con inmunodepresión y otras condiciones de riesgo

Las personas con inmunosupresión y otras enfermedades subyacentes graves, como enfermedades autoinmunes, tienen un mayor riesgo de desarrollar HZ a cualquier edad que aquellas con el sistema inmune no alterado. Estas personas también experimentan con mayor frecuencia una progresión grave o complicaciones por HZ.

En un análisis con datos clínicos de Alemania, el porcentaje de pacientes que desarrollaron NPH en todos los grupos de edad fue un 36% más alto entre las personas con inmunosupresión y en las de 50 años o más fue un 18% más alta⁸⁸. Las personas con inmunosupresión se definieron en este estudio como aquellas con infección por VIH, con tumores malignos, receptores de trasplante de órganos o células madre y con otros motivos de inmunosupresión. En una revisión sistemática, se examinó el riesgo de HZ en pacientes con artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso sistémico (LES) o enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, así como en aquellos que habían recibido terapia inmunosupresora con fármacos biológicos o con los denominados fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad no biológicos⁷. Se encontró un mayor riesgo de HZ entre los pacientes que recibieron terapia biológica, especialmente entre los que habían sido tratados con antagonistas distintos del TNF- α (OR=2,19; IC95%: 1,20–4,02). Por el contrario, los pacientes tratados con antagonistas de TNF- α no tuvieron un riesgo de HZ significativamente mayor. Los pacientes que recibieron fármacos no biológicos en dosis altas o corticoides en dosis altas también mostraron un mayor riesgo.

Un estudio realizado en el Reino Unido que analizó el riesgo de NPH utilizando una base de datos de atención primaria⁸⁹ mostró que la incidencia de NPH era notablemente mayor en los siguientes grupos de riesgo: pacientes con leucemia (14,4%), linfoma (12,1%), mieloma (17%), artritis reumatoide (9,1%), LES (9,4%), EPOC (13,2%) y enfermedad renal crónica (10,6%), pacientes que recibieron tratamiento con corticoides a dosis elevadas (14,5%) y terapia con células madre homólogas (29,4%).

En otra revisión sistemática que incluyó 84 estudios de cohortes, en su mayoría retrospectivos, realizados principalmente en América del Norte, Europa y Asia entre enero de 2003 y febrero de 2017, se identificaron las siguientes comorbilidades como factores de riesgo para HZ (RR, riesgo relativo), artritis reumatoide (RR 1,19-2,40), LES (RR 1,29–4,11), enfermedad inflamatoria intestinal (RR 1,26-1,50), enfermedad renal crónica (RR 1,14-1,60), EPOC (RR 1,17–1,68), asma (RR 1,11–1,70) y diabetes mellitus (RR 1,02-1,68)⁸⁹.

Ambas vacunas se han utilizado en pacientes con patología crónica. En un ensayo clínico aleatorizado en el que se utilizó la vacuna ZVL en personas de 60 y más años con o sin patología crónica (EPOC o diabetes) no se observaron diferencias en la respuesta inmune entre ambos grupos⁹⁰.

Respecto a la vacuna HZ/su, aunque los adultos con inmunosupresión se excluyeron de los ensayos ZOE-50/70, se incluyeron personas con otras patologías comunes en la población adulta y mayor. El 82,3% de las personas vacunadas y el 82,7% de las del grupo control padecían una o más de las siguientes patologías: hipertensión arterial, osteoartritis o trastornos vertebrales, dislipemia, diabetes, osteoporosis/osteopenia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastorno del sueño, enfermedades prostáticas, hipotiroidismo, depresión, enfermedad cardíaca coronaria, cataratas, asma, trastornos respiratorios (excluida el asma) y trastornos renales⁹¹.

La eficacia frente al HZ varió de 84,5% (IC95%: 46,4-97,1) en participantes con trastornos respiratorios a 97,0% (IC95%: 82,3-99,9) en aquellos con enfermedad coronaria. Además, la eficacia global permaneció por encima del 90% independientemente del número de patologías por participante. Este análisis sugiere que la eficacia de la vacuna HZ/su es alta independientemente de las condiciones crónicas. No se identificó ningún problema de seguridad por el tipo o la cantidad de patologías presentes. Análisis exploratorios realizados en los ensayos clínicos sugieren que la eficacia vacunal no se ve afectada por enfermedades de base como EPOC, diabetes, depresión o enfermedad renal crónica⁹².

Las personas con inmunodepresión tienen más riesgo de padecer HZ que las personas inmunocompetentes. La autoridad regulatoria evaluó ensayos clínicos con la vacuna ZVL en pacientes con inmunodepresión leve (pacientes en tratamiento con corticoides o VIH con terapia antirretroviral) así como estudios postcomercialización que llevaron a la contraindicación de la vacuna en pacientes con inmunodeficiencia primaria o adquirida^{93, 94}.

La vacuna HZ/su no plantea problemas de seguridad y no está contraindicada en estos pacientes⁷. El adyuvante presente en la vacuna HZ/su contiene elementos que aumentan la respuesta de células T-CD4 y la respuesta inmune humoral³². Por lo tanto, la vacuna puede desencadenar una fuerte respuesta inmune celular en individuos cuyo sistema inmune adaptativo está deteriorado, por ejemplo, debido a inmunosenescencia o por otras razones de inmunosupresión. En varios estudios con pacientes que reciben terapia inmunosupresora o pacientes con enfermedad por inmunodeficiencia, se ha demostrado que la vacuna es inmunogénica y bien tolerada⁷.

Como se ha comentado anteriormente, las personas inmunocomprometidas y las sometidas a tratamiento inmunosupresor fueron excluidas de los ensayos clínicos principales (ZOE-50 y ZOE-70) realizados para valorar la eficacia de la vacuna HZ/su^{95,96}. Esto originó que, por ejemplo, EEUU no recomendara su utilización en las personas con inmunodepresión⁹⁷, posponiendo la decisión a la disponibilidad de nuevos datos; pero Canadá considera que esta vacuna se puede considerar en adultos inmunocomprometidos ≥ 50 años de edad valorando caso por caso⁹⁸.

Con posterioridad a la autorización, finalizaron los estudios sobre la inmunogenicidad y seguridad de la vacunación con HZ/su en pacientes con diversas patologías que conllevan inmunosupresión que indican que la vacuna es inmunógena y segura. Entre los grupos estudiados se encuentran personas con el VIH⁸², oncológicos (tanto con tumores sólidos^{99,100} como hematológicos⁵⁴), sometidas a trasplante renal¹⁰¹ y con TPH autólogo⁸¹. Se demuestra que la vacuna HZ/su induce respuesta inmune humoral y celular: las concentraciones séricas de anticuerpos anti-gE y las células T-CD4 específicas frente a gE fueron significativamente más altas entre los vacunados con HZ/su que en los controles que recibieron solución salina. En el caso concreto de los pacientes sometidos a un TPH autólogo, un ensayo clínico demostró que, además de la inmunogenicidad, la vacunación con 2 dosis de HZ/su en comparación con placebo redujo significativamente la incidencia de HZ con una eficacia del 68% y un 89% frente NPH durante una mediana de seguimiento de 21 meses⁵³. La eficacia evaluada frente a la carga de enfermedad teniendo en cuenta la calidad de vida se estimó en un 82,5%¹⁰². Estos estudios han permitido ampliar la indicación de la vacuna HZ/su. Desde el 25 de agosto de 2020, la vacuna HZ/su está indicada en población adulta con mayor riesgo de HZ a partir de los 18 años de edad⁷.

En la Unión Europea, Alemania recomienda la vacunación con vacuna HZ/su en las personas inmunocomprometidas ≥ 50 años de edad debido al mayor riesgo de padecer HZ y NPH¹⁰³, entre los que se encuentran: inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, infección por VIH, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, etc.

En España, se recomendó la vacunación con HZ/su en pacientes ≥ 50 años de edad con diversas patologías que causan la inmunosupresión y un riesgo de padecer la enfermedad mucho más elevado que la población general⁸. En concreto, se recomendó su utilización “en cuanto esté disponible en España, en las personas en tratamiento con fármacos anti-JAK, en personas con TOS, en pacientes con TPH y en pacientes con infección por el VIH”. Esta recomendación se realizó en 2018, cuando todavía la vacunación no estaba autorizada a partir de los 18 años de edad⁸.

4.7. Conclusiones

1. Actualmente hay dos vacunas autorizadas frente a HZ, ambas indicadas para la prevención del HZ y la NPH en personas de 50 y más años de edad. Adicionalmente, la vacuna HZ/su está indicada para la prevención del HZ y la NPH en personas con mayor riesgo de HZ a partir de 18 años de edad.
2. Las dos vacunas son seguras. Aunque HZ/su se asocia con una mayor reactogenicidad, tanto local como sistémica, en comparación con la vacuna ZVL, no se han demostrado diferencias significativas en la detección de efectos adversos graves entre ambas vacunas ni frente al grupo placebo.
3. La eficacia de la vacuna HZ/su frente a HZ y NPH en los ensayos clínicos principales es muy superior a la eficacia obtenida con la vacuna ZVL. La eficacia y efectividad de ZVL disminuye de manera pronunciada a lo largo de los años.
4. La vacuna ZVL presenta menor eficacia y efectividad frente a HZ y NPH en las personas de mayor edad que en las más jóvenes. Esta diferencia es menos pronunciada con el paso de los años tras la vacunación. Por el contrario, la eficacia de la vacuna HZ/su frente a HZ y NPH no es dependiente de la edad.
5. La vacuna HZ/su reduce de forma significativa la incidencia de HZ y la incidencia de NPH en pacientes inmunodeprimidos.
6. Diferentes estudios muestran que la eficacia de la vacuna HZ/su frente a HZ no se ve afectada por enfermedades de base como EPOC, diabetes, depresión o enfermedad renal crónica y muestran una elevada eficacia en personas con inmunodepresión. El perfil de seguridad es similar en personas con condiciones de riesgo, independientemente del número de condiciones de riesgo, que en la población general.

5. Condiciones de riesgo de HZ grave y vacunación

A continuación, se describen las patologías que presentan un mayor riesgo de HZ, dimensionando las personas que las padecen, así como la pauta de vacunación recomendada. La tabla 8 muestra un resumen de estos datos, así como la pauta de vacunación con HZ/su recomendada.

5.1. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) constituye hoy en día una terapia indicada en variedad de enfermedades congénitas y adquiridas que afectan a la médula ósea¹⁰⁴. En España se realizaron durante el año 2018 más de 3.300 TPH, siendo 2.068 autólogos y 1.294 alogénicos¹⁰⁵.

En general, en los pacientes sometidos a TPH se observa una desaparición de la inmunidad frente a patógenos causantes de enfermedades inmunoprevenibles, más acusada cuando la inmunidad se había adquirido mediante vacunación. Algunas de las infecciones causadas por estos patógenos pueden ser más graves en estos pacientes, como la causada por el virus varicela zoster (VVZ), lo que motiva que la revacunación o vacunación se deba realizar tan pronto como sea posible¹⁰⁴.

Los pacientes que reciben un TPH autólogo presentan una incidencia acumulada de HZ a los cinco años postrasplante del 21%¹⁰⁶.

Recientemente ha finalizado uno de los ensayos clínicos de eficacia realizados en pacientes receptores de TPH autólogo. En el grupo de pacientes que recibió 2 dosis de HZ/su se produjo una respuesta inmune humoral y celular significativamente más alta que el grupo que recibió placebo y se redujo significativamente la incidencia de HZ con una eficacia del 68% (durante una mediana de seguimiento de 21 meses)⁵⁵.

5.2. Trasplante de órgano sólido (TOS)

En España se realizaron 5.449 trasplantes de órgano sólido (TOS) durante el año 2019¹⁰⁷. Las personas con TOS requieren un tratamiento inmunosupresor permanente para evitar posibles rechazos, lo que se traduce en una disminución de la inmunidad humoral y celular que aumenta el riesgo de infección¹⁰⁸. La incidencia de HZ en estas personas se estima en 27-55 casos/1.000 personas-año.

5.3. VIH

A 31 de diciembre de 2017 se estimó que el número de personas viviendo con VIH en España era de 151.387 (IC95% 140.600-162.781), lo que representa una prevalencia del 0,32%. Sólo el 87,0% de estas personas con infección por VIH conocerían su diagnóstico.

Las personas infectadas por VIH tienen un elevado riesgo de desarrollar HZ (10 a 20 veces mayor que en la población general de la misma edad). A pesar de que el tratamiento antirretroviral reduce el riesgo de desarrollo de HZ, continúa siendo de 3-5 veces mayor en estos pacientes⁸.

5.4. Artritis reumatoide en tratamiento con inhibidores de la jak quinasa (JAK).

Los fármacos anti-JAK producen como efecto secundario la aparición de infección oportunista por HZ entre un 1% y un 11% según los distintos estudios y dependiendo del fármaco utilizado^{109,110,111}.

5.5. Hemopatías malignas

Se estima que en 2021 se diagnosticarán en España alrededor de 20.000 nuevos casos de hemopatías malignas¹¹². La incidencia de HZ en personas con estas patologías que reciben tratamientos inmunosupresores es hasta 10 veces mayor que en la población general (31/1000 años-persona). El HZ se produce en hasta una cuarta parte de los pacientes con mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin y leucemia linfocítica crónica, y en más del 6% de los pacientes con linfoma no Hodgkin que reciben tratamiento inmunosupresor⁵⁴.

5.6. Tumores sólidos

Se estima que en 2021 se diagnosticarán en España más de de 200.000 nuevos casos de tumores sólidos¹¹². Los pacientes con estos tumores que reciben terapia inmunosupresora tienen cuatro veces mayor riesgo de desarrollar HZ que la población general (22-28 casos/1.000 personas-año)⁹⁹.

Tabla 8. Incidencia de HZ según grupo de población

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

6. Utilización de las vacunas en la UE y otros países

Para revisar las recomendaciones de vacunación de HZ se han consultado, en primer lugar, las webs del ECDC y de la OMS, que contienen la información sobre calendarios oficiales proporcionados por los países^{115,116}. Se realizó también una búsqueda bibliográfica sobre vacunación de adultos en la UE y otros países^{117,118,119}. Finalmente, donde ha sido posible, se ha realizado una búsqueda en las páginas web de los ministerios de salud de los países.

La mayoría de los países de nuestro entorno cuenta con comités asesores vacunación que elaboran las recomendaciones. En Europa, solamente dos, Hungría y Rumanía, carecen de comité asesor según el publicado en el *NITAG Resource Center* de la OMS¹²⁰.

En la tabla 9 se presenta un resumen de los países con recomendaciones de vacunación universal o de grupos de riesgo.

6.1. Europa

Varios países recomiendan la vacunación universal frente a HZ a partir de una edad determinada, con o sin *catch up*: Austria (parcialmente financiada), Alemania, Francia, Grecia, Italia, Reino Unido, Suiza e Israel. En Bélgica, el comité asesor recomienda la vacunación, aunque no se ha incluido en el calendario oficial, lo que se interpreta como que vacunación no se financia.

Alemania e Italia han establecido además la vacunación de grupos de riesgo a partir de los 50 años.

Andorra incluye a todos los adultos de grupos de riesgo, sin especificación de edad, por lo que se puede interpretar que cubre todas las edades con indicación en ficha técnica, al igual que la República de San Marino.

Respecto de la República Checa, aunque aparece en la web del ECDC como vacunación universal a partir de los 50 años y de grupos de riesgo de 18 a 49 años, no lo hace en la web de la OMS ni en la web oficial del Ministerio de Salud, donde únicamente se ha encontrado información sobre un programa piloto.

Por otro lado, Austria, Irlanda y Holanda recomiendan el uso preferente de la vacuna HZ/su cuando esté disponible. Austria recomienda la vacunación universal a partir de los 50 años y la vacunación de grupos de riesgo a partir de la misma edad (enfermedad subyacente grave y/o inmunosupresión grave) y bajo consideración médica en menores de 50 años¹²⁶. Irlanda, pese a no financiarla, recomienda la vacunación frente a HZ a partir de los 50 años (HZ/su o ZVL)¹⁵² y también en determinados grupos de pacientes inmunocomprometidos (con cánceres hematológicos, tumores sólidos o que vayan a recibir terapia inmunosupresora), recomiendan la vacunación con RZV a partir de los 50 años¹⁵³. Holanda, recomienda la vacunación con HZ/SU a adultos sanos a partir de los 60 años, así como para inmunocomprometidos a partir de 18 años según recomendación profesional o evaluación individual de cada caso¹⁵¹.

Como se ha comentado anteriormente, en 2018 se recomendó en España la utilización de vacuna HZ/su en las personas adultas con TOS -pretrasplante o postrasplante-, TPH, infección por el VIH y tratamiento con fármacos anti-JAK en cuanto estuviera disponible. En mayo de 2020, se acordó comenzar con la vacunación frente a HZ en personas con TPH autólogo, por haber disponibilidad específica de vacunas para este grupo de pacientes mediante un procedimiento puesto en marcha desde la Compañía farmacéutica⁸.

Además, en tres CCAA se recomienda vacunación a grupos de riesgo. En Castilla y León se incluye desde 2016 la vacunación de personas de 60 a 69 años con EPOC en tratamiento con corticoides inhalados y personas con diabetes mellitus (tipos 1 y 2). En La Rioja, desde 2017, el programa incluye a las personas con diabetes a los 65 años. En Melilla se incluye desde 2016 la vacunación a personas

a partir de los 60 años con, al menos, dos de las siguientes afecciones: diabetes tipo 1 o 2, EPOC, insuficiencia cardíaca crónica e inmunocompetentes en los que se prevé inmunosupresión (tabla 9).

6.2. Otros países

EEUU

Recomendación de la vacuna HZ/su en adultos inmunocompetentes ≥ 50 años de edad, independientemente de haber recibido previamente la vacuna contra la varicela o ZVL. No requiere la detección de antecedentes de varicela (varicela). Pauta de 2 dosis, separadas 2-6 meses. Asimismo, se recomienda la vacuna HZ/su en las personas con determinadas enfermedades crónicas (insuficiencia renal crónica, artritis reumatoide, diabetes etc.). Dado el alto grado de recurrencia de la enfermedad, se recomienda la vacunación con la vacuna HZ/su en las personas con antecedentes de haber padecido HZ, aunque la vacunación debe retrasarse hasta que termine la etapa aguda de la enfermedad y los síntomas disminuyan.

Canadá

En Canadá, se recomienda la vacuna HZ/su a las personas adultas de ≥ 50 años de edad que no tengan contraindicaciones para recibir la vacuna, incluidos aquellos que hayan recibido al menos un año antes la vacuna viva contra el herpes zóster ZVL¹²¹. Además, se recomienda que las personas sin contraindicaciones que hayan tenido un episodio previo de HZ se vacunen con dos dosis de HZ/su un año después del último episodio. Cuando la HZ/su está contraindicada, no está disponible o es inaccesible, puede considerarse la utilización de ZVL para personas inmunocompetentes que tengan al menos 50 años de edad y que no tengan contraindicaciones.

Australia

Se recomienda una dosis de la vacuna frente al HZ para las personas ≥ 60 años de edad que no hayan sido previamente vacunadas. La vacuna está particularmente recomendada en personas de 70 a 79 años de edad. No se ha determinado la necesidad de revacunación. También se recomienda la vacunación de personas ≥ 50 años de edad que tienen contacto domiciliario con personas inmunocomprometidas. No se recomienda la vacunación rutinaria de la población entre 50 y 59 años de edad¹²².

Nueva Zelanda

Desde abril de 2018, se recomienda una dosis de la vacuna ZVL en personas de 65 años de edad y *catch-up* de personas entre 66 y 80 años de edad, ambos inclusive hasta el 31 de diciembre de 2020. Se recomienda la vacunación en personas ≥ 50 años de edad en contacto domiciliario de personas inmunocomprometidas. También se recomienda, aunque no se financia, la vacunación frente a HZ en personas entre 50 y 64 años de edad con ciertos factores de riesgo¹²³.

Israel

Desde 2014, se recomienda la vacunación con ZVL en personas a partir de los 60 años de edad¹²⁴.

Tabla 9. Países europeos con recomendaciones de vacunación frente a herpes zóster				
País	Adultos sanos	Grupo de riesgo		Notas
		Comorbilidades	Inmunocomprometidos	
Austria ^{125,126,127}	≥50 años*		≥50*	<ul style="list-style-type: none"> ● Catch-up >60 años ● Enfermedad subyacente grave y/o inmunosupresión grave. Bajo consideración médica en <50 años con riesgo elevado de Herpes Zóster
Bélgica ^{128,129}	65-79 años (>50 años*)	Edad no especificada		<ul style="list-style-type: none"> ● *4 semanas antes de tratamiento inmunosupresor. Post-TPH y VIH CD4>200 ● DM, Insuficiencia renal crónica, EPOC y AR en personas con histórico previo de Herpes Zóster
República Checa ^{119,127,130}	>50 años**		≥18 años*	
Francia ¹³¹	65-74 años			<ul style="list-style-type: none"> ● Catch-up hasta febrero de 2017 en personas entre 75-79 años
Alemania ^{132,133}	≥60 años*	≥50 años*	≥50 años*	<ul style="list-style-type: none"> ● EPOC, Insuficiencia renal crónica, DM ● Inmunodeficiencia/ inmunosupresión congénita o adquirida (VIH, AR, LES, EII)
Grecia ^{134,135}	≥60 años	≥60 años		<ul style="list-style-type: none"> ● 4 semanas antes de tratamiento inmunosupresor ● Asplenia, deficiencias de complemento, Enfermedad renal terminal en hemodiálisis, enfermedad cardíaca crónica, Enfermedad pulmonar, alcoholismo crónico, enfermedad crónica del hígado, DM, Personal sanitario, HSH
Italia ^{136,137}	≥65 años	≥50 años		
España ^{138,139,140,141}	(>60 años ⁰)	≥60 años según CCAA	Edad no especificada*	<ul style="list-style-type: none"> ● Melilla en inmunocompetentes en los que se prevé inmunosupresión ● Castilla y León (60-69 años): DM y EPOC; La Rioja (65 años): DM; Melilla (60 años): al menos, dos de las siguientes afecciones: DM, EPOC, ICC ● CISNS: TPH, TOS, VIH, Anti-JAK
Reino Unido ^{142,143}	70 años	≥50 años		<ul style="list-style-type: none"> ● Catch-up 71-79 años (hasta temporada 2020/21)
Suiza ^{144,145,146}	65-79 años	50-79 años		<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes para los que se prevé un tratamiento inmunosupresor en un futuro próximo
Andorra ¹⁴⁷		≥50 años		<ul style="list-style-type: none"> ● DM, enfermedades cardíacas, enfermedades pulmonares crónicas, asplenia, deficiencias del complemento, enfermedades hepáticas crónicas, insuficiencia renal en diálisis
San Marino ^{148,149}	≥65 años			<ul style="list-style-type: none"> ● 4 semanas antes de tratamiento inmunosupresor, DM, Enfermedad cardíaca crónica, EPOC,
Suecia ¹⁵⁰	≥50 años			
Holanda ¹⁵¹	≥60 años*		≥18 años*	<ul style="list-style-type: none"> ● >18 inmunocomprometidos según recomendación profesional o evaluación individual de cada caso
Irlanda ^{152,153}	≥50 años**		≥50 años*	<ul style="list-style-type: none"> ● Cánceres hematológicos, tumores sólidos o que vayan a recibir terapia inmunosupresora

(sin asterisco): Vacuna disponible en el país; *HZ/su recomendación preferencial (independientemente de la disponibilidad); **HZ/su y ZVL recomendadas indistintamente.
DM (Diabetes Mellitus); EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica); AR (Artritis Reumatoide); TPH (Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos); LES (Lupus Eritematoso Sistémico); EII (Enfermedad Inflamatoria Intestinal); TOS (Trasplante de Órgano Sólido); ICC (Insuficiencia Cardíaca Congestiva); CISNS: Consejo Interterritorial del SNS.

7. Repercusiones de la modificación

En principio, no hay indicios que hagan pensar que la utilización de esta vacuna en personas con condiciones de riesgo y en la población adulta o mayor pueda afectar al funcionamiento del programa de vacunación. Aunque no se han realizado estudios de opinión en España, en las encuestas llevadas a cabo en Italia en 2015¹⁵⁴ y en Francia en 2020¹⁵⁵ pusieron de manifiesto que esta población conoce la enfermedad y las complicaciones asociadas a la misma. La incidencia de HZ es similar en toda Europa¹².

8. Aspectos éticos

Teniendo en cuenta la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la vacuna, no se prevén problemas de aceptación por parte del personal sanitario, ni por parte de la población. La comunicación con las asociaciones de profesionales especialistas de los grupos priorizados se considera esencial para el desarrollo adecuado de la estrategia de vacunación.

Dado que las dosis de HZ/su estarán disponibles en una cantidad limitada, e irán aumentando progresivamente, es necesario establecer el orden de prioridad de los grupos de población a vacunar. Para ello, se priorizará la vacunación de las personas con inmunosupresión y otras enfermedades subyacentes que suponen un mayor riesgo de desarrollar HZ y que con mayor frecuencia presentan una progresión grave o complicaciones de HZ.

Además, el precio de la pauta de la vacuna es fundamental para considerar la medida como coste-efectiva.

9. Evaluación económica

9.1. Introducción

El documento de posición de la OMS de 2014 sobre las vacunas frente a varicela y HZ menciona que para aquellos países que quieran introducir la vacuna frente a HZ en los programas de vacunación deben evaluar la edad óptima, el esquema de vacunación, la carga de morbilidad dependiente de la edad, la efectividad de la vacuna, la duración de la protección y el coste-efectividad¹¹.

En España, actualmente la vacunación frente a HZ con la vacuna ZVL no está financiada por el Sistema Nacional de Salud (SNS). Para la no financiación se tuvo en cuenta el estudio de coste-efectividad encargado en 2007 por parte del Ministerio a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud que se describe más adelante¹⁵⁶.

El Ministerio, además del mencionado de 2007, encargó otro estudio de coste-efectividad a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud en 2017⁹. Se presenta a continuación, en el apartado 7.2, un resumen de los datos obtenidos en los estudios de coste-efectividad realizados en España, y en el apartado 7.3 se resume la información de los estudios realizados en otros países.

9.2. Evaluaciones económicas realizadas en España

En 2007 el Ministerio de Sanidad solicitó un estudio de coste-efectividad de la vacuna ZVL. Este estudio²¹ se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, una lectura crítica de la literatura localizada, una síntesis de los resultados y una valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud. La conclusión de la evaluación económica de este informe fue que para que los costes de la vacuna fueran menores de 100.000\$ por AVAC, la vacuna tendría que tener un precio inferior a 200\$, la edad de vacunación ser menor de 70 años y la duración de la

eficacia de la vacuna debería de ser superior a 30 años. La vacunación sería más coste-efectiva en personas con edades comprendidas entre 60 y 64 años, que en mayores de 80 años. Teniendo en cuenta las características de la vacuna, las incertidumbres en cuanto a la duración de protección, la contraindicación de uso en personas inmunodeprimidas, la disminución de la eficacia con el paso del tiempo, la menor eficacia en los adultos de mayor edad y la evidencia científica disponible en aquel momento en España, al igual que en la mayoría de países europeos se tomó la decisión de no incluir la vacuna en el programa de vacunación de adultos.

Un segundo estudio realizado en España, financiado por la industria (el primer autor era empleado de Sanofi Pasteur-MSD) publicado en 2016 comparó la vacunación con ZVL en población de 50 años o más con la estrategia de no vacunación. Se realizó un modelo de Markov con ciclos mensuales durante toda la vida del paciente; el modelo se había sido validado y publicado previamente y se adaptó al caso español, los costes utilizados fueron del año 2013 y las evaluaciones se realizaron desde la perspectiva del SNS y una perspectiva social. El trabajo estimó que con coberturas del 30% el coste en población de 50 años y más era de 16.577 euros/AVAC, 2025 euros por caso evitado y 5594 por caso evitado de NPH desde una perspectiva de pagador. Una de las principales limitaciones es que los datos de eficacia de la vacuna se toman de los ensayos clínicos con un seguimiento únicamente de tres años, si bien en el análisis de sensibilidad se tomaron datos de seguimiento hasta siete años tras la vacunación¹⁵⁷.

Ante la próxima aparición de una nueva vacuna, el Ministerio de Sanidad encargó en 2017 a la Red de Agencias un segundo estudio de coste-efectividad²². Este estudio consiste en una revisión sistemática de la literatura y en un estudio de coste-efectividad que comparó la estrategia de no vacunación, así como la de vacunación con ZVL y HZ/su. El caso base se centró en población de 65-75 años, aunque se hicieron análisis para otros grupos de edad, así como para población con enfermedades crónicas prevalentes e inmunodeprimidos. Se tuvo en cuenta de forma principal la perspectiva del SNS. Se tomó un modelo de Markov con ciclos anuales y seguimiento durante toda la vida. El precio de la vacuna del caso base fue de 130 euros para ZVL y 81 euros (162 euros/pauta) para HZ/su.

La estrategia con mayor probabilidad de ser coste-efectiva resultó la vacunación de la cohorte de 65 años con vacuna HZ/su con un coste por AVAC de 6.930 euros frente a la no vacunación, resultando dominante al comparar con la vacunación con ZVL, el coste estimado de vacunar con ZVL respecto a no vacunar fue de 20.830 euros/AVAC, siendo el umbral establecido en España para determinar si una intervención es coste-efectiva es de 25.000 euros/AVAC. En los diferentes análisis de sensibilidad realizados, la probabilidad de que la vacunación con HZ/su sea la opción más costo-efectiva se estimó en cerca del 99%, mientras que al comparar ZVL con no vacunación casi la mitad de las simulaciones se situarían por encima del umbral de 25.000 euros/AVAC y por lo tanto en estos casos la vacunación no se consideraría costo-efectiva. En poblaciones con patología crónica e inmunocomprometidos mostró un perfil de coste-efectividad más favorable, en el primer caso el coste por AVAC sería de 4.468 euros y en el caso de los inmunocomprometidos la estrategia de vacunar con HZ/su resultó dominante respecto a no vacunar. Únicamente en el caso de que el precio de ZVL fuera inferior a 80€ y el precio de HZ/su superior a 160€ por dosis (320€ para la pauta de dos dosis) la vacunación con ZVL se consideraría la opción más coste-efectiva.

El impacto presupuestario de la vacunación de la cohorte de los 65 años con HZ/su fue de 37-39 millones de euros al año tomándose la cobertura de vacunación conseguida para la gripe; la implantación de un catch-up en la población de 65 a 79 años supondría un impacto presupuestario de 478 millones de euros.

9.3. Evaluaciones económicas realizadas en otros países

Recientemente se han publicado dos revisiones sistemáticas de los estudios de coste-efectividad realizados con las vacunas frente a HZ^{158,159}. Las conclusiones de estos trabajos son similares a las alcanzadas en el estudio de coste-efectividad solicitado por el Ministerio en 2017⁹, en el que se llevó a cabo una revisión sistemática de los estudios publicados **hasta abril de 2018**. A continuación, se resumen los resultados obtenidos:

- Se revisaron un total de 23 evaluaciones económicas de la vacuna ZVL (Zostavax®) y 2 la vacuna HZ/su (Shingrix®). Las características de todos los estudios incluidos y los resultados se detallan en el documento (características tabla 9 y 11 y resultados en las tablas 10 y 12)⁹.

- **Respecto a las evaluaciones económicas de la vacuna ZVL:**

- En 11 evaluaciones no participó el fabricante de la vacuna. 5 de estos estudios fueron realizados en América de Norte (EEUU y Canadá), el resto en Europa. Todos compararon la vacuna HZ/su en 1 dosis con la opción de no vacunar. La mayoría de los estudios utilizó un modelo de cohortes (Markov) con ciclos anuales o mensuales. Los estudios variaron en los parámetros claves utilizados en los modelos, como la duración del efecto de la vacuna (de 7 años hasta toda la vida) o el precio de la vacuna (osciló entre 63€ y 167€ por dosis), la cobertura (del 30% hasta una situación hipotética del 100%). En 4 estudios concluyen que la vacuna es coste-efectiva en sus respectivos países (EEUU, Canadá y Reino Unido), pero en 6 estudios (llevados a cabo en Francia, Países Bajos, Bélgica, EEUU) no pudieron sacar una clara conclusión ya que la ratio de coste-efectividad estaba cerca del umbral de aceptabilidad de su país o debido a la existencia de demasiada incertidumbre en parámetros clave, sobre todo en la duración del efecto de la vacuna. Un estudio concluyó claramente en contra de la vacunación.
- En 12 evaluaciones se contó con la participación del fabricante de la vacuna. Los 12 estudios fueron realizados en Suiza, Singapur, Italia, España, Alemania y Francia. Todos ellos utilizaron un modelo Markov de ciclos mensuales o trimestrales, la cobertura supuesta osciló entre el 15 y el 40% y el precio por dosis osciló aproximadamente entre 108€ hasta 140€, según cada país. 3 estudios supusieron la duración del efecto de la vacuna para toda la vida, el resto tuvo en cuenta la disminución de la eficacia en función del tiempo y la edad de los vacunados, normalmente con efecto a los 10 años. La mayoría evaluó el efecto adicional de la vacuna sobre la gravedad o duración de la enfermedad. En todos los estudios la vacuna fue coste-efectiva excepto en el estudio llevado a cabo en Alemania. El estudio español se describe en el apartado 7.2.

- **Respecto a las evaluaciones económicas de la vacuna HZ/su:**

Se identificaron dos estudios, uno realizado en EEUU, no financiado por la industria, que utilizó un modelo Markov con ciclos anuales desde la perspectiva social y durante toda la vida del paciente. Las estrategias a comparar fueron (a) la vacuna HZ/su en 2 dosis, (b) con 1 dosis HZ/su, (c) la vacuna ZVL y (d) la no vacunación contra HZ. La disminución de la eficacia a lo largo del tiempo se asumió igual para las dos vacunas (5,4% al año). Comparado con la estrategia de no vacunar, la vacuna HZ/su resultó ser más efectiva y menos costosa.

El otro estudio, realizado por la industria, asumió una disminución de la eficacia a lo largo del tiempo mayor para la vacuna ZVL que para HZ/su, independientemente de que los participantes recibieran 1 dosis de HZ/su o dos. La eficacia adicional fue considerada la misma para las dos vacunas. La conclusión del estudio fue que la vacuna HZ/su comparada con la opción de no vacunar es coste-efectiva y comparada con la vacuna ZVL es dominante (más efectiva y menos costosa).

Para completar la información proporcionada procedente del estudio de coste-efectividad elaborado en 2017 se han revisado los estudios económicos más relevantes publicados **desde abril de 2018 hasta la actualidad**:

- **En 3 evaluaciones no participó la industria.** Estos estudios fueron realizados en Alemania¹⁰³, Canadá¹⁶⁰ y Holanda¹⁶¹. En Alemania se comparó la vacunación de HZ/su frente a la no vacunación, en Canadá se realizaron dos comparaciones, vacunación frente a no vacunación, vacunación con HZ/su frente a ZVL y en Holanda se comparó la vacuna HZ/su (2 dosis) frente a la vacunación con ZVL (1 dosis) y frente a la vacunación con ZVL (1 dosis más 1 dosis de recuerdo después de 10 años). Los tres estudios utilizaron un modelo de cohortes (Markov). En los modelos también se observan diferencias en cuanto a los parámetros estudiados como la duración de protección de la vacuna; en el estudio Alemán se asumió una duración de protección que varió desde los 5 años hasta toda la vida, en Holanda para HZ/su se estimó una tasa de disminución lineal de la duración de protección que fue por ejemplo de 26 años para 50-69 años y 24 años para los ≥ 70 años y para la vacuna ZVL la duración de protección se ajustó a un modelo exponencial en el que la duración osciló entre 14 años durante 50-69 años y 4 años en los mayores de 80 años; el precio de la vacuna HZ/su estimado en Alemania fue de 84€ /dosis, en Canadá y Holanda se estimaron distintos precios para ambas vacunas con el objetivo de averiguar el precio al que las vacunas serían más costo-efectivas en función de la edad. Se observaron también diferencias en cuanto a la cobertura estimada (del 35,3 % en Alemania, del 100% en Holanda, aunque al igual que en Canadá se estimaron varios valores de cobertura). El rango de edad analizado en Alemania y Holanda fue de 50-80 años y en Canadá de 50-85. Los 3 estudios concluyen que la vacuna HZ/su es más coste-efectiva que la vacunación con ZVL. Las cohortes más coste-efectivas fueron la de 65 años (estudio en Alemania), la cohorte de 70 años (en el estudio de Holanda) y en adultos mayores de 60 años en Canadá.
- Recientemente se han publicado **5 estudios con la participación de GSK**^{162,163,164,165,166}, en los que se ha evaluado el impacto clínico y económico de la vacunación con HZ/su (Italia, Reino Unido y Canadá) mientras que en los estudios llevados a cabo en Canadá, Japón y EEUU se estimaron también datos de coste-efectividad. Todos los estudios tienen una metodología común adaptada a los diferentes países, modelo ZONA (*Zóster ecoNomic Analysis*) consistente en un modelo de Markov estático con ciclos anuales y seguimiento durante toda la vida. Los supuestos que se contemplan es no vacunación, vacunación ZVL o HZ/su (salvo en el modelo japonés que no se contempla la vacunación con ZVL). Las edades a las que se contempla la vacunación son desde 50 años en EEUU hasta 70 en Reino Unido, aunque se dan datos con los efectos conseguidos para la vacunación desde los 50-60 años de edad. Se estima que los mayores efectos en salud, así como las edades a las que la actuación es más costo-efectiva son los 60-65 años. En todos los modelos el impacto en Salud Pública observado fue mayor con la vacuna HZ/su; en los trabajos que presentaron datos de coste-efectividad la vacunación con HZ/su fue costo-efectiva para los umbrales usados en el país y al compararla con la vacunación con ZVL resultó dominante (EEUU) o un coste asumible teniendo en cuenta el umbral de coste-efectividad del país (Canadá). Los precios usados para la vacuna HZ/su por dosis fueron de 83,38 euros en Canadá a 125,83 euros en EEUU.

9.4. Impacto presupuestario de la introducción de la vacunación sistemática con HZ/su

En la tabla 10 se muestra el impacto presupuestario de la vacunación a los diferentes grupos de población con la información actual.

Tabla 10. Impacto presupuestario de la vacunación con HZ/su en diferentes grupos de población

POBLACIÓN	Personas a vacunar	Dosis HZ/su necesarias	Coste total (151€/dosis**)
Población general (INE 2020)			
Cohorte 65 años (estimado)	500.000	1.000.000	151.000.000
Cohorte 80 años (estimado)	250.000	500.000	75.500.000
Población ≥ 65 años	9.218.381	18.436.762	
Población con condiciones de riesgo			
TPH y TOS*	164.200	328.400	49.588.400
VIH	151.387	302.774	45.718.874
Anti-JAK	16.139	32.278	4.873.978
Hemopatías malignas	20.000	40.000	6.040.000
Tumores sólidos	200.000	400.000	60.400.000
Total en condiciones de riesgo	551.726	1.103.452	166.621.252

*ONT: Personas con trasplante (TPH+TOS) vivos en España (dic 2020): 154.200. Además, 5.000 personas en listas de espera de trasplante
 GSK: PVL neto por dosis (incluyendo la deducción del 7,5%); *Datos GSK (periodo noviembre 2019 a octubre 2020).

9.5. Conclusiones

- Los estudios de coste-efectividad publicados ofrecen resultados discordantes respecto a la vacunación con ZVL. Los que evalúan la vacunación con HZ/su ofrecen resultados homogéneos y favorables a la vacunación describiéndose como la estrategia más costo-efectiva la vacunación a los 60-70 años.
- El estudio de coste-efectividad encargado por el Ministerio de Sanidad, publicado en 2018, estimó los 65 años como la edad en la que la estrategia de vacunación con HZ/su era más coste-efectiva, si bien la vacunación resultó coste-efectiva para todas las edades a las que se evaluó. La vacunación con ZVL también se estimó coste-efectiva para el caso base, pero casi la mitad de las simulaciones ofrecieron resultados por encima del umbral de coste-efectividad. Los precios tomados para el caso base por dosis de vacuna fueron de 81 euros para HZ/su y de 130 euros para ZVL.
- El impacto presupuestario de vacunar a la totalidad de las personas con condiciones de riesgo asciende a más de 166 millones de euros. La vacunación de una cohorte de 65 años de edad asciende a 151 millones de euros.

10. Consideraciones clave

1. Aunque el HZ presenta una baja mortalidad, sus complicaciones constituyen un importante problema de salud pública en España. Se espera un aumento de la incidencia de HZ debido al envejecimiento de la población y al creciente número de personas con comorbilidades y con inmunosupresión.
2. La incidencia de HZ es más alta en mujeres que en hombres en todos los grupos de edad y aumenta con la edad, destacando un punto de inflexión en los 50 años. Uno de cada cinco hombres y una de cada cuatro mujeres padecerá HZ entre los 50 y 85 años.
3. Las hospitalizaciones por HZ y por NPH también aumentan con la edad. El 63,1% de las hospitalizaciones por HZ y el 80,2% de las hospitalizaciones por NPH se registran en personas que tienen 60 o más años. El 97,2% de las muertes por HZ ocurre en personas de 65 años o más y el 64% son mujeres
4. En Navarra, 14 años después de la introducción de la vacunación universal de la varicela, con pauta de dos dosis (15 meses y 3 años de edad), no se observa un incremento significativo en la incidencia de HZ en la población adulta respecto a la incidencia observada en otras CCAA que incluyeron la vacunación universal de varicela posteriormente. En las cohortes vacunadas menores de 15 años de edad se observa un descenso significativo de la incidencia de HZ, debido a la baja incidencia de varicela tras la vacunación.
5. Las personas con inmunosupresión y ciertas enfermedades subyacentes tienen mayor riesgo de desarrollar HZ a cualquier edad cuando se compara con la población general. Estas personas también experimentan con mayor frecuencia una progresión grave o complicaciones de HZ.
6. Actualmente hay dos vacunas autorizadas frente a HZ, ambas indicadas para la prevención del HZ y la NPH en personas de 50 y más años de edad. Adicionalmente, la vacuna HZ/su está indicada para la prevención del HZ y la NPH en personas con mayor riesgo de HZ a partir de 18 años de edad.
7. Las dos vacunas son seguras. Aunque HZ/su se asocia con una mayor reactogenicidad, tanto local como sistémica, en comparación con la vacuna ZVL, no se han demostrado diferencias significativas en la detección de efectos adversos graves entre ambas vacunas ni frente al grupo placebo.
8. La eficacia de la vacuna HZ/su frente a HZ y NPH en los ensayos clínicos principales es muy superior a la eficacia obtenida con la vacuna ZVL. La eficacia y efectividad de ZVL disminuye de manera pronunciada a lo largo de los años.
9. La vacuna ZVL presenta menor eficacia y efectividad frente a HZ y NPH en las personas de mayor edad que en las más jóvenes. Esta diferencia es menos pronunciada con el paso de los años tras la vacunación. Por el contrario, la eficacia de la vacuna HZ/su frente a HZ y NPH no es dependiente de la edad.
10. La vacuna HZ/su reduce de forma significativa la incidencia de HZ y la incidencia de NPH en pacientes inmunodeprimidos.
11. Los estudios que evalúan el coste-efectividad de la vacunación con HZ/su presentan resultados homogéneos a favor de su utilización sistemática en la población adulta, siendo la estrategia más favorable la vacunación a los 60-70 años.
12. En el estudio realizado específicamente para evaluar el coste-efectividad de la vacunación frente a HZ en España, se mostró que la estrategia más coste-efectiva en la población general fue la vacunación de la cohorte de 65 años con vacuna HZ/su. Únicamente en el caso de que el precio de ZVL fuera inferior a 80€ y el precio de HZ/su superior a 160€ por dosis (320€ para la pauta de

dos dosis) la vacunación con ZVL se consideraría la opción más coste-efectiva. En las poblaciones con patología crónica e inmunocomprometidos la vacunación con HZ/su era coste-efectiva.

13. La vacunación con HZ/su es segura y efectiva en personas vacunadas con ZVL al menos cinco años antes.
14. Aunque la vacuna HZ/su está autorizada en la Unión Europea desde 2018 y varios países tienen recomendaciones de utilización en la población, la compañía farmacéutica GSK solamente suministra dosis suficientes para su implementación a Alemania. La disponibilidad de dosis de vacunas HZ/su para España será limitada en el año 2021 e irá incrementándose de manera progresiva.

11. Recomendaciones

(apartado revisado en octubre de 2023¹)

Teniendo en cuenta las consideraciones realizadas en el apartado anterior, se realizan las siguientes recomendaciones:

1. Incorporar la vacunación con HZ/su en las personas con las siguientes condiciones de riesgo, a partir de los 18 años de edad, con pauta de dos dosis, separadas entre sí, al menos, dos meses (siempre que sea posible se realizará la vacunación antes de iniciarse el estado de inmunosupresión o aprovechando las mejores “ventanas inmunológicas”):
 - a. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La primera dosis se administrará al menos 6 meses tras el trasplante.
 - b. Trasplante de órgano sólido (TOS) o personas en espera del mismo. En el caso de personas que se vacunan tras el trasplante, la primera dosis se administrará 4-8 meses tras el trasplante.
 - c. Tratamiento con fármacos anti-JAK.
 - d. VIH. En personas con VIH y CD4 $\geq 200/\mu\text{l}$ no es necesario esperar ningún periodo de tiempo tras el diagnóstico del VIH para la vacunación. Si CD4 $< 200/\mu\text{l}$, se decidirá el momento de la vacunación tras valoración médica individual, pudiendo retrasar la administración de la vacuna si se espera una mejoría del estado inmunitario en un corto período de tiempo (2-3 meses) tras el inicio del tratamiento antirretroviral. Se administrarán 2 dosis con una separación de dos meses.
 - e. Hemopatías malignas. En el caso de personas que van a iniciar tratamiento quimioterápico, la primera dosis se administrará al menos 10 días antes de iniciar el primer ciclo de tratamiento, siempre que sea posible. En gran inmunosupresión, se pueden buscar periodos de ventana con inmunidad aceptable y plantear pauta corta de 4 semanas entre dosis. También se puede vacunar después de completar el curso de quimioterapia.
 - f. Tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia. Se administrarán dos dosis con una separación de dos meses. Si la vacunación se inicia antes de comenzar la quimioterapia, la primera dosis se administrará al menos 10 días antes del tratamiento. También se pueden buscar periodos ventana o vacunar después de completar el curso de terapia antitumoral.
 - g. Antecedente de dos o más episodios de herpes zóster. La primera dosis se administrará al menos 6 meses después del último episodio.

¹ Cambios en color azul

2. A partir de los 50 años en personas en tratamiento con otros fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores, como terapias dirigidas frente a células B (incluido rituximab durante el tratamiento y hasta un período de 6 meses tras el mismo), anticuerpos monoclonales frente al receptor de IFN-I (Anifrolumab), fármacos anti-TNF, moduladores de la coestimulación de células T, inhibidores del receptor de IL-6, inhibidores de IL-17, inhibidores de IL-12/23, inhibidores de IL-23, corticoides sistémicos a dosis moderadas-altas². Otros fármacos como metotrexato >20 mg/semana (oral o subcutáneo), azatioprina >3 mg/kg/día, 6-mercaptopurina >1,5 mg/kg/día, micofenolato >1 g/día, en los 3 meses previos. Así como otras combinaciones terapéuticas de fármacos inmunomoduladores con dosis individuales inferiores a las descritas. Pauta de dos dosis separadas entre sí al menos dos meses. Siempre que sea posible se realizará la vacunación antes de iniciarse el estado de inmunosupresión o aprovechando las mejores “ventanas inmunológicas”.
3. Continuar con la vacunación sistemática frente a HZ con la vacuna HZ/su en la población general en la cohorte de 65 años, que se inició en el año 2022. Pauta de dos dosis separadas entre sí al menos dos meses.
En función de 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.
Se podrá vacunar a las personas que han recibido vacuna ZVL con anterioridad, administrando la primera dosis de HZ/su al menos 5 años después de ZVL. Se puede considerar un intervalo menor en personas que recibieron la vacuna ZVL a partir de los 70 años. Igualmente, se puede considerar un intervalo inferior (mínimo de 8 semanas) si retrasar la pauta con HZ/su supone que se administre en períodos de alta inmunosupresión.
4. Vacunación frente a HZ y padecimiento previo de HZ: La vacunación con HZ/su es segura en cualquier momento tras haber sufrido un herpes zóster y recuperarse de las lesiones (desaparición de las vesículas). Aunque la evidencia es limitada, se recomienda retrasar la vacunación entre 6 meses y un año tras el herpes zóster en las personas inmunocompetentes, con la finalidad potencial de obtener una mayor respuesta a medio plazo. Sin embargo, en personas con inmunodepresión, y dado el riesgo elevado de recidiva, se puede vacunar inmediatamente tras la recuperación del herpes zóster

² Equivalentes a ≥ 20 mg/día de prednisona durante más de 10 días, recibida en las 4 semanas previas; equivalentes a ≥ 10 mg/día de prednisona durante más de 4 semanas, recibida en los tres meses previos

12. Anexos.

12.1. Anexo 1. Encuesta epidemiológica de Herpes Zóster

ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE HERPES ZÓSTER

DATOS DEL DECLARANTE Y DE LA DECLARACIÓN				
Comunidad	Autónoma			declarante:
Identificador	del	caso	para	el declarante:
Fecha de la primera declaración del caso ³ : __-__-__				
DATOS DEL PACIENTE				
Fecha de Nacimiento: __-__-__				
Edad en años: ____ Edad en meses en menores de 2 años: ____				
Sexo: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>				
Lugar de residencia:				
País: _____		C. Autónoma: _____		
Provincia: _____		Municipio: _____		
DATOS DE LA ENFERMEDAD				
Fecha del caso ⁴ : __-__-__				
Fecha de inicio de síntomas: __-__-__				
Hospitalizado ⁵ : Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Defunción: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
DATOS DE VACUNACIÓN				
Vacunado de varicela con alguna dosis:		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Número de dosis: _____	
Fecha de última dosis recibida: / /				
Vacunado de herpes zóster con alguna dosis:		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Número de dosis: _____	
Fecha de última dosis recibida: / /				
CATEGORIZACIÓN DEL CASO				
Clasificación del caso (marcar una de las siguientes opciones):				
<input type="checkbox"/> Probable ⁶				
<input type="checkbox"/> Confirmado ⁷				
OBSERVACIONES ⁸				

³ Fecha de la primera declaración del caso: Fecha de la primera declaración al sistema de vigilancia (habitualmente realizada desde el nivel local).

⁴ Fecha del caso: Es la fecha de inicio de síntomas o la más cercana en caso de no conocerla (fecha de diagnóstico, fecha de hospitalización, etc.).

⁵ Hospitalizado: Estancia de al menos una noche en el hospital.

⁶ Caso que cumple los criterios clínicos:

- Persona que cumple al menos una de las siguientes definiciones:
- Inicio agudo de erupción cutánea maculo-papulo-vesicular unilateral localizada, que afecta al menos a un dermatoma.
- Inicio agudo de erupción maculo-papulo-vesicular diseminada a lo largo de un dermatoma con o sin dolor en la zona afectada.

⁷ Caso que cumple los criterios clínicos y al menos un criterio de laboratorio:

- Aislamiento del virus varicela-zóster de muestra clínica (líquido vesicular) en cultivos de líneas celulares.
- Detección de ácido nucleico del VVZ en una muestra clínica (PCR).
- Detección de antígeno viral por Inmunofluorescencia directa (IFD), utilizando anticuerpos monoclonales específicos.

12.2. Anexo 2. Códigos diagnósticos de hospitalización por HZ y NPH

Códigos diagnósticos de hospitalización por herpes zóster (HZ) y por neuralgia posherpética (NPH) en CMBD y equivalencia entre la CIE9-MC y CIE10

Herpes Zóster			
CIE10-MC	CIE9-MC	Descripcion CIE10-MC	Descripcion CIE9-MC
B02.0	053.19	Encefalitis debida a herpes zóster	OTRAS COMPLICACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
B02.1	053.0	Meningitis debida a herpes zóster	HERPES ZOSTER CON MENINGITIS
B02.30	053.29	Herpes zóster ocular, no especificado	HERPES ZOSTER CON OTRAS COMPLICACIONES OFTÁLMICAS
B02.31	053.29	Conjuntivitis por herpes zóster	HERPES ZOSTER CON OTRAS COMPLICACIONES OFTÁLMICAS
B02.32	053.22	Iridociclitis por herpes zóster	IRIDOCICLITIS POR HERPES ZOSTER
B02.33	053.21	Queratitis por herpes zóster	QUERATOCONJUNTIVITIS POR HERPES ZOSTER
B02.34	053.29	Escleritis por herpes zóster	HERPES ZOSTER CON OTRAS COMPLICACIONES OFTÁLMICAS
B02.39	053.20	Otras enfermedades oculares por herpes zóster	DERMATITIS HERPES ZOSTER PARPEBRAL
B02.39	053.29	Otras enfermedades oculares por herpes zóster	HERPES ZOSTER CON OTRAS COMPLICACIONES OFTÁLMICAS
B02.7	053.8	Herpes zóster diseminado	HERPES ZOSTER CON COMPLICACIÓN NO ESPECIFICADA
B02.8	053.71	Herpes zóster con otras complicaciones	OTITIS EXTERNA POR HERPES ZOSTER
B02.8	053.79	Herpes zóster con otras complicaciones	HERPES ZOSTER CON OTRAS COMPLICACIONES ESPECIFICAS
B02.8	053.8	Herpes zóster con otras complicaciones	HERPES ZOSTER CON COMPLICACIÓN NO ESPECIFICADA
B02.9	053.9	Herpes zóster sin complicaciones	HERPES ZOSTER SIN COMPLICACION
Neuralgia Posherpética			
CIE10-MC	CIE9-MC	Descripcion CIE10-MC	Descripcion CIE9-MC
B02.22	053.12	Neuralgia del trigémino postherpética	Neuralgia del trigémino postherpética
B02.23	053.13	Polineuropatía postherpética	Polineuropatía postherpética

<https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/Comun/DefaultPublico.asp>
x¹⁶⁷

13. Bibliografía

- ¹Torres de Mier MV, Ciaravino G, Sagrado Benito MJ et al, Situación de la Varicela y del Herpes Zóster en España, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Boletín epidemiológico semanal. Vol. 22, Núm. 14, 2014, Semanas 35-36. Informe sobre la. 1998-2012. Madrid Disponible en: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/900/1088> [consultado el 18 febrero de 2020].
- ²Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines* 2015 3(4): 109-120. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26478818/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ³Salleras L, Salleras M, Soldevila N, et al. Vacunas frente al virus de la varicela zóster *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33(6): 411–423.
- ⁴United Nations. World Population Ageing. Report (2015). Disponible en: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf [consultado el 21 febrero de 2020].
- ⁵Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4:e004833. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24916088/> [consultado el 22 febrero de 2020].
- ⁶European Medicines Agency (EMA)(2006). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zostavax> [consultado el 17 septiembre de 2019]
- ⁷European Medicines Agency (EMA)(2018). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix> [consultado el 17 septiembre de 2019]
- ⁸Grupo 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, septiembre 2018. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/Vac_GruposRiesgo_todasEdades.htm [consultado el 9 marzo de 2021].
- ⁹Vallejo L, Linertová R, Sanromá E, et al. Costeefectividad de la vacunación frente a herpes zóster. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2018. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=bdd99f55-e042-11e9-abf6-eb731501abed&idCarpeta=61e907e3-d473-11e9-9a19-e5198e027117> [consultado el 21 de febrero de 2020].
- ¹⁰Oxman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. *Varicella-zoster virus: virology and clinical management.* Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000: 246–275.
- ¹¹World Health Organisation. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014;89:265-287. PMID: 24983077.
- ¹²Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H. et al. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis* 2013;13:170. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23574765/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹³Oxman MN. Herpes Zoster Pathogenesis and Cell-Mediated Immunity and Immunosenescence. *J Am Osteopath Assoc.* 2009; 109: S13-S7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19553630/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁴Cebrian-Cuenca A, Diez-Domingo J, Rodriguez M, et al. Epidemiology of Herpes Zoster Infection among Patients Treated in Primary Care Centres in the Valencian Community (Spain). *BMC Fam Pract* 2010; 11: 33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874789/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁵Gershon AA, Takahashi M, Seward J. Vacuna frente a la varicela. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Picazo JJ, eds. *Vacunas.* 1ª ed. Madrid: Acindes 2007:803-44.

-
- ¹⁶ Yawn B, Saddier P, Wollan P, et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Clin Proc.* 2007; 82: 1341-1349. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17976353/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁷ Heymann AD, Chodick G, Karpati T, et al. Diabetes as a risk factor for herpes zoster infection: results of a population-based study in Israel. *Infection* 2008; 36: 226-230. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18454342/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁸ Aldaz P, Diaz JA, Loayssa JR, et al. Incidencia de herpes zóster en pacientes diabéticos. *An Sist Sanit Navar.* 2013; 36: 57-62. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272013000100006 [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁹ Fleming DM, Cross KW, Cobb WA, et al. Gender difference in the incidence of shingles. *Epidemiol Infect.* 2004; 132:1-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14979582/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ²⁰ Opstelten W, Van Essen GA, Schellevis F, et al. Gender as independent risk factor for herpes zoster: a population based study. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 692-695. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16516488/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ²¹ Ansar A, Farshchian M, Ghasemzadeh M, et al. Association between Family History and Herpes Zoster: A Case-Control Study. *J Res Health Sci* 2014; 14(2): 111-114. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24728744/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ²² Hicks LD, Cook-Norris RH, Mendoza N, et al. Family history as a risk factor for herpes zoster: a case-control study. *Arch Dermatol* 2008; 144: 603-608. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490586/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ²³ Hernandez PO, Javed S, Mendoza N, et al. Family history and herpes zoster risk in the era of shingles vaccination. *J Clin Virol* 2011; 52: 344-348. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21924676/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ²⁴ Gatti A, Pica F, Boccia MT, et al. No evidence of family history as a risk factor for herpes zoster in patients with post-herpetic neuralgia. *J Med Virol.* 2010; 82: 1007-1011. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20419815/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ²⁵ Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 26-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14720565/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ²⁶ Plachouri KM, Gkentzi D, Varvarigou A. Herpes zoster onset 9 years after first varicella zoster vaccination in a 11 year old child –a case report. *Curr Pediatr Rev* 2019; 15: 265-267. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887925/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ²⁷ Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med.* 1965; 58: 9-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1898279/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ²⁸ Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2266-2267. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15930416/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ²⁹ Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, et al. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine.* 2002; 20: 2500-2507. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12057605/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ³⁰ Yih WK, Brooks DR, Lett SM, et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health.* 2005; 5: 68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15960856/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ³¹ Carville KS, Riddell MA, Kelly HA. A decline in varicella but an uncertain impact on zoster following varicella vaccination in Victoria, Australia. *Vaccine.* 2010; 28: 2532-2538. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20117265/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ³² Didierlaurent A, Laupèze B, Di Pasquale A, et al. Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16: 55-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27448771/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ³³ Fochesato M, Dendouga N & Boxus M (2016). Comparative preclinical evaluation of AS01 versus other Adjuvant Systems in a candidate herpes zoster glycoprotein E subunit vaccine, *Hum Vaccin Immunother*
-

- 2016; 12: 2092-2095. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26933767/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ³⁴ Laupèze B, Hervé C, Di Pasquale A, et al. Adjuvant Systems for vaccines: 13 years of post-licensure experience in diverse populations have progressed the way adjuvanted vaccine safety is investigated and understood. *Vaccine* 2019; 37: 5670-5680. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420171/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ³⁵ Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. AETSA 2007/2-6. Vacuna para la prevención de herpes zóster y neuralgia postherpética en adultos Informe de síntesis de tecnología emergente. Disponible en: https://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_2007-02-6_Vacuna_Zoster.pdf [consultado el 22 febrero de 2021].
- ³⁶ Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352:2271-2284. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15930418/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ³⁷ European Agency of Medicines (EMA). Scientific discussion 2007.Procedure No. EMEA/H/C/000674/II/0003 Disponible en : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/zostavax-h-c-674-ii-0003-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf [consultado el 31 de octubre de 2020]
- ³⁸ Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 900–909. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25416754/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ³⁹ Izurieta H S, Wernecke M, Kelman J. Effectiveness and Duration of Protection Provided by the Live-attenuated Herpes Zoster Vaccine in the Medicare Population Ages 65 Years and Older. *Clin Infect Dis* 2017; 64:785-793. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28362955/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁴⁰ Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, et al. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged ≥ 60 years. *J Infect Dis* 2016; 213: 1872–1875. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908728/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁴¹ Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, et al. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Med* 2013; 10: e1001420. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23585738/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁴² McDonald BM, Dover DC, Simmonds KA, et al. The effectiveness of shingles vaccine among Albertans aged 50 years or older: A retrospective cohort study. *Vaccine* 2017; 35: 6984-6989. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128385/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁴³ Baxter R, Bartlett J, Fireman B, et al. Long-Term Effectiveness of the Live Zoster Vaccine in Preventing Shingles: A Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2018; 187 :161-169. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29309521/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁴⁴ Klein N, Bartlett J, Fireman B, et al. Long-term effectiveness of zoster vaccine live for postherpetic neuralgia prevention. *Vaccine* 2019; 37: 5422–5427. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301920/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁴⁵ Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, et al. Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study. *Lancet Public Health* 2018; 3: e82-e90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29276017/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁴⁶ Walker JL, Andrews NJ, Amirthalingam G, et al. Effectiveness of herpes zoster vaccination in an older United Kingdom population. *Vaccine* 2018; 36: 2371-2377. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29555217/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁴⁷ Willer DO, Oostvogels L, Cunningham AL, et al. ZOE 50/70 study groups. Efficacy of the adjuvanted recombinant zoster vaccine (HZ/su) by sex, geographic region, and geographic ancestry/ethnicity: A post-hoc analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials. *Vaccine* 2019; 37: 6262-6267. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31537443/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁴⁸ Chlibek R, Pauksens K, Rombo L, et al. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine* 2016; 34: 863-868. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26432913/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁴⁹ Hastie A, Catteau G, Enemu A, 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* 2020; jiaa300, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa300>

- ⁵⁰ Schwarz TF, Volpe S, Catteau G, et al. Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 1-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461919/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁵¹ Sun Y, Kim E, Kong CL, et al. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine in adults aged 50 and older in the United States: a claims-based cohort study. *Clinical Infectious Diseases* 2021; ciab121, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab121>
- ⁵² Izurieta HS, Wu X, Forshee R, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) real-world effectiveness in the first two years post-licensure. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; ciab125, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab125>
- ⁵³ Bastidas A, De La Serna J, El Idrissi M et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322:123-133. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31287523/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁵⁴ Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, 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. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 988-1000. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399377/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁵⁵ Levin MJ, Kroehl ME, Johnson MJ, et al. Th1 memory differentiates recombinant from live herpes zoster vaccines. *J Clin Invest* 2018; 128: 4429-4440. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30024861/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁵⁶ Levin MJ, Weinberg A. Immune responses to zoster vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15: 772-777. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6605864/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁵⁷ Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, et al. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis*. 2012; 206: 1280-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22872734/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁵⁸ McGirr A, Widenmaier R, Curran D, et al. The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: A network meta-analysis. *Vaccine* 2019; 37: 2896-2909. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982636/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁵⁹ Centers for Disease Control and Prevention. "Recommendations for the Use of Herpes Zoster Vaccines" Clinician Outreach and Communication Activity (COCA) Webinar May 10, 2018 Presentation by Doolin. K. Disponible en: https://emergency.cdc.gov/coca/ppt/2018/slides_051018_herpes_zoster_vaccines.pdf [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁶⁰ Kerzner B, Murray AV, Cheng E, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J. Am. Geriatr. Soc* 2007; 55: 1499-1507. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17908055/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁶¹ MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M, et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥60 years old. *Hum Vaccin*. 2010; 6: 894-902. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20980796/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁶² Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Centers for Disease control and Prevention. Prevention of herpes zoster: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008; 57: 1-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18528318/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁶³ Government of Canada. Herpes zoster (shingles) vaccine: Canadian Immunization Guide. Disponible en: [https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-\(shingles\)-vaccine.html#a9](https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-(shingles)-vaccine.html#a9) [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁶⁴ Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, et al. Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine Coadministered with Seasonal Influenza Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *J Infect Dis*. 2017; 216: 1352-1361. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029224/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁶⁵ Maréchal C, Lal H, Poder A, 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: 4278-4286. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29903674/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁶⁶ Strezova A, Lal H, Enweonye I, 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: 5877-5885. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443993/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁶⁷ Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 922-928. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291101/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁶⁸ Simberkoff M; Arbeit RD, Johnson GR, et al. Safety of Herpes Zoster Vaccine in the Shingles Prevention Study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 545-554. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20439572/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁶⁹ Murray A, Reisinger KS, Kerzner B, et al. Safety and tolerability of zoster vaccine in adults ≥ 60 years old. *Hum Vaccin*. 2011; 7: 1130-1136. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22048110/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁷⁰ Baxter R, Tran TN, Hansen J, et al. Safety of Zostavax—A cohort study in a managed care organization. *Vaccine* 2012; 30: 6636-6641. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22963800/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁷¹ Tseng HF, Liu A, Sy L, et al. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. *J Intern Med*. 2012; 271: 510-520. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22026504/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁷² Willis ED, Woodward M, Brown E, et al. Herpes zoster vaccine live: A 10 year review of post-marketing safety experience. *Vaccine* 2017; 35: 7231-7239. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5739308/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁷³ Woodward M, Marko A, Galea S, et al. Varicella Virus Vaccine Live: A 22-Year Review of Postmarketing Safety Data. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6: ofz295. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31392326/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁷⁴ Macaladad N, Marcano T, Guzman M, et al. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-zoster virus seronegative and low-seropositive healthy adults. *Vaccine* 2007; 15: 2139-2144. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17250932/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁷⁵ Hata A, Inoue F, Hamamoto Y et al. Efficacy and safety of live varicella zoster vaccine in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetic Medicine*. 2016; 33: 1094-1101. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dme.13038> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁷⁶ Tseng HF, Luo Y, Shi J, et al. Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine in Patients 60 years and older with end-stage renal disease. *Clin Infect Dis*. 2016b; 62: 462-467. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/26671505> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁷⁷ Ohfuji S, Ito K, Inoue M, et al. Safety of live attenuated varicella-zoster vaccine in patients with underlying illnesses compared with healthy adults: a prospective cohort study *BMC Infect Dis* 2019; 19:95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691396/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁷⁸ Centers for Disease Control and Prevention Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): Recombinant Zoster Vaccine (RZV) and Herpes Zoster Live-Attenuated Vaccine (ZVL). Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/herpes-zoster.html> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁷⁹ Hesse EM, Shimabukuro TT, Su JR, et al. Postlicensure Safety Surveillance of Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) - United States, October 2017-June 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68: 91-94. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6804a4.htm> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁸⁰ Tavares-Da-Silva F, Miranda Co M, Dessart C et al. Review of the initial post-marketing safety surveillance for the recombinant zoster vaccine. *Vaccine* 2020; 38: 3489-3500. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31818534/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁸¹ Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2014; 124: 2921-2929. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25237196/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁸² Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, et al. Zoster-015 HZ/su Study Group. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized,

-
- placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015; 211: 1279-1287. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25371534/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁸³ Gruppung K, Campora L, Douha M, et al. Immunogenicity and Safety of the HZ/su Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults Previously Vaccinated with a Live Attenuated Herpes Zoster Vaccine. *J Infect Dis* 2017; 216: 1343-1351. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029122/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁸⁴ Curran D, Kim JH, Matthews S, et al. Zoster-064 Study Group. Recombinant Zoster Vaccine Is Efficacious and Safe in Frail Individuals. *J Am Geriatr Soc.* 2020;16. Disponible en: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.16917> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁸⁵ CDC. Zoster vaccine. ACIP Presentation Slides: February 24-25, 2021 Meeting. Disponibles en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-2-24-25.html> [consultado 9 marzo 2021].
- ⁸⁶ Mills R, Tying SK, Levin MJ, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine* 2010; 28: 4204-4209. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20416263/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁸⁷ Godeaux O, Kovac M, Shu D, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥ 50 years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13: 1051-1058. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068212/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁸⁸ Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, et al. 2015 Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005–2009. *J Infect* 70:178–186. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25230396/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁸⁹ Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, et al. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: A cohort study. *Neurology.* 2016; 87: :94-102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287218/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁹⁰ European Medicines Agency (EMA) (2007). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000674/WC500053460.pdf [consultado el 17 noviembre de 2019]
- ⁹¹ Oostvogels L, Heineman TC, Johnson RW, et al. Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. *Hum Vaccin Immunother.* 2019; 15:2865–2872. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31216205/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁹² European Medicines Agency (EMA) (2018). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/shingrix-epar-public-assessment-report_en.pdf [consultado el 17 noviembre de 2019]
- ⁹³ European Medicines Agency (EMA) (2013). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zostavax-h-c-674-a20-0052-epar-assessment-report-article-20_en.pdf [consultado el 17 noviembre de 2019]
- ⁹⁴ European Medicines Agency (EMA) (2019). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/zostavax-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [consultado el 17 noviembre de 2019]
- ⁹⁵ Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016; 375: 1019-1032. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1603800> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁹⁶ Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 2087–2096. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1501184> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁹⁷ Dooling KL, Guo A, Patel M et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines *MMWR* 2018; 67:103-108. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6703a5.htm> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ⁹⁸ Warrington R, Ismail S. Summary of the NACI Update on Herpes Zoster Vaccines. *Can Commun Dis Rep* 2018; 44: 220-225. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31015813/> [consultado el 22 febrero de 2021].
-

-
- ⁹⁹ Vink P. Immunogenicity and Safety of a Candidate Subunit Adjuvanted Herpes Zoster Vaccine in Adults with Solid Tumors Vaccinated Before or During Immunosuppressive Chemotherapy Treatment: A Phase II/III, Randomized Clinical Trial. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: S417–S418. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5630987/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁰⁰ Vink P, Mingorance ID, Alonso CM, 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 15; 125: 1301–1312. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707761/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁰¹ Vink P, Torrell JMR, Fructuoso AS et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020; 70: 181–190. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30843046/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁰² Curran D, Matthews S, Rowley SD, et al. Recombinant Zoster Vaccine Significantly Reduces the Impact on Quality of Life Caused by Herpes Zoster in Adult Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Randomized Placebo-Controlled Trial (ZOE-HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25: 2474–2481. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31394276/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁰³ Siedler A, Koch J, Garbe E. Background paper to the decision to recommend the vaccination with the inactivated herpes zoster subunit vaccine Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00103-019-02882-5.pdf> [consultado el 27 de septiembre de 2019].
- ¹⁰⁴ 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. Disponible en: https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/VacGruposRiesgo_todasEdades.htm [consultado el 20 de mayo de 2020].
- ¹⁰⁵ Ministerio de Sanidad. Estrategia Nacional de Trasplante Hematopoyético 2020-2025 Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Documents/ESTRATEGIA%20NACIONAL%20DE%20TPH%202020-%202025.pdf> [consultado el 20 de mayo de 2020].
- ¹⁰⁶ Sahoo F, Hill JA, Xie H, et al. Herpes Zoster in Autologous Hematopoietic Cell Transplant Recipients in the Era of Acyclovir or Valacyclovir Prophylaxis and Novel Treatment and Maintenance Therapies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23: 505–511. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28039754/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁰⁷ Ministerio de Sanidad. Nota de prensa. La Organización Nacional de Trasplantes presenta su balance de actividad en 2019. Disponible en: <https://www.mschs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4765> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁰⁸ Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transpl* 2013; 13(suppl 4): 311–317. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465023/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁰⁹ González COS, González JCN. P127-Inhibidores de la JACK Quinasa e infección por virus varicela zoster en pacientes con artritis reumatoide. Revisión Sistemática de la Literatura. *Reumatol Clin*. 2020;16(Espec Cong):170. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/en-congresos-xlvi-congreso-nacional-sociedad-espanola-111-sesion-posteres-6095-inhibidores-jak-quinasa-e-infeccion-72471-pdf> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹¹⁰ Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research. *RMD Open* 2020; 6: e001374. Disponible en: <https://rmdopen.bmj.com/content/6/3/e001374> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹¹¹ Colombel JF. Herpes Zoster in Patients Receiving JAK Inhibitors for Ulcerative Colitis: Mechanism, Epidemiology, Management, and Prevention. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24: 2173-2182. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788127/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹¹² Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021. ISBN: 978-84-09-27704-09. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf [consultado el 22 febrero de 2021].
-

-
- ¹¹³ Rogers JE, Cumpston A, Newton M, et al. Onset and complications of varicella zoster reactivation in the autologous hematopoietic cell transplant population. *Transpl Infect Dis* 2011 13:480–484. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615848/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹¹⁴ Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992;166:1153–1156. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1308664/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹¹⁵ European Centre for Disease Prevention and Control: Disponible en: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹¹⁶ World Health Organization. Immunization schedule for 1 vaccine (Zoster). For no specific country and for 1 region (EUR). Disponible en: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/diseases?dc%5Bt%5D=d&dc%5Bgivenfrom%5D=0&dc%5Bgivenfrom%5D=23741&dc%5Bregion%5D=EURO&dc%5Bdisease%5D=Herpes+zoster&commit=Ok+with+the+selection [consultado el 27 de septiembre de 2019].
- ¹¹⁷ Sheikh S, Biundo E, Courcier S, et al. A report on the status of vaccination in Europe. *Vaccine* 2018; 36: 4979–4992. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037416/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹¹⁸ Chlibeka R, Ancab I, Andrec F, et al. Adult vaccination in 11 Central European countries. Calendars are not just for children. *Vaccine* 2012; 30: 1529–1540. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22226858/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹¹⁹ Esposito S, Franco E, Gavazzi G, et al. The public health value of vaccination for seniors in Europe. *Vaccine*. 2018; 36: 2523–2528. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29615269/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹²⁰ National Immunization Technical Advisory Groups. Disponible en: <http://www.nitag-resource.org/> [consultado el 18 febrero de 2020].
- ¹²¹ Canadian Immunization Guide for health professionals. Herpes Zoster (Shingles) Vaccine: Disponible en: [https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-\(shingles\)-vaccine.html](https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-(shingles)-vaccine.html). [consultado el 27 de septiembre de 2019].
- ¹²² Australian Technical Advisory Group on Immunisation. The Australian Immunisation Handbook. 10th ed. Disponible en: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/zoster-herpes-zoster> [consultado el 27 de septiembre de 2019].
- ¹²³ Ministry of Health (New Zealand). Immunisation Handbook 2017 (2nd edition) – March 2018. Disponible en: <https://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2017> [consultado el 21 de febrero de 2019].
- ¹²⁴ Ministry of Health Israel. Vaccines recommendations for adults 2014. Disponible en: <https://www.health.gov.il/English/Topics/Vaccination/Pages/default.aspx> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹²⁵ Public Health Services (Austria. City of Vienna). Routine immunisation schedule for youths and adult. Disponible en: <https://www.wien.gv.at/english/health/vaccination/plan/adults.html> [consultado el 18 febrero de 2020].
- ¹²⁶ Austria Federal Ministry of Social Affairs. Vaccination plan Austria. 2020. Disponible en: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹²⁷ ECDC 2020, Herpes Zoster: Recommended vaccinations Disponible en: Vaccine Scheduler ECDC- <https://vaccineschedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=51&SelectedCountryIdByDisease=-1> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹²⁸ Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre l’herpès zoster Virus (zona). Disponible en: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/9209_css_avis_zon_aa5_pdt.pdf. [consultado el 18 febrero de 2020].
- ¹²⁹ Superior Health Council of Belgium 2019. Disponible en: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20191014_shc_91_58_ic_and_vaccination_vweb.pdf [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹³⁰ Ministerio de Sanidad República Checa. Disponible en: <http://www.mzcr.cz/Verejne/>. [consultado el 18 febrero de 2020].
-

¹³¹ Santé Publique Francia. Disponible en: <https://vaccination-info-service.fr/La-vaccination-au-cours-de-la->

-
- [vie/Seniors-a-partir-de-65-ans](#) [consultado el 18 febrero de 2020].
- ¹³² Calendario de vacunación en Alemania. German Standing Committee on Vaccination (STIKO). Disponible en: <https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.pdf?blob=publicationFile> [consultado el 18 febrero de 2020].
- ¹³³ Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute (RKI) Epidemiological bulletin No. 50. 2018. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/50_18.pdf?blob=publicationFile.
- ¹³⁴ Ministerio de Sanidad de Grecia. Disponible en: <https://www.moh.gov.gr/> [consultado el 18 febrero de 2020].
- ¹³⁵ Ministry of Health Greece 2018. Disponible en: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/metadotika-kai-mh-metadotika-noshmata/ethnika-programmata-emboliasmwn/5776-ethniko-programma-emboliasmwn-enhlikwn-2018-2019?fdl=13913> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹³⁶ Il calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Disponible en: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4829_listaFile_itemName_0_file.pdf [consultado el 18 febrero de 2020].
- ¹³⁷ Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale, enero 2017. Disponible en: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹³⁸ Ministerio de Sanidad. Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/Calendario_Todalavida.htm [consultado el 18 febrero de 2020].
- ¹³⁹ Consejería de Sanidad, DGSP, Castilla y León. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/vacunacion-personas-pertenecientes-grupos-riesgo/vacunacion-frente-herpes-zoster> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁴⁰ Calendario de Vacunación de La Rioja. Disponible en: <http://www.riojasalud.es/ciudadanos/catalogo-multimedia/vacunaciones> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁴¹ Recomendaciones para el calendario vacunal del adulto, Melilla. Disponible en: <https://sanidadmelilla.es/vacunaciones/vacunacion-en-adultos/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁴² Vaccination against Shingles. Information for healthcare professionals. Public Health of England. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/696498/Shingles_information_for_healthcare_professionals.pdf [consultado el 18 febrero de 2020].
- ¹⁴³ Reino Unido: Recomendaciones del JCVI: RZV: Routine vaccination for individuals 60 years of age and older; for at-risk individuals 50 years of age and older PHE 2018 Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/758888/hpr4218_shngls_vc.pdf [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁴⁴ Suiza. Disponible en: <https://www.infovac.ch/docs/public/fs/it/calendario-vaccinale-svizzero-2019---tabella-sinottica.pdf> [consultado el 18 febrero de 2020].
- ¹⁴⁵ Plan de vacunación Suiza 2020. Disponible en: <https://www.infovac.ch/docs/public/-main/plan-de-vaccination-suisse-2020.pdf> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁴⁶ Vacunación pacientes de riesgo Suiza 2020. Disponible en: <https://www.infovac.ch/docs/public/fs/fiche-pour-les-patients-a-risques-2020.pdf> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁴⁷ Recomanacions per a la vacunació de l'adult Ministerio de Sanidad de Andorra. Disponible en: <https://saas.ad/images/PDFS/Recomanacionsperalavacunaciodeladult.pdf> [consultado el 21 de febrero de 2020].
- ¹⁴⁸ REPUBBLICA DI SAN MARINO DECRETO DELEGATO. Decreto delegato 12 settembre 2019 n.139 Noi Capitani Reggenti la Serenissima Repubblica di San Marino. Disponible en: <https://www.consigliograndeegenerale.sm/on-line/home/streaming-video-consiglio/scheda17164706.html>
- ¹⁴⁹ San Marino. Campagna vaccinale 2019. Disponible en: <http://www.iss.sm/on-line/home/articolo49013198.html> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁵⁰ Suecia: Folkhälsomyndigheten Agencia de Salud Pública 2019 Shingles Vaccination. Disponible en: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-a-o/baltros/> [consultado el 22 febrero de 2021].
-

-
- ¹⁵¹ Netherlands Health Council. Vaccination against shingles. July 2019. Disponible en: <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/07/15/vaccination-of-older-people-against-shingles> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁵² Irland Health Service Executive (HSE). National Immunisation Advisory Committee (NIAC). Varicella Zoster. Disponible en: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/chapter23.pdf> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁵³ Irland Health Service Executive (HSE). Immunisation of Immunocompromised Persons. National Immunisation Advisory Committee (NIAC). Disponible en: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/chapter3.pdf> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁵⁴ Valente N, Lupi S, Stefanati A, et al. Evaluation of the acceptability of a vaccine against herpes zoster in the over 50 years old: an Italian observational study. *BMJ Open* 6:e11539.
- ¹⁵⁵ Del Signore C, Hemmendinger A, Khanafer, et al Acceptability and perception of the herpes zoster vaccine in the 65 and over population: A French observational study. *Vaccine*. 2020; 38:5891-5895.
- ¹⁵⁶ Ruiz J, Villegas R. Vacuna para la prevención de herpes zóster y Neuralgia postherpética. Ministeriod de Sanidad y Política Social. Disponible en: https://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_2007-02-6_Vacuna_Zóster.pdf [consultado el 27 de septiembre de 2019].
- ¹⁵⁷ Lopez-Belmonte JL, Cisterna R, Gil de Miguel A, et al. The use of Zostavax in Spain: the economic case for vaccination of individuals aged 50 years and older. *J Med Econ* 2016; 19: 576-586. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696998.2016.1146726> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁵⁸ Chiyaka ET, Nghiem VT, Zhang L, et al. Cost-Effectiveness of Herpes Zoster Vaccination: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2019; 37: 169-200. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367401/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁵⁹ Tricco A, Zarin W, Cardoso R, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis *BMJ* 2018; 363: k4029. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361202/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁶⁰ Drolet M, Zhou Z, Sauvageau C, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in Canada: a modelling study. *CMAJ* 2019; 191: E932-E939. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31451524/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁶¹ Boer PT, Lier A, Melker H et al. Cost-effectiveness of vaccination of immunocompetent older adults against herpes zoster in the Netherlands: a comparison between the adjuvanted subunit and live-attenuated vaccines. *BMC Medicine* 2018; 16: 228. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30518427/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁶² Volpi A, Boccalini S, Dari S, et al. The potential public health impact of Herpes Zoster vaccination in the 65 years of age cohort in Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7062451/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁶³ Oorschot D, Hunjan M, Bracke B, et al. Public health impact model estimating the impact of introducing an adjuvanted recombinant zoster vaccine into the UK universal mass vaccination programme. *BMJ Open* 2019; 9: e025553. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/5/e025553> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁶⁴ McGirr A, Van Oorschot D, Widenmaier R, et al. Public Health Impact and Cost-Effectiveness of Non-live Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Canadian Adults. *Appl Health Econ Health Policy* 2019 Oct; 17: 723-732. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250218/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁶⁵ Shiragami M, Mizukami A, Kaise T, et al. Cost-Effectiveness of the Adjuvant Recombinant Zoster Vaccine in Japanese Adults Aged 65 Years and Older. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2019; 9: 281-297. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929219/> [consultado el 22 febrero de 2021].
- ¹⁶⁶ Curran D, Patterson BJ, Van Oorschot D, et al. Cost-effectiveness of an adjuvanted recombinant zoster vaccine in older adults in the United States who have been previously vaccinated with zoster vaccine live. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15:765-771. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6605828/> [consultado el 22 febrero de 2021].
-