

Vacuna de Varicela y Riesgo de Herpes Zoster

31/08/2006

Respuesta del Experto a ...

Vacuna de Varicela y Riesgo de Herpes Zoster

Pregunta

La vacuna de la varicela ¿se relaciona con una mayor prevalencia del Zoster posterior?.

Pedro del Río Pérez

Centro de trabajo: Oficina de Farmacia

Responde el Dr. Javier Arístegui (19 de mayo de 2004)

El descenso de la respuesta inmune celular al virus varicela-zoster (VVZ), tal como ocurre por ejemplo en las personas adultas de mayor edad, está correlacionado con un incremento del riesgo de reactivación del VVZ que, tras la primoinfección, se encuentra latente a nivel de los ganglios dorsales de la médula espinal. La manifestación clínica de esta reactivación es la aparición del herpes zoster, ocurriendo con más frecuencia en personas mayores de 60 años (2,5-7 casos / 1.000 personas) y en pacientes inmunodeprimidos. Hasta el 15% de las personas de más de 80 años han padecido un episodio de zoster (Hope-Simpson RE, 1965).

En **pacientes sanos inmunocompetentes vacunados** con la vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela, la incidencia de herpes zoster es inferior que la observada tras la infección natural por el virus salvaje VVZ. En estudios post-comercialización el riesgo de zoster en niños sanos vacunados varía del 9,5-18/100.000 personas/año de seguimiento (MMWR, 1996. Black S, 1999. Goldman GS, 2003) y del 2,6-22/100.000

dosis de vacuna administradas (MMWR 1999. Goldman GS, 2003), mientras que tras la infección natural el riesgo de zoster en niños sanos es del 77/100.000 personas/año (MMWR, 1996), del 307/100.000 personas/año en menores de 10 años (Goldman GS, 2003), del 138/100.000 personas/año en adolescentes de 10-19 años (Goldman GS, 2003), del 68/100.000 personas/año en menores de 20 años (Guess HA, 1985), y del 215/100.000 personas/año en cualquier edad considerada (Donahue JG, 1995). En adultos sanos vacunados contra la varicela, se ha comunicado un solo caso de herpes zoster de una serie de 268 adultos vacunados, lo que representa una tasa de 12,8/100.000 personas/año (Hammerschlag MR, 1989), tasa muy inferior a la observada en adultos sanos no vacunados.

En los **pacientes inmunodeprimidos vacunados** contra la varicela, la incidencia de herpes zoster es igualmente inferior a la observada tras la infección natural por el virus salvaje. El riesgo de herpes zoster en niños leucémicos vacunados varía del 0-6% mientras que en los no vacunados es del 16-21% (Kamiya H, 1984. Brunell PA, 1986. Lawrence R, 1988. Takahashi M, 1990. Hardy I, 1991). En pacientes trasplantados renales el riesgo de herpes zoster en vacunados es del 7% *versus* el 13% en los no vacunados (Broyer M, 1997). En pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas el riesgo de herpes zoster en vacunados fue del 13% *versus* el 33% en los no vacunados (Hata A, 2002).

Las razones que se suponen para justificar una menor incidencia de herpes zoster en los vacunados cuando se compara con la incidencia de zoster tras la infección natural son: 1) El virus vacunal es un virus vivo atenuado por lo que su expresividad clínica (patogenicidad) es menor que la del virus salvaje, 2) el virus vacunal normalmente no produce exantema vesicular en los sujetos vacunados, y por consiguiente la ruta de emigración viral desde la vesícula al ganglio dorsal espinal en donde se acantona (transmisión por nervios periféricos) no se produce; al contrario de lo que ocurre en

la infección natural por el virus salvaje VVZ, en la que esta vía de emigración viral es la más importante. Desde el punto de vista clínico, esto es lo que se observa en niños leucémicos vacunados en los que el desarrollo posterior de zoster es seis veces mayor en los que presentaron exantema post-vacunal que en los leucémicos vacunados que no presentaron exantema post-vacuna 3) el virus vacunal normalmente no produce viremia, a diferencia del virus salvaje VVZ, luego la ruta hematógica de transmisión al ganglio tampoco se produce. Todo ello justifica que la capacidad de reactivación del virus vacunal de la varicela sea cualitativa y cuantitativamente menor que la del virus salvaje y subsecuentemente la incidencia de zoster en vacunados sea inferior a la observada tras la infección natural.

Otro aspecto diferente y de gran interés en el momento actual es la evidencia de datos clínicos-epidemiológicos que muestran que el estímulo repetitivo de la inmunidad celular en personas expuestas al virus salvaje VVZ reduce el riesgo de herpes zoster en la edad adulta, habiéndose observado que los adultos que han tenido contacto con niños afectados de varicela presentan una mayor protección contra el padecimiento de zoster (Thomas SL, 2002), lo cual sugiere que en las personas infectadas por el virus salvaje VVZ, la exposición mantenida a este virus puede reforzar la inmunidad específica (refuerzo externo), lo cual reduciría el riesgo de reactivación (zoster) en la edad adulta.

En EE.UU., estudios epidemiológicos llevados a cabo en California, Texas y Filadelfia en poblaciones con una cobertura vacunal moderada contra la varicela, han observado un descenso importante en la incidencia de la enfermedad y no han detectado hasta el momento un incremento de la incidencia de zoster en el adulto (Seward JF, 2002. Goldman GS, 2003). En el año 2002, Brisson M. et al. utilizando un modelo matemático teorizan la hipótesis de que la introducción de un programa universal de vacunación contra la varicela en la infancia

daría lugar a una reducción de la circulación del virus salvaje en la comunidad y el efecto de refuerzo externo inmunitario decaería y como consecuencia de ello se observaría un incremento del número de casos de zoster en la edad adulta en aquellas personas infectadas por el VVZ en la infancia y no vacunadas. El modelo de Brisson no incluye la posibilidad de inmunizar a los adultos para incrementar la inmunidad contra el herpes zoster, como ya viene siendo investigado por algunos grupos de trabajo (Levin MJ, 1992. Berger R, 1998. Takahashi M, 2003).

En la actualidad, puede ser demasiado pronto para detectar un aumento en la incidencia de zoster en las comunidades que vacunan y por consiguiente es necesario continuar con la vigilancia epidemiológica para detectar si este riesgo se materializa (Takahashi M, 2004). Si esto ocurriría, la mejor intervención sería vacunar también a los adultos y no dejar de vacunar a los niños. Por lo tanto, con los datos disponibles en el momento actual, el riesgo teórico de que por la vacunación universal la incidencia de zoster aumente en la población adulta no es una razón suficiente para no llevar a cabo una vacunación universal en la infancia. Además, la vacunación en sí misma tiene la ventaja añadida de reducir el riesgo de zoster en el receptor de la vacuna, como ya ha sido comentado anteriormente.

Bibliografía de consulta

Black S, Shinefield H, Ray P, et al- Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1041-1046.

Berger R, Trannoy E, Holländer G, Bailleux F, Rudin CH, Creusvaux H. A dose-response study of a live attenuated varicella-zoster virus (Oka strain) vaccine administered to adults 55 years of age and older. *J Infect Dis* 1998; 178: S99-

Breuer J. Vaccination to prevent varicella and shingles. *J Clin Pathol* 2001; 54 : 743-747

Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Miller E. Varicella vaccine and shingles. *JAMA* 2002; 287: 2211-2212

Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002; 20: 2500-2507

Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. *Pediatrics* 1997; 99: 35-39

Brunell PA , Taylor-Wiedeman J, Geiser CF, Frierson L, Lydick E. Risk of herpes zoster in children with leukemia: varicella vaccine compared with history of chickenpox. *Pediatrics* 1986; 77: 53-56

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45 (RR-11): 1-36

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48 (RR-6): 1-5

Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1605-1609

Goldman GS. Varicella susceptibility and incidence of herpes zoster among children and adolescents in a community under active surveillance. *Vaccine* 2003; 21: 4238-4242

Goldman GS. Incidence of herpes zoster among children and adolescents in a community with moderate varicella vaccination coverage. *Vaccine* 2003; 21: 4243-4249

Guess HA, Broughton DD, Melton LJ III, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics* 1985; 76: 512–517

Hammerschlag MR, Gershon A, Steinberg S, et al. Herpes zoster in an adult recipient of live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1989; 16: 535-537

Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P, and The Varicella Vaccine Collaborative Study Group. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *N Engl J Med* 1991; 325: 1545-1550

Hata A, Asanuma H, Rinki M, Sharp M, Wong RM, Blume K, Arvin AM. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants *N Engl J Med* 2002; 347: 26-34

Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Lond* 1965; 58: 9–20

Kamiya H, Kato T, Isaji M, Torigoe S, Oitani K, Ito M, et al. Immunization of acute leukemic children with a live varicella vaccine (Oka strain). *Biken J.* 1984; 27: 99-102

Lawrence R, Gershon AA, Holzman R, Steinberg SP. The risk of zoster after varicella vaccination in children with leukaemia. *N Engl J Med* 1988; 318: 543-548

Levin MJ, Murray M, Rotbart HA, et al. Immune response of elderly individuals to a live attenuated varicella vaccine. *J infect Dis* 1992; 166: 253-259

National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS). Update on varicella. *CDCR* 2004; 30: 1-26

Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella disease after introduction of varicella

vaccine in the United States, 1995-2000. JAMA 2002; 287: 606-611

Takahashi M , Okada S, Miyagawa H, Amo K, Yoshikawa K, Asada H, et al. Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay. Vaccine 2003; 21: 3845-3853

Takahashi M. Effectiveness of live varicella vaccine. Expert Opin Biol Ther 2004; 4: 199-216

Thomas SL, Wheeler JG, Hall A. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. Lancet 2002; 360: 678-682

Tsolia M, Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L, the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. J Pediatr 1990; 116: 185-189.