

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

VOL. 352 NO. 22

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 2, 2005

WWW.NEJM.ORG



2261 THIS WEEK IN THE JOURNAL

**PERSPECTIVE**

- 2263 Americans as Survivors R.J. Lifton  
2266 Aging, Immunity, and the Varicella-Zoster Virus  
A. Arvin  
2268 Type II Collagen and Avascular Necrosis  
of the Femoral Head D.J. Prockop

**ORIGINAL ARTICLES**

- 2271 Vacuna para la prevención del herpes zóster y  
la neuralgia posherpética en los ancianos  
M.N. Oxman and Others  
2285 Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional  
Regulation and Warfarin Dose  
M.J. Rieder and Others  
2294 Type II Collagen Gene Variants and Inherited  
Osteonecrosis of the Femoral Head  
Y.-F. Liu and Others  
2302 Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer  
M. Martin and Others

**CLINICAL PRACTICE**

- 2314 Atopic Dermatitis  
H.C. Williams

**REVIEW ARTICLE**

- 2325 Medical Progress: Brucellosis  
G. Pappas and Others

**IMAGES IN CLINICAL MEDICINE**

- 2337 A Medical Mystery — Bradycardia  
R. Rosenberg

**CLINICAL PROBLEM-SOLVING**

- 2338 Don't Know Much about History  
S. Dames and Others

**EDITORIALS**

- 2344 Varicella-Zoster Virus Vaccine —  
Grown-ups Need It, Too  
D.H. Gildea  
2346 TAC — A New Standard in Adjuvant Therapy  
for Breast Cancer?  
E.A. Perez

**CORRESPONDENCE**

- 2349 Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism  
Treatment of Brain Tumors  
Euthanasia in Severely Ill Newborns  
Medical Mystery — The Answer  
Transmission of Amyloidosis by Liver Transplantation  
Correction of Factor XI Deficiency by Liver  
Transplantation

2359 **BOOK REVIEWS**

2362 **CORRECTIONS**

2363 **NOTICES**

2365 **CONTINUING MEDICAL EDUCATION**

Las separatas de NEJM no pretenden ser la única fuente de información clínica sobre este tema. Se aconseja a los lectores que busquen el sitio Web de NEJM en [www.nejm.org](http://www.nejm.org) y otras fuentes médicas para obtener la información clínica actual sobre este tema.

# Vacuna para la prevención del herpes zóster y la neuralgia posherpética en los ancianos

M. N. Oxman, M.D., M. J. Levin, M.D., G. R. Johnson, M.S., K. E. Schmader, M.D., S. E. Straus, M.D., L. D. Gelb, M.D., R. D. Arbeit, M.D., M. S. Simberkoff, M.D., A. A. Gershon, M.D., L. E. Davis, M.D., A. Weinberg, M.D., K. D. Boardman, R.Ph., H. M. Williams, R.N., M.S.N., J. Hongyuan Zhang, Ph.D., P. N. Peduzzi, Ph.D., C. E. Beisel, Ph.D., V. A. Morrison, M.D., J. C. Guatelli, M.D., P. A. Brooks, M.D., C. A. Kauffman, M.D., C. T. Pachucki, M.D., K. M. Neuzil, M.D., M.P.H., R. F. Betts, M.D., P. F. Wright, M.D., M. R. Griffin, M.D., M.P.H., P. Brunell, M.D., N. E. Soto, M.D., A. R. Marques, M.D., S. K. Keay, M.D., Ph.D., R. P. Goodman, M.D., D. J. Cotton, M.D., M.P.H., J. W. Gnann, Jr., M.D., J. Loutit, M.D., M. Holodniy, M.D., W. A. Keitel, M.D., G. E. Crawford, M.D., S.-S. Yeh, M.D., Ph.D., Z. Lobo, M.D., J. F. Toney, M.D., R. N. Greenberg, M.D., P. M. Keller, Ph.D., R. Harbecke, Ph.D., A. R. Hayward, M.D., Ph.D., M. R. Irwin, M.D., T. C. Kyriakides, Ph.D., C. Y. Chan, M.D., I. S. F. Chan, Ph.D., W. W. B. Wang, Ph.D., P. W. Annunziato, M.D. y J. L. Silber, M.D., para el *Shingles Prevention Study Group*\*

---

## RESUMEN

---

### ANTECEDENTES

La incidencia y gravedad del herpes zóster y de la neuralgia posherpética aumentan con la edad, en consonancia con un deterioro progresivo de la inmunidad celular frente al virus varicela zóster (VVZ). Partimos de la hipótesis de que la vacuna frente al herpes zóster sería capaz de reducir la incidencia o la gravedad – o ambas – del herpes zóster y de la neuralgia posherpética en los ancianos.

### MÉTODOS

Llevamos a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de la vacuna experimental de Oka/Merck con VVZ vivos y atenuados (“vacuna frente al herpes zóster”) en el que participaron 38.546 adultos de al menos 60 años de edad. El diagnóstico de herpes zóster se basó en criterios clínicos y de laboratorio. Se determinaron varias veces a lo largo de seis meses el dolor y las molestias asociadas al herpes zóster. El criterio principal de valoración fue la carga de enfermedad debida al herpes zóster, una medición en la que intervienen la incidencia, la gravedad y la duración del dolor asociado y de las molestias. El criterio secundario de valoración fue la incidencia de neuralgia posherpética.

### RESULTADOS

Más del 95% de los participantes permanecieron en el estudio hasta su finalización, siendo la mediana del seguimiento del herpes zóster de 3,12 años. Para el análisis de la eficacia se evaluaron 957 casos confirmados de herpes zóster (315 entre los receptores de la vacuna y 642 entre los receptores del placebo) y 107 casos de neuralgia posherpética (27 entre los receptores de la vacuna y 80 entre los receptores del placebo). El uso de la vacuna frente al herpes zóster redujo la carga de enfermedad debida al herpes zóster en un 61,1% ( $p < 0,001$ ), la incidencia de neuralgia posherpética en un 66,5% ( $p < 0,001$ ) y la incidencia de herpes zóster en un 51,3% ( $p < 0,001$ ). Las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en los receptores de la vacuna pero, por lo general, fueron de carácter leve.

### CONCLUSIONES

La vacuna frente al herpes zóster redujo considerablemente la morbilidad por herpes zóster y la neuralgia posherpética en los ancianos.

Las afiliaciones de los autores se enumeran en el Anexo. Solicitudes de separatas: Dr. Oxman del Shingles Prevention Study (Código postal 111F-1), VA San Diego Healthcare System, 3350 La Jolla Village Dr., San Diego, CA 92161, o mnoxman@ucsd.edu.

\*Los demás miembros del Grupo del Estudio para la Prevención del Herpes Zóster figuran en el Anexo.

(N Engl J Med 2005;352:2271-84.)

Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.

**E**L HERPES ZÓSTER, CONOCIDO POPULARMENTE como “culebrilla”, se caracteriza por la presencia de dolor radicular unilateral y de un exantema vesicular que por lo general se limita a un solo dermatoma.<sup>1,2</sup> El herpes zóster se produce como resultado de la reactivación del virus varicela-zóster (VVZ) latente en los ganglios sensitivos.<sup>3,4</sup> La incidencia y la gravedad del herpes zóster aumentan con la edad: más de la mitad de las personas en las que aparece un herpes zóster son mayores de 60 años. Se producen complicaciones en alrededor del 50% de los ancianos con herpes zóster.<sup>3-5</sup> La complicación debilitante más habitual es la neuralgia posherpética, un síndrome de dolor neuropático que persiste o aparece tras la curación del exantema dermatómico.<sup>5-9</sup> La frecuencia y la gravedad de la neuralgia posherpética también aumentan con la edad.<sup>9-11</sup> El dolor y las molestias que acompañan al herpes zóster pueden ser prolongados e incapacitantes y reducir la calidad de vida y la capacidad funcional del paciente hasta un grado comparable al provocado por enfermedades tales como la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto de miocardio, la diabetes mellitus tipo 2 y la depresión mayor.<sup>12</sup> El tratamiento antivírico reduce la gravedad y la duración del herpes zóster, pero no previene la aparición de la neuralgia posherpética.<sup>2,11</sup> La neuralgia posherpética puede persistir durante años y a menudo no responde al tratamiento.<sup>13</sup>

Hace cuarenta años, Hope-Simpson propuso que la inmunidad frente al VVZ desempeña un papel crucial en la patogenia del herpes zóster<sup>3</sup> y observaciones posteriores avalan la tesis de que la inmunidad celular frente al VVZ es un determinante fundamental del riesgo de padecer un herpes zóster y de la gravedad del mismo.<sup>3,7,11,14-17</sup> Aunque los niveles de anticuerpos frente al herpes zóster se mantienen relativamente constantes a lo largo de la vida, la mayor incidencia y gravedad del herpes zóster y de la neuralgia posherpética en los ancianos está estrechamente vinculada a un deterioro progresivo de la inmunidad celular frente al VVZ con el envejecimiento.<sup>4-8,14-21</sup> Las recidivas del herpes zóster son poco frecuentes en las personas inmunocompetentes, lo cual se debe, posiblemente, a que un episodio de herpes zóster refuerza la inmunidad frente al VVZ, con lo que el paciente queda de hecho “inmunizado” frente a un posible episodio posterior.<sup>3,4,7,8,22</sup>

En estudios anteriores se ha observado que las vacunas frente al herpes zóster pueden provocar

un aumento significativo de la inmunidad celular frente al VVZ en los ancianos inmunocompetentes<sup>21-25</sup> y reducir la incidencia y la gravedad del herpes zóster en los receptores de un alotrasplante de médula ósea.<sup>26,27</sup> Estas observaciones nos hicieron plantear la hipótesis de que la inmunización de los ancianos con una vacuna frente al herpes zóster reforzaría su inmunidad celular frente al VVZ y los protegería, por lo tanto, frente al herpes zóster y la neuralgia posherpética.<sup>22</sup> El *Shingles Prevention Study* o Estudio para la prevención del herpes zóster (estudio cooperativo n.º 403 del Departamento de Asuntos de los Veteranos [*Department of Veterans Affairs*] de los EE.UU.) se efectuó para determinar si la inmunización con una vacuna de VVZ vivos atenuados disminuiría la incidencia y la gravedad (o ambas) del herpes zóster y la neuralgia posherpética en los adultos de 60 años o más.

---

## MÉTODOS

---

Los pormenores de los métodos utilizados en este estudio se explican en el Anexo complementario, disponible con el texto completo de este artículo en el sitio web [www.nejm.org](http://www.nejm.org). En el presente artículo presentamos un breve resumen del mismo.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Llevamos a cabo un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en 22 centros, en el que adultos de 60 años o más recibieron, o bien la vacuna frente al herpes zóster, o bien un placebo. El estudio fue aprobado por el comité de derechos humanos del programa de estudios cooperativos del Departamento de Asuntos de los Veteranos (*VA Cooperative Studies Program*, VACSP) y por los comités institucionales de revisión de todos los centros que participaron en el estudio. Un comité independiente para la supervisión de los datos y la seguridad revisó los datos sobre seguridad y los resultados provisionales.

### POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Podían participar todas las personas que tuvieran antecedentes de varicela o que hubieran vivido en los estados continentales de los EE.UU. durante al menos 30 años. Se excluyó a las personas inmunodeprimidas y a todas aquellas que no fueran capaces de cumplir el protocolo del estudio. Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito.

**INTERVENCIÓN**

Los participantes recibieron una inyección subcutánea de 0,5 ml de la vacuna experimental de Oka/Merck con VVZ vivos y atenuados (“vacuna frente al herpes zóster”) o de un placebo. La potencia estimada en el momento de la vacunación de los 12 lotes de vacuna utilizados en el estudio oscilaba entre 18.700 y 60.000 unidades formadoras de placas por dosis. La mediana de la potencia era de 24.600 unidades formadoras de placas y más del 90% de los participantes vacunados recibieron 32.300 unidades formadoras de placas o menos.

**SEGUIMIENTO**

Mediante un sistema interactivo automático de respuestas telefónicas, al que los participantes debían llamar una vez al mes, se garantizó la realización de un seguimiento activo y la determinación de los casos de herpes zóster. Si las respuestas a un conjunto estandarizado de preguntas indicaban un posible caso de herpes zóster, el participante en cuestión tenía que ponerse en contacto de inmediato con su centro local del estudio y sus respuestas se enviaban al centro por fax. Los participantes que no llamaran al sistema automático de respuestas telefónicas durante un plazo de tiempo predeterminado recibían una llamada procedente de dicho sistema automático. Si con ello no se lograba hablar con el participante, se enviaba un fax al centro local del estudio para que se pusieran en contacto con él directamente. Al final del estudio, se pedía a los participantes que informaran sobre cualquier episodio de herpes zóster que no hubieran comunicado anteriormente.

**EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD**

Se registraron todos los acontecimientos adversos acaecidos durante los 42 días siguientes al día de la vacunación. A partir de ese momento, sólo se registraban los acontecimientos adversos graves si los notificaba el participante y si el médico del estudio consideraba que estaban relacionados con la vacunación. Los fallecimientos se identificaron en función de la información aportada por los familiares y mediante el seguimiento de las llamadas mensuales no efectuadas al sistema automático de respuestas telefónicas.

Aproximadamente 300 personas de cada uno de los centros del estudio participaron en un subestudio en el que se vigilaban los acontecimientos adversos de forma más estrecha. Estas personas

llevaron un registro diario de su temperatura corporal y recogieron en una “tarjeta de informe” los síntomas relacionados con el lugar de inyección y otros síntomas clínicos durante los 42 días siguientes al de la vacunación. Con posterioridad, se realizó un seguimiento de dichos participantes para identificar todas las hospitalizaciones.

**IDENTIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS PRESUNTOS CASOS DE HERPES ZÓSTER**

En el momento de su incorporación al estudio, los participantes recibieron información sobre los signos y síntomas del herpes zóster. Aquellos que presentaran un exantema nuevo o dolor unilateral de nueva aparición tenían que ponerse en contacto de inmediato con su centro del estudio. El personal del estudio intentaba evaluar lo antes posible a todos los participantes con exantemas nuevos. Los participantes con exantemas unilaterales sin diagnósticos clínicos alternativos se clasificaban como “presuntos casos de herpes zóster” y se supervisaban de acuerdo con el seguimiento especificado en el protocolo. El médico evaluador ofrecía a los participantes con diagnóstico clínico de herpes zóster un tratamiento gratuito con el antivírico autorizado famciclovir (Famvir, de SmithKline Beecham y Novartis Pharmaceuticals), que se realizaba de conformidad con las indicaciones del fabricante, así como el tratamiento analgésico estándar. El tratamiento del dolor no aparecía especificado en el protocolo del estudio.

El dolor asociado al herpes zóster (incluidas las sensaciones desagradables como la alodinia y el prurito, no siempre identificadas como dolor por las personas con herpes zóster) se midió mediante el Inventario Breve del Dolor en el Zóster (*Zoster Brief Pain Inventory*), un instrumento de evaluación en forma de cuestionario que debía rellenar el participante y que se diseñó específicamente para determinar el grado de dolor y de molestias en el herpes zóster.<sup>28</sup> Se utilizaron este cuestionario y otros<sup>29,30</sup> para evaluar el efecto del herpes zóster sobre las actividades cotidianas, la calidad de vida y el estado de salud general de los participantes. Se registraron también las características del exantema, las complicaciones asociadas y los medicamentos utilizados. Las evaluaciones realizadas en función de las respuestas a los cuestionarios se repetían a lo largo de un periodo de al menos 182 días, siguiendo un calendario especificado en el protocolo del estudio. Se obtuvieron fotografías digitales y muestras para el diagnósti-

co de laboratorio de los presuntos casos de herpes zóster.

#### CONFIRMACIÓN DE LOS CASOS

Antes de desenmascarar las asignaciones del tratamiento, cada presunto caso de herpes zóster se clasificó como caso confirmado o caso no confirmado de herpes zóster mediante un algoritmo jerárquico que incorporaba los resultados del análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) efectuado en el laboratorio central del estudio, el cultivo del virus en el laboratorio local de virología y el diagnóstico clínico final del comité de evaluación clínica del estudio, formado por cinco médicos expertos en herpes zóster.

El análisis mediante PCR, diseñado para detectar tanto el ADN del VVZ salvaje como el de las cepas del VVZ de la vacuna, así como para diferenciarlos entre sí y del ADN del virus del herpes simple (VHS), podía detectar aproximadamente 13 copias de ADN del virus salvaje o de la cepa de VVZ de la vacuna. Los análisis mediante PCR contenían cebadores y una sonda para el gen de la betaglobina humana a fin de verificar la presencia de ADN celular en las muestras obtenidas a partir de las lesiones.

Si la PCR revelaba ADN del VVZ, el presunto caso de herpes zóster se clasificaba como caso confirmado; si el análisis era positivo para el ADN de la betaglobina o del VHS y negativo para ADN del VVZ, se consideraba que no se trataba de un caso de herpes zóster. Si la muestra obtenida para el análisis no era adecuada (es decir, era negativa tanto para el ADN vírico como para el ADN de la betaglobina) o si no se disponía de una muestra, el diagnóstico final se determinaba mediante el aislamiento del VVZ o del VHS en el laboratorio de virología local. En ausencia de un diagnóstico de laboratorio válido, el caso se clasificaba en función del diagnóstico clínico realizado por el comité de evaluación clínica.

#### CRITERIOS DE VALORACIÓN DE LA EFICACIA

El criterio principal de valoración fue la carga de enfermedad debida al herpes zóster, una medición de “gravedad por duración” del dolor y las molestias totales asociadas con el herpes zóster en la población de los participantes en el estudio.<sup>28,31,32</sup> En cada caso confirmado de herpes zóster se utilizaron las respuestas a la pregunta del Inventario Breve del Dolor en el Zóster relativa al “peor dolor” para calcular una puntuación de gravedad de la enfermedad herpética, que se definió como el área

bajo la curva (ABC) en una gráfica en la que se representaba el dolor secundario al herpes zóster frente al tiempo durante los 182 días posteriores a la aparición del exantema. En los participantes que presentaron herpes zóster, las puntuaciones de gravedad de la enfermedad oscilaron entre 0 y 1813. Existe una correlación estrecha entre el aumento de las puntuaciones medias y la disminución de la calidad de vida relacionada con la salud y el estado funcional en los ancianos.<sup>28,33</sup> En los participantes que no tuvieron herpes zóster durante el periodo del estudio se registró una puntuación de 0.

La “puntuación de la carga de enfermedad por herpes zóster” representaba la gravedad media de la enfermedad en todos los participantes incluidos en ambos grupos, tanto los vacunados como los que recibieron el placebo; se calculó como la suma de las puntuaciones de gravedad de la enfermedad herpética de todos los miembros de un grupo dividida por el número total de participantes en ese grupo. El criterio secundario de valoración fue la incidencia de la neuralgia posherpética, definida como un dolor asociado al herpes zóster al que se otorgaba una puntuación de 3 o más en una escala del 0 (“ningún dolor”) al 10 (“el peor dolor imaginable”) y que persistía o se iniciaba más de 90 días después de la aparición del exantema. Las puntuaciones menores de 3 no se asociaron con disminuciones significativas de la calidad de vida ni de la capacidad para llevar a cabo las actividades cotidianas, por lo que se consideró que no representaban una neuralgia posherpética.<sup>10,28</sup>

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El plan de análisis de los datos se completó antes del desenmascaramiento de los mismos para su análisis.<sup>31,34-38</sup> El análisis fue efectuado por el centro de coordinación del VACSP (West Haven, Connecticut) y revisado y aprobado por el comité ejecutivo del estudio. La eficacia de la vacuna con respecto a la carga de enfermedad debida a herpes zóster ( $EV_{CdeE}$ ) se definió como la reducción relativa de la puntuación de la carga de enfermedad en el grupo vacunado con respecto a la del grupo placebo y se calculó como 1-riesgo relativo (es decir, 1-la puntuación de la carga de enfermedad por herpes zóster en el grupo vacunado dividida por la puntuación de la carga de enfermedad por herpes zóster en el grupo placebo). Los criterios predefinidos para el éxito de la vacuna con respecto a la carga de enfermedad debida al herpes zóster requirieron una estimación puntual de la  $EV_{CdeE}$  del 47% o más y un

límite inferior del intervalo de confianza del 95% mayor del 25%. Se utilizó un método que evaluaba el efecto combinado de la incidencia, la gravedad y la duración de la enfermedad ponderadas por grupo de edad.<sup>31</sup>

La eficacia de la vacuna con respecto a la incidencia de la neuralgia posherpética ( $EV_{NPH}$ ) se definió como la reducción relativa de la incidencia de la neuralgia posherpética en el grupo vacunado con respecto a la del grupo placebo. Los criterios predefinidos para el éxito de la vacuna con respecto a la incidencia de la neuralgia posherpética requirieron una estimación puntual de la  $EV_{NPH}$  del 62% o más y un límite inferior del intervalo de confianza del 95% mayor del 25%. La  $EV_{NPH}$  se calculó mediante un método condicional exacto ponderado por grupo de edad.<sup>34-36</sup> La  $EV_{NPH}$  se calculó también mediante definiciones alternativas de la neuralgia posherpética, como la presencia del dolor durante más de 30, 60, 120 y 182 días tras la aparición del exantema causado por el herpes zóster. La eficacia de la vacuna con respecto a la incidencia del herpes zóster ( $EV_{HZ}$ ) se calculó de forma similar.

Para los análisis de eficacia se usó un periodo de seguimiento que excluía los 30 primeros días posteriores al día de la vacunación, así como a los participantes que abandonaron el estudio y a los pacientes en los que se produjo un episodio confirmado de herpes zóster durante los 30 primeros días tras la vacunación. Los resultados no cambiaban sustancialmente si se incluía a los participantes en los que el herpes zóster había aparecido durante los primeros 30 días. Todos los valores de  $p$  comunicados son bilaterales.

#### DESARROLLO DEL ESTUDIO

El estudio fue diseñado por el comité de planificación y el comité ejecutivo del Grupo de Estudio para la Prevención del Herpes Zóster, cuyos miembros fueron seleccionados por su experiencia en el tema, con el apoyo de una beca de planificación otorgada por el VACSP a los principales investigadores (los pormenores se incluyen en el Anexo complementario). Merck contribuyó al proceso de planificación a través de dos miembros sin derecho a voto en los comités mencionados. Los estadísticos de Merck crearon y publicaron los métodos estadísticos para analizar la carga de enfermedad antes del inicio del estudio.<sup>31</sup> El estudio fue iniciado y puesto en práctica como estudio cooperativo del Departamento de Asuntos de los Veteranos en co-

laboración con el Instituto Nacional para las Alergias y las Enfermedades Infecciosas (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) de los EE.UU. y con Merck. El titular de la solicitud del producto en fase de investigación, el laboratorio Merck, participó en la organización de las actividades de supervisión y verificó el progreso del estudio. Merck contrató a The Covalent Group, una empresa independiente, para supervisar las hojas de recogida de datos y el cumplimiento del protocolo del estudio, así como para mantener informados tanto a Merck como al VACSP. Los investigadores participantes y el personal a su cargo recabaron los datos. Un estadístico del centro de coordinación del VACSP, que conocía las asignaciones del tratamiento y que no participaba en la realización del estudio, presentó los datos de seguridad desenmascarados al comité de supervisión de los datos y la seguridad.

Los procedimientos de gestión y consolidación de los datos se llevaron a cabo en el centro de coordinación del VACSP. Los programas de análisis de datos fueron creados y comprobados por los bioestadísticos y programadores del centro de coordinación y de Merck. El centro de coordinación analizó los datos. El comité ejecutivo revisó y aprobó el plan de análisis de los datos y todos los análisis de eficacia y seguridad de la vacuna, y da fe de los resultados del estudio. El comité de redacción, cuyos miembros lo eran también del comité ejecutivo, redactó el manuscrito y se hace responsable del mismo.

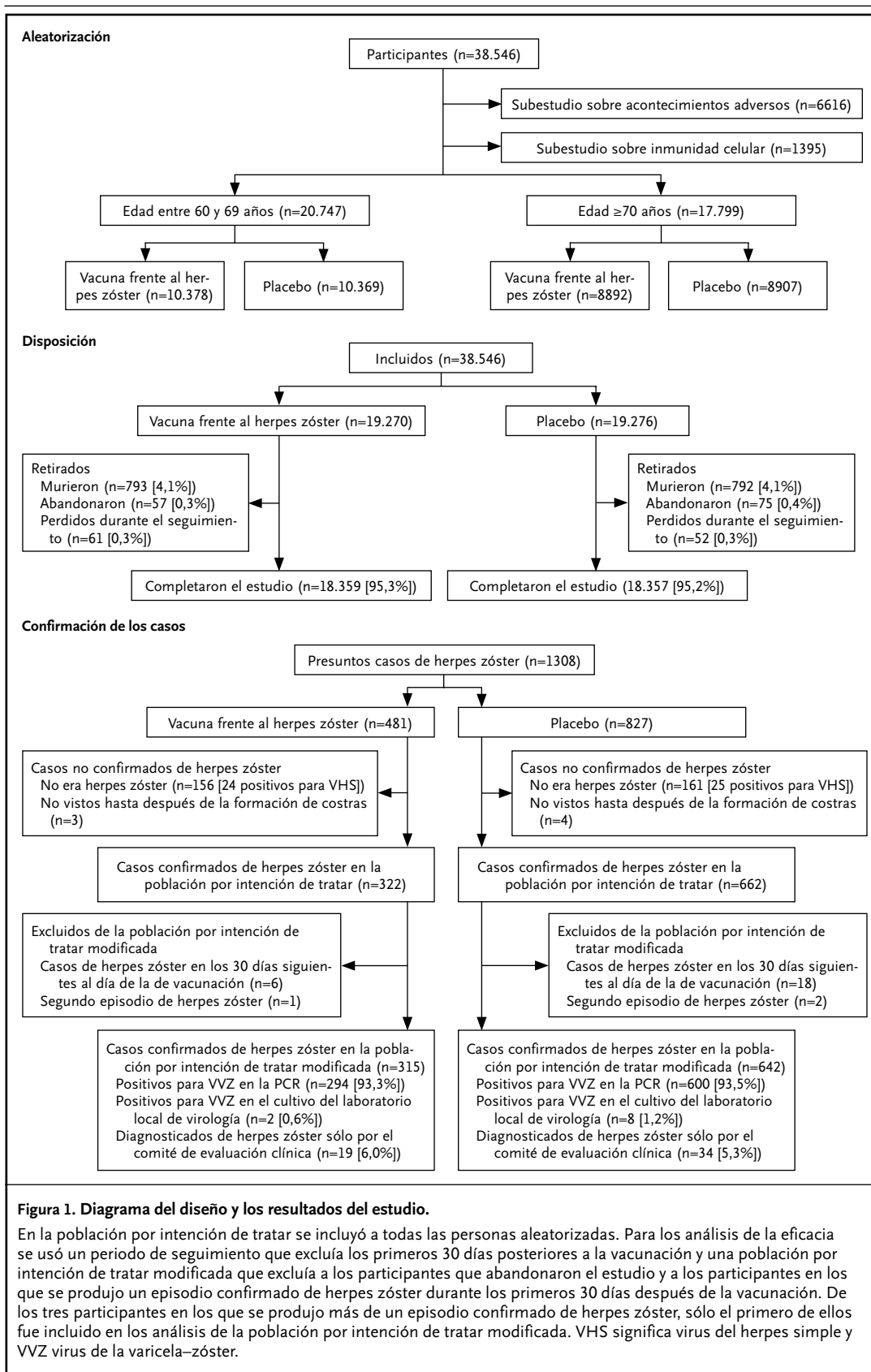
---

## RESULTADOS

---

#### CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES

El estudio se realizó entre noviembre de 1998 y septiembre de 2001 y en él participaron 38.546 personas (Fig. 1). El número de participantes en cada centro del estudio osciló entre 1167 y 2508. El seguimiento finalizó en abril de 2004. Las características demográficas eran similares en los dos grupos del estudio (Tabla 1). La mediana de la edad fue de 69 años en ambos grupos; el 6,6% de los vacunados y el 6,9% de los participantes que recibieron el placebo tenían 80 años o más. En el momento de su incorporación al estudio, la mayoría de los participantes no presentaban limitaciones en sus actividades debido a problemas de salud (el 51,3%) o sus limitaciones eran leves (el 38,6%). En más del 95% de los participantes el seguimiento activo se llevó a cabo hasta el final del estudio (Fig. 1) y se realizó la entrevista de cierre. La dura-





ción media de la vigilancia del herpes zóster fue de 3,13 años (mediana: 3,12 años; intervalo: de 1 día a 4,90 años), sin diferencias en la duración entre los grupos. Sólo el 0,6% de los participantes abandonaron el estudio o se perdieron durante el seguimiento; el 4,1% murieron durante el estudio.

**CASOS CONFIRMADOS PARA LOS ANÁLISIS**

**DE EFICACIA**

Más de 3500 exantemas aparecidos en los participantes de ambos grupos de tratamiento y sometidos a evaluación clínica no fueron considerados presuntos casos de herpes zóster. Se evaluó a 1308 participantes con presunto herpes zóster según el protocolo (Fig. 1). De ellos, en 317 (156 en el grupo vacunado y 161 en el grupo placebo) se determinó que no padecían herpes zóster. De esos 317 participantes, 49 presentaban exantemas causados por el VHS (24 en el grupo vacunado y 25 en el grupo placebo). En las entrevistas de cierre no se identificó ningún caso de herpes zóster que no se hubiera comunicado con anterioridad. De los 1308 casos de presunto herpes zóster, el diagnóstico final de 1156 casos (el 88,4%; 417 en el grupo vacunado y 739 en el grupo placebo) se basó en los resultados del análisis mediante PCR.

De los 1308 presuntos casos, en 984 (el 75,2%) se confirmó que se trataba de herpes zóster. De conformidad con el protocolo, 24 casos fueron excluidos de los análisis de eficacia porque se habían producido en el transcurso de los 30 días siguientes al día de la vacunación (6 en el grupo vacunado y 18 en el grupo placebo) y 3 porque se trataba de un segundo episodio de herpes zóster en la misma persona (Fig. 1). Los 957 casos confirmados de herpes zóster restantes (315 en el grupo vacunado y 642 en el grupo placebo) constituyeron los criterios de valoración para los análisis de la eficacia. Los resultados de los análisis mediante PCR fueron positivos para el ADN del VVZ salvaje en más del 93% de los casos confirmados de herpes zóster de cada grupo del estudio (Fig. 1). El ADN del virus de la vacuna no se detectó en ninguno de los participantes con presunto herpes zóster.

La tasa de uso de fármacos antivíricos en los participantes con episodios confirmados de herpes zóster fue similar en los dos grupos (el 87,3% en el grupo vacunado y el 85,7% en el grupo placebo), al igual que lo fue la proporción de participantes en los que el tratamiento se instauró en las 72 horas siguientes a la aparición del exantema — el 64,1% en el grupo vacunado y el 65,9% en el grupo placebo.

**Tabla 1. Características basales de los participantes.\***

| Característica   | Grupo vacunado (N=19.270) | Grupo placebo (N=19.276) |
|--|---------------------------|--------------------------|
| <b>Demografía</b>  |                           |                          |
| Edad — n° (%)  |                           |                          |
| 60–69 años   | 10.378 (53,9)             | 10.369 (53,8)†           |
| ≥70 años   | 8892 (46,1)               | 8907 (46,2)              |
| Sexo — n° (%)  |                           |                          |
| Varones  | 11.403 (59,2)             | 11.357 (58,9)            |
| Mujeres  | 7867 (40,8)               | 7919 (41,1)              |
| Raza — n° (%)‡   |                           |                          |
| Blancos  | 18.393 (95,4)             | 18.381 (95,4)            |
| Negros   | 395 (2,0)                 | 420 (2,2)                |
| Hispanos   | 265 (1,4)                 | 248 (1,3)                |
| Otra o desconocida   | 217 (1,1)                 | 227 (1,2)                |
| <b>Estado general de salud</b>                                 |                           |                          |
| Puntuación en el termómetro de EuroQol§                        |                           |                          |
| Media ±DE  | 86,4±11,7                 | 86,3±11,6                |
| Mediana  | 90                        | 90                       |
| Rango intercuartílica  | 80–95                     | 80–95                    |
| Dificultad para caminar — n° (%)                               |                           |                          |
| No   | 11.514 (59,8)             | 11.402 (59,2)            |
| Casi nunca   | 2464 (12,8)               | 2536 (13,2)              |
| A veces  | 3380 (17,5)               | 3475 (18,0)              |
| A menudo   | 1109 (5,8)                | 1033 (5,4)               |
| Siempre  | 801 (4,2)                 | 826 (4,3)                |
| Dificultad para ir a algún sitio — n° (%)                      |                           |                          |
| No   | 15.303 (79,4)             | 15.272 (79,2)            |
| Casi nunca   | 2084 (10,8)               | 2079 (10,8)              |
| A veces  | 1394 (7,2)                | 1433 (7,4)               |
| A menudo   | 313 (1,6)                 | 327 (1,7)                |
| Siempre  | 174 (0,9)                 | 161 (0,8)                |
| Limitación de las actividades por cuestiones de salud — n° (%) |                           |                          |
| No   | 9924 (51,5)               | 9862 (51,2)              |
| Leve   | 7440 (38,6)               | 7423 (38,5)              |
| Moderada   | 1637 (8,5)                | 1714 (8,9)               |
| Grave  | 266 (1,4)                 | 273 (1,4)                |

\* No todos los participantes respondieron a cada una de las preguntas de los cuestionarios. Los porcentajes se han redondeado.

† Un participante tenía 59 años de edad.

‡ La raza es la declarada por los propios participantes en un cuestionario que se cumplimentó en el momento de su incorporación al estudio.

§ El termómetro de EuroQol es una escala visual analógica que los pacientes usan para puntuar su estado general de 0 (la peor salud imaginable) a 100 (la mejor salud imaginable). El termómetro se incluye en el cuestionario de EuroQol sobre calidad de vida, en el que los pacientes puntuaron su estado general de salud en las categorías que se muestran.

**Tabla 2. Efecto de la vacuna frente al herpes zóster sobre la carga de enfermedad del herpes zóster en la población por intención de tratar modificada.\***

| Grupo de participantes  | Grupo vacunado                                    |                                    |  | Grupo placebo                                     |                                    |  | EV <sub>CdeE</sub> (IC del 95%) <sup>§</sup> |
|-------------------------|---|------------------------------------|--|---|------------------------------------|--|--|
|                         | N.º de casos confirmados/<br>N.º de participantes | Puntuación en la CdeE <sup>†</sup> | Incidencia por 1000 personas-años <sup>‡</sup> | N.º de casos confirmados/<br>N.º de participantes | Puntuación en la CdeE <sup>†</sup> | Incidencia por 1000 personas-años <sup>‡</sup> |  |
| Todos los participantes | 315/19.254  | 2,21                               | 5,42   | 642/19.247  | 5,68                               | 11,12  | 61,1 (51,1–69,1)                             |
| Edad                    |   |                                    |  |   |                                    |  |  |
| 60–69 años              | 122/10.370  | 1,50                               | 3,90   | 334/10.356  | 4,33                               | 10,79  | 65,5 (51,5–75,5)                             |
| ≥70 años                | 193/8884  | 3,47                               | 7,18   | 308/8891  | 7,78                               | 11,50  | 55,4 (39,9–66,9)                             |
| Sexo                    |   |                                    |  |   |                                    |  |  |
| Varones                 | 181/11.390  | 2,09                               | 5,30   | 361/11.337  | 5,81                               | 10,65  | 64,0 (51,4–73,4)                             |
| Mujeres                 | 134/7864  | 2,34                               | 5,58   | 281/7910  | 5,47                               | 11,79  | 57,3 (39,6–69,8)                             |

\* Para los análisis de la eficacia se usó un periodo de seguimiento que excluía los primeros 30 días posteriores a la vacunación y una población por intención de tratar modificada que excluía a los participantes que abandonaron el estudio y a los participantes en los que se produjo un episodio confirmado de herpes zóster durante los primeros 30 días después de la vacunación. De los tres participantes en los que se produjo más de un episodio de herpes zóster, se incluyó sólo el primer episodio. EV<sub>CdeE</sub> significa eficacia de la vacuna para la carga de enfermedad debida a herpes zóster (CdeE) e IC significa intervalo de confianza.

<sup>†</sup> Para la población total y los subgrupos estratificados por sexo, la puntuación de la CdeE en cada grupo de tratamiento (vacuna o placebo) fue el promedio ponderado de la CdeE observada estratificada por edad, con ponderaciones proporcionales al número total de participantes de cada grupo de edad; los participantes que no padecieron herpes zóster fueron asignados a una puntuación de 0 para la gravedad de la enfermedad debida a herpes zóster en base al Inventario Breve del Dolor en el Zóster, un cuestionario creado para el Estudio sobre la Prevención del Herpes Zóster (*Shingles Prevention Study*).

<sup>‡</sup> Para la población total y los subgrupos estratificados por sexo, la incidencia de herpes zóster en cada grupo de tratamiento fue el promedio ponderado de la incidencia observada de herpes zóster estratificada por grupos de edad, con ponderaciones proporcionales al número total de personas-años de seguimiento en cada grupo de edad.

<sup>§</sup> La EV<sub>CdeE</sub> para todos los participantes fue el criterio principal de valoración especificado en el protocolo.

bo. La frecuencia de uso de los diversos medicamentos utilizados para aliviar el dolor herpético fue similar en ambos grupos y tanto la duración media del uso de opiáceos como la cantidad media de opiáceos utilizada por los participantes con herpes zóster fue mayor en el grupo placebo que en el vacunado. Por consiguiente, las diferencias en cuanto al uso de analgésicos no inflaron las estimaciones de la EV<sub>CdeE</sub> ni de la EV<sub>NPH</sub>.

#### CARGA DE ENFERMEDAD DEBIDA AL HERPES ZÓSTER

La puntuación de la carga de enfermedad por herpes zóster se redujo de forma significativa en el grupo vacunado en comparación con el grupo placebo ( $p < 0,001$ ) (Tabla 2). En total, la EV<sub>CdeE</sub> fue del 61,1% (intervalo de confianza del 95%: 51,1 a 69,1), un resultado que cumple los criterios predefinidos para el éxito. No se constataron diferencias signifi-

cativas en cuanto a la EV<sub>CdeE</sub> al estratificar los resultados por sexos o por edades (Tabla 2).

#### INCIDENCIA DE LA NEURALGIA POSHERPÉTICA

Hubo 107 casos de neuralgia posherpética, 27 en el grupo vacunado y 80 en el grupo placebo (0,46 casos frente a 1,38 casos por 1000 personas-años, respectivamente;  $p < 0,001$ ) (Tabla 3). En total, la EV<sub>NPH</sub> fue del 66,5% (intervalo de confianza del 95%: 47,5 a 79,2), un resultado que cumple los criterios predefinidos para el éxito. No se constataron diferencias significativas en cuanto a la EV<sub>NPH</sub> al estratificar los resultados por sexos o por edad (Tabla 3).

La EV<sub>NPH</sub> no varió de forma apreciable cuando la neuralgia posherpética se definió mediante límites de tiempo alternativos para la duración (persistencia) del dolor (Tabla 3). En un análisis del tiempo transcurrido hasta la aparición de los aconteci-

**Tabla 3. Efecto de la vacuna frente al herpes zóster sobre la incidencia de la neuralgia posherpética en la población por intención de tratar modificada.\***

| Variable   | Grupo vacunado                                    |                      |                                    | Grupo placebo                                     |                      |                                    | EV <sub>NPH</sub> (IC del 95%)<br>% |
|--|---|----------------------|------------------------------------|---|----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
|  | N.º de casos confirmados de herpes zóster con NPH | N.º de participantes | Incidencia por 1000 personas-años† | N.º de casos confirmados de herpes zóster con NPH | N.º de participantes | Incidencia por 1000 personas-años† |                                     |
| Todos los participantes                            | 27  | 19.254               | 0,46                               | 80  | 19.247               | 1,38                               | 66,5 (47,5–79,2)‡                   |
| Edad   |   |                      |                                    |   |                      |                                    |                                     |
| 60–69 años   | 8   | 10.370               | 0,26                               | 23  | 10.356               | 0,74                               | 65,7 (20,4–86,7)                    |
| ≥70 años   | 19  | 8884                 | 0,71                               | 57  | 8891                 | 2,13                               | 66,8 (43,3–81,3)                    |
| Sexo   |   |                      |                                    |   |                      |                                    |                                     |
| Varones  | 19  | 11.390               | 0,56                               | 51  | 11.337               | 1,50                               | 62,8 (35,9–79,3)                    |
| Mujeres  | 8   | 7864                 | 0,33                               | 29  | 7910                 | 1,22                               | 72,6 (38,6–89,2)                    |
| Persistencia de la NPH en todos los participantes§ |   |                      |                                    |   |                      |                                    |                                     |
| 30 días  | 81  |                      | 1,39                               | 196   |                      | 3,39                               | 58,9 (46,6–68,7)                    |
| 60 días  | 45  |                      | 0,77                               | 113   |                      | 1,96                               | 60,4 (43,6–72,6)                    |
| 90 días  | 27  |                      | 0,46                               | 80  |                      | 1,38                               | 66,5 (47,5–79,2)‡                   |
| 120 días   | 17  |                      | 0,29                               | 54  |                      | 0,93                               | 68,7 (45,2–83,0)                    |
| 182 días   | 9   |                      | 0,16                               | 33  |                      | 0,57                               | 72,9 (42,1–88,6)                    |

\* Para el criterio secundario de valoración, la neuralgia posherpética (NPH) se definió como el dolor y las molestias asociados con el herpes zóster a los que se otorgaba una puntuación de 3 o más en una escala del 0 (“ningún dolor”) al 10 (“el peor dolor imaginable”) y que persistían o se iniciaban más de 90 días después de la aparición del exantema. Para los análisis de la eficacia se usó un periodo de seguimiento que excluía los primeros 30 días posteriores a la vacunación y una población por intención de tratar modificada que excluía a los participantes que abandonaron el estudio y a los participantes en los que se produjo un episodio confirmado de herpes zóster durante los primeros 30 días después de la vacunación. De los tres participantes en los que se produjo más de un episodio confirmado de herpes zóster, sólo se incluyó el primer episodio. EV<sub>NPH</sub> significa eficacia de la vacuna con respecto a la incidencia de la NPH e IC significa intervalo de confianza.

† Para la población total y los subgrupos estratificados por sexo, la incidencia de la NPH de cada grupo de tratamiento (vacuna o placebo) fue el promedio ponderado de la incidencia observada de NPH estratificada por grupo de edad, con ponderaciones proporcionales al número total de personas-años de seguimiento en cada grupo de edad.

‡ La EV<sub>NPH</sub> para todos los participantes fue el criterio secundario de valoración especificado en el protocolo.

§ La NPH se definió como el dolor y las molestias asociados con el herpes zóster a los que se otorgaba una puntuación de 3 o más y que persistían o se iniciaban más de 30, 60, 90, 120 y 182 días después de la aparición del exantema herpético.

mientos, la incidencia acumulada de la neuralgia posherpética fue significativamente menor en el grupo vacunado que en el grupo placebo (p<0,001) (Fig. 2A).

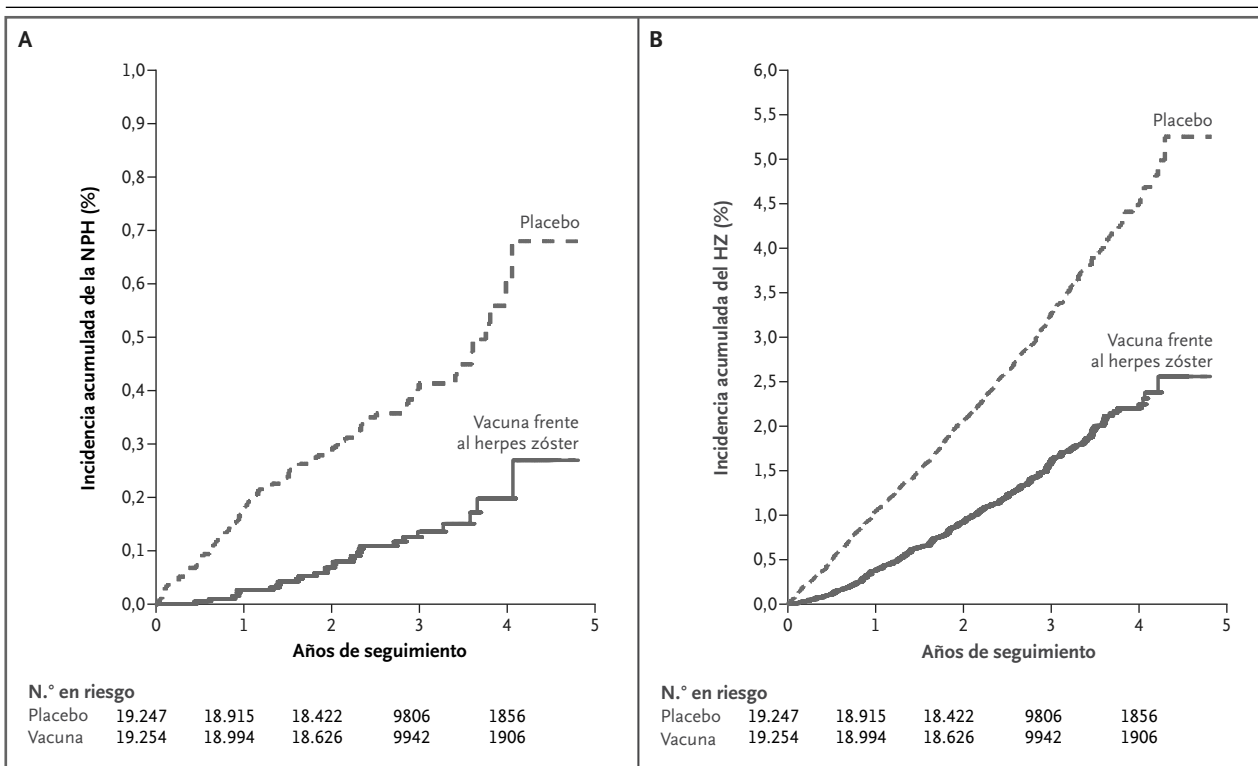
**INCIDENCIA DEL HERPES ZÓSTER**

La incidencia global del herpes zóster por 1000 personas-años se redujo de forma significativa con la vacuna frente al herpes zóster, de 11,12 por 1000 personas-años en el grupo placebo a 5,42 por 1000 personas-años en el grupo vacunado (p<0,001) (Tabla 2). La EV<sub>HZ</sub> fue del 51,3% (intervalo de confianza del 95%: 44,2 a 57,6). En un análisis del tiempo transcurrido hasta la aparición de los aconteci-

mientos, la incidencia acumulada del herpes zóster fue significativamente más baja en el grupo vacunado que en el grupo placebo (p<0,001) (Fig. 2B). La EV<sub>HZ</sub> fue del 37,6% en los participantes de 70 o más años de edad y del 63,9% en los participantes más jóvenes (p<0,001). No se constataron diferencias entre los sexos en cuanto a la EV<sub>HZ</sub>.

**DURACIÓN Y GRAVEDAD DEL HERPES ZÓSTER**

La mediana de la duración del dolor y las molestias en los participantes con herpes zóster confirmado fue significativamente más corta en el grupo vacunado que en el grupo placebo (21 días frente a 24 días; p=0,03). De forma similar, la puntua-



**Figura 2.** Estimaciones de Kaplan–Meier del efecto de la vacuna frente al herpes zóster sobre la incidencia acumulada de la neuralgia posherpética (Cuadro A) y del herpes zóster (Cuadro B) en la población por intención de tratar modificada.

Las tasas de incidencia de la neuralgia posherpética (NPH) y del herpes zóster (HZ) fueron significativamente menores en el grupo vacunado que en el que recibió el placebo ( $p < 0,001$  con un análisis del rango logarítmico estratificado que combinaba los resultados del análisis del rango logarítmico de los dos grupos de edad). La incidencia acumulada, expresada como porcentaje de participantes en riesgo, es la probabilidad de que aparezca la enfermedad durante el periodo que va desde 30 días después de la vacunación hasta el tiempo de seguimiento.

ción media de la gravedad de la enfermedad herpética (ABC) en los participantes con herpes zóster confirmado fue significativamente menor en el grupo vacunado que en el grupo placebo (141,2 frente a 180,5;  $p = 0,008$ ). En prácticamente todos los niveles de puntuación de la gravedad de la enfermedad hubo menos casos de herpes zóster en el grupo vacunado que en el que recibió el placebo. El efecto de la vacuna frente al herpes zóster sobre la gravedad de la enfermedad fue mayor en los participantes de más edad; por lo tanto, la  $EV_{CdeE}$ , que era el criterio principal de valoración del estudio, se mantuvo en el 55,4%.

**SEGURIDAD DE LA VACUNA EN LA POBLACIÓN TOTAL DEL ESTUDIO**

Las cifras y los porcentajes de fallecimientos fueron similares en los dos grupos a lo largo de todo el periodo de estudio (Tabla 4). Durante los primeros 42 días tras la vacunación, el número y los tipos

de acontecimientos adversos graves fueron parecidos en ambos grupos (Tabla 4), al igual que lo fue la distribución de los acontecimientos adversos por aparatos y sistemas (no se muestran los datos). Durante este periodo, los exantemas variceliformes en el lugar de inyección fueron más frecuentes en el grupo vacunado que en el de los receptores del placebo, pero las tasas de exantemas variceliformes en localizaciones distintas al lugar de inyección fueron similares en los dos grupos (Tabla 4). Durante los primeros 42 días siguientes al de la vacunación hubo 7 casos confirmados de herpes zóster en el grupo vacunado y 24 en el grupo placebo.

Cinco participantes presentaron acontecimientos adversos graves en los que, en opinión de los investigadores del centro, existía una posible relación con la vacuna. Dos de esos participantes habían recibido la vacuna: una mujer de 64 años que presentó una exacerbación asmática dos días después de ser vacunada y un varón de 80 años que

**Tabla 4. Acontecimientos adversos en todos los participantes y en los participantes del subestudio sobre acontecimientos adversos.\***

| Acontecimiento   | Grupo vacunado | Grupo placebo | Diferencia en el riesgo (IC del 95%)<br>% |
|--|----------------|---------------|---|
| <b>Todos los participantes</b>   |                |               |   |
| N° de participantes  | 19.270         | 19.276        |   |
| Del día de la vacunación al final del estudio                              | <i>n</i> ° (%) |               |   |
| Muerte   | 793 (4,1)      | 795 (4,1)     | 0,01 (-1,2 a 1,2) †                       |
| Muerte en función del grupo de edad  |                |               |   |
| 60–69 años   | 218 (2,1)      | 246 (2,4)     | -0,80 (-2,0 a 0,4) †                      |
| ≥70 años   | 575 (6,5)      | 549 (6,2)     | 0,95 (-1,2 a 3,1) †                       |
| Acontecimiento adverso grave relacionado con la vacuna ‡                   | 2 (<0,1)       | 3 (<0,1)      | NC  |
| Del día de la vacunación al día 42   |                |               |   |
| Muerte   | 14 (0,1)       | 16 (0,1)      | -0,01 (-0,1 a 0,1)                        |
| Uno o más acontecimientos adversos graves                                  | 255 (1,4)      | 254 (1,4)     | 0,01 (-0,2 a 0,3)                         |
| Exantema variceliforme en el lugar de inyección                            | 20 (0,1)       | 7 (0,04)      | 0,07 (0,02 a 0,13) §                      |
| Exantema variceliforme en una localización distinta al lugar de inyección  | 18 (0,1)       | 14 (0,1)      | 0,02 (-0,04 a 0,09)                       |
| Exantema herpetiforme  | 17 (0,1)       | 36 (0,2)      | -0,10 (-0,18 a -0,03) §                   |
| Exantema no relacionado con el herpes zóster                               | 595 (3,2)      | 620 (3,3)     | -0,13 (-0,49 a 0,23)                      |
| Caso confirmado de herpes zóster   | 7 (<0,1)       | 24 (0,1)      | -0,09 (-0,16 a -0,03) §                   |
| <b>Participantes del subestudio sobre acontecimientos adversos</b>         |                |               |   |
| N° de participantes  | 3345           | 3271          |   |
| Del día de la vacunación al final del estudio                              | <i>n</i> ° (%) |               |   |
| Participantes hospitalizados   | 1137 (34,0)    | 1115 (34,1)   | 0,1 (-8,8 a 9,0) †                        |
| Hospitalización relacionada con el herpes zóster                           | 5 (0,2)        | 6 (0,2)       | -0,1 (-0,7 a 0,5) †                       |
| Del día de la vacunación al día 42   |                |               |   |
| Uno o más acontecimientos adversos graves                                  | 64 (1,9)       | 41 (1,3)      | 0,7 (0,1 a 1,3) §                         |
| Uno o más acontecimientos adversos   | 1929 (58,1)    | 1117 (34,4)   | 23,7 (21,3 a 26,0) §                      |
| Uno o más acontecimientos adversos sistémicos                              | 820 (24,7)     | 768 (23,6)    | 1,0 (-1,0 a 3,1)                          |
| Uno o más acontecimientos adversos sistémicos relacionados con la vacuna ‡ | 209 (6,3)      | 160 (4,9)     | 1,4 (0,3 a 2,5) §                         |
| Temperatura documentada de 38,3 °C o más                                   | 27 (0,8)       | 27 (0,9)      | 0,0 (-0,5 a 0,4)                          |
| Sensación térmica anómala referida por los pacientes ¶                     | 231 (7,2)      | 190 (6,0)     | 1,2 (0,0 a 2,4)                           |
| Uno o más acontecimientos adversos en el lugar de inyección                | 1604 (48,3)    | 539 (16,6)    | 31,7 (28,3 a 32,6) §                      |
| Eritema  | 1188 (35,8)    | 227 (7,0)     | 28,8 (26,9 a 30,6) §                      |
| Dolor o hipersensibilidad a la palpación                                   | 1147 (34,5)    | 278 (8,5)     | 26,0 (24,1 a 27,9) §                      |
| Hinchazón  | 871 (26,2)     | 147 (4,5)     | 21,7 (20,1 a 23,4) §                      |
| Prurito  | 237 (7,1)      | 33 (1,0)      | 6,1 (5,2 a 7,1) §                         |
| Calor  | 57 (1,7)       | 11 (0,3)      | 1,4 (0,9 a 1,9) §                         |
| Hematoma   | 53 (1,6)       | 46 (1,4)      | 0,2 (-0,4 a 0,8)                          |
| Exantema   | 10 (0,3)       | 3 (0,1)       | 0,2 (0,0 a 0,5)                           |

\* Las tasas de mortalidad y de hospitalización son porcentajes de participantes en cada grupo de tratamiento. En los demás casos, los porcentajes son tasas ponderadas en proporción con el número de participantes en los que se realizó un seguimiento con respecto a la seguridad en cada grupo de edad. NC significa no calculado. Tres participantes que abandonaron el estudio porque su salud empeoró y que posteriormente murieron, fueron incluidos en el análisis de seguridad.

† La diferencia en el riesgo (grupo vacunado–grupo placebo) y los intervalos de confianza del 95% para los fallecimientos y las hospitalizaciones se basan en las tasas por 1000 participantes-años de seguimiento para tener en cuenta las diferencias en el seguimiento entre los participantes en el estudio a causa de su incorporación escalonada al mismo. En los demás casos, las diferencias en el riesgo y los intervalos de confianza del 95% se basan en un método asintótico para la diferencia de dos proporciones binomiales en el que las proporciones se ponderan de acuerdo con el número de participantes en los que se realizó un seguimiento con respecto a la seguridad en cada grupo de edad. Los valores negativos para la diferencia en el riesgo se producen cuando la tasa en el grupo placebo es mayor que en el grupo vacunado.

‡ Los acontecimientos en los que se consideró una posible relación con la vacuna fueron evaluados por un investigador que desconocía las asignaciones de tratamiento en cada centro.

§ *p*<0,05 para la comparación con el grupo placebo.

¶ No se documentaron temperaturas de 38,3 °C ni superiores.

|| Ninguno de los acontecimientos adversos relacionados con el lugar de inyección se consideró un acontecimiento adverso grave.

presentó síntomas de polimialgia reumática en el día 3. Los otros tres participantes que tuvieron acontecimientos adversos graves, todos varones, habían recibido el placebo: el primero de ellos tenía 65 años y presentó una reacción anafilactoide 90 minutos después de recibir la inyección (y 30 minutos después de comer cacahuetes); el segundo, de 69 años, fue diagnosticado de polimialgia reumática en el día 15; y al tercero, que tenía 78 años, se le diagnosticó un síndrome de Goodpasture en el día 52.

#### SUBESTUDIO SOBRE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

En el subestudio sobre los acontecimientos adversos, un número significativamente mayor de participantes del grupo vacunado presentó uno o más acontecimientos adversos en comparación con el grupo placebo, lo cual reproduce la mayor frecuencia de acontecimientos adversos en el lugar de inyección en los participantes del grupo vacunado (Tabla 4). En el grupo que recibió la vacuna, los acontecimientos adversos más frecuentes en el lugar de inyección fueron eritema (en el 35,8% de los pacientes del grupo vacunado), dolor o hipersensibilidad a la palpación (en el 34,5%), hinchazón (en el 26,2%) y prurito (en el 7,1%). Ningún otro acontecimiento adverso en el lugar de inyección se observó en más del 2% de los receptores de la vacuna. En general, la proporción de participantes con uno o más acontecimientos adversos sistémicos fue similar en los dos grupos; no obstante, los acontecimientos adversos sistémicos que se consideraron relacionados con la vacuna se produjeron con más frecuencia entre los receptores de ésta (Tabla 4).

En el subestudio, durante los 42 días posteriores a la vacunación, el número de participantes que presentaron acontecimientos adversos graves fue significativamente mayor en el grupo vacunado que en el que recibió el placebo (el 1,9% frente al 1,3%, respectivamente;  $p=0,03$ ); no hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución por aparatos y sistemas de los acontecimientos adversos graves ni en cuanto al tipo de acontecimiento (no se muestran los datos). Una revisión *post hoc*, participante por participante, de los acontecimientos adversos graves que llevó a cabo el comité de redacción no reveló diferencias clínicamente significativas entre los grupos en cuanto a la fisiopatología, la naturaleza, el tiempo de aparición, la intensidad o la evolución de dichos acontecimientos.

El número de participantes que fueron hospitalizados una o más veces fue similar en los dos grupos. Ninguno de los ingresos hospitalarios, en ninguno de los dos grupos, se clasificó como relacionado con la vacuna.

---

#### DISCUSIÓN

---

El dolor y las molestias provocados por el herpes zóster y la neuralgia posherpética causan una morbilidad importante entre los ancianos.<sup>9-12,15,28</sup> Aunque el herpes zóster no es una enfermedad de declaración obligatoria, calculamos que se producen al menos un millón de casos al año en los Estados Unidos, cifra que probablemente aumentará a medida que envejezca la población. Por consiguiente, cualquier medida de prevención supondría sustanciales ventajas tanto médicas como económicas.

La vacuna frente al herpes zóster redujo la carga de enfermedad debida al herpes zóster en las personas de 60 o más años de edad en un 61,1% y la incidencia de neuralgia posherpética en un 66,5%. Se demostró una eficacia significativa con respecto a la incidencia de la neuralgia posherpética, independientemente de cómo se definiese ésta, con una tendencia hacia una mayor eficacia en la neuralgia posherpética de larga duración. La vacuna mostró asimismo una eficacia significativa en lo que respecta a estos criterios de valoración, incluso cuando se estratificaron los resultados por edad y por sexo. La vacuna frente al herpes zóster redujo también la incidencia global de herpes zóster en un 51,3% e hizo disminuir de forma significativa el dolor y las molestias de aquellos participantes en los que apareció un herpes zóster. Aunque el efecto de la vacuna frente al herpes zóster sobre la incidencia del herpes zóster fue menor en las personas de mayor edad, su efecto sobre la gravedad de la enfermedad fue más pronunciado entre los participantes más ancianos, por lo que la  $EV_{CdeE}$ , que era el criterio principal de valoración del estudio, se mantuvo en el 55,4%.

En nuestra opinión, la eficacia observada de la vacuna frente al herpes zóster es un reflejo de su capacidad para reforzar la inmunidad frente al VVZ en las personas vacunadas, si bien este tema precisa la realización de más estudios. Las tasas de acontecimientos adversos graves, acontecimientos adversos sistémicos, hospitalización y mortalidad fueron bajas con esta vacuna frente al herpes zóster experimental. Los resultados fueron similares en los dos grupos del estudio y las reaccio-

nes locales en el lugar de inyección fueron, por lo general, de carácter leve. El mayor número de casos de herpes zóster de aparición temprana en el grupo placebo en comparación con el grupo vacunado, junto con el hecho de que no se detectara ADN del virus de la vacuna, indican que la vacuna no causó ni indujo herpes zóster.

La potencia mínima de la vacuna frente al herpes zóster administrada a los participantes en el estudio fue al menos 14 veces mayor que la potencia mínima de Varivax (Merck), la vacuna actualmente autorizada para la prevención de la varicela. Un estudio preliminar indicó que se necesitan potencias de esta magnitud para provocar un aumento significativo de la inmunidad celular frente al VVZ en los adultos ancianos — de ahí que para este estudio fuera preciso formular una vacuna de gran potencia. No nos consta la existencia de dato alguno que indique que la vacuna autorizada para la prevención de la varicela sea eficaz para proteger a los ancianos frente al herpes zóster o la neuralgia posherpética. Por lo tanto, no recomendamos el uso de dicha vacuna para intentar prevenir el herpes zóster y la neuralgia posherpética. Los resultados de nuestro estudio muestran que la vacunación de las personas inmunocompetentes de 60 o más años de edad con la vacuna frente al herpes zóster de virus vivos atenuados (Oka/

Merck) reduce de forma marcada la morbilidad asociada con el herpes zóster y la incidencia de la neuralgia posherpética.

Financiado por el Programa de estudios cooperativos de la Oficina de Investigación y Desarrollo del Departamento de Asuntos de los Veteranos, por una beca de Merck (otorgada al Programa de estudios cooperativos) y por una beca del Fondo de James R. y Jesse V. Scott para la investigación sobre el herpes zóster (otorgada al Dr. Oxman). La vacuna y el placebo utilizados en el estudio fueron suministrados por Merck; el fampiclovir fue suministrado por SmithKline Beecham y Novartis Pharmaceuticals.

Los Dres. Crawford, Gershon, Griffin, Levin, Schmader y Wright declaran haber recibido honorarios por asesoramiento, conferencias y otros servicios de Merck; los Dres. Betts, Greenberg, Kauffman, Levin, Weinberg y Wright declaran haber recibido becas de Merck; los Dres. Annunziato, C. Y. Chan, I. S. F. Chan, Crawford, Harbecke, Keller, Silber, Simberkoff y Wang y la Sra. Williams declaran poseer participaciones de Merck; los Dres. Annunziato y Levin declaran tener intereses parciales en las patentes relevantes; y los Dres. Annunziato, C. Y. Chan, I. S. F. Chan, Keller, Silber y Wang trabajan para Merck.

Dedicamos este artículo a la memoria de Edgar Hope-Simpson, cuyas fundamentales observaciones y su profética hipótesis sobre el herpes zóster constituyeron nuestra fuente de inspiración y nuestra base teórica, y a la memoria de John Franklin Enders, que nos enseñó lo que realmente importa.

Agradecimientos: damos las gracias a los miembros del comité de supervisión de los datos y la seguridad por garantizar la seguridad y la integridad del estudio durante un periodo de seis años, a los más de 38.000 participantes, cuya contribución ha sido fundamental para el éxito del estudio, al Dr. Robert H. Friedman por sus sabios consejos sobre el sistema automático de respuestas telefónicas y a los Catedráticos Michiaki Takahashi y J. Edwin Seegmiller y al fallecido Richard T. Perkin, presidente fundador de la Fundación para la investigación sobre el virus de la varicela zóster, por su apoyo.

#### ANEXO

Las afiliaciones de los autores son las siguientes: the Department of Veterans Affairs (VA) San Diego Healthcare System and the Departments of Medicine and Pathology, University of California, San Diego (M.N.O., H.M.W., J.C.G., P.A.B., R.H.); University of Colorado Health Sciences Center, Denver (M.J.L., A.W., A.R.H.); VA Cooperative Studies Program Coordinating Center, West Haven, Conn. (G.R.J., J.H.Z., P.N.P., T.C.K.); Geriatric Research, Education and Clinical Center, Durham VA Medical Center and Center for Aging, and the Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, N.C. (K.E.S.); Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (S.E.S., P.B., N.E.S., A.R.M.); St. Louis VA Medical Center and the Department of Medicine, Washington University, St. Louis (L.D.G.); VA Boston Healthcare System, Boston (R.D.A., R.P.G., D.J.C.); VA New York Harbor Healthcare System and the Department of Medicine, New York University School of Medicine, New York (M.S.S.); Columbia University, New York (A.A.G.); New Mexico VA Healthcare System, Albuquerque (L.E.D.); VA Cooperative Studies Program Clinical Research Pharmacy Coordinating Center, Albuquerque (K.D.B.); National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Md. (C.E.B.); Minneapolis VA Medical Center, Minneapolis (V.A.M.); VA Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Mich. (C.A.K.); Edward Hines Jr. VA Hospital, Chicago (C.T.P.); VA Puget Sound Healthcare System, Seattle (K.M.N.); University of Rochester Medical Center, Rochester, N.Y. (R.E.B.); Vanderbilt University Medical Center, Nashville (P.F.W., M.R.G.); Baltimore VA Medical Center, Baltimore (S.K.K.); Birmingham VA Medical Center, Birmingham, Ala. (J.W.G.); VA Palo Alto Healthcare System, Palo Alto, Calif. (J.L., M.H.); Baylor College of Medicine, Houston (W.A.K.); University of Texas Health Science Center San Antonio, San Antonio (G.E.C.); Northport VA Medical Center, Northport, N.Y. (S.S.Y., Z.L.); James A. Haley Veterans Hospital, Tampa, Fla. (J.F.T.); Lexington VA Medical Center, Lexington, Ky. (R.N.G.); Merck Research Laboratories, West Point, Pa. (P.M.K., C.Y.C., I.S.F.C., W.W.B.W., P.W.A., J.L.S.); University of California, Los Angeles, Neuropsychiatric Institute, Los Angeles (M.R.I.).

Los miembros del Shingles Prevention Study Group fueron: *Writing committee* — M.N. Oxman (chair), R.D. Arbeit, L.D. Gelb, G.R. Johnson, M.J. Levin, K.E. Schmader, S.E. Straus, M.S. Simberkoff; *Planning and executive committees* — M.N. Oxman (chair), R.D. Arbeit, P. Barry, C.E. Beisel, K.D. Boardman, C.L. Colling, L.E. Davis, L.D. Gelb, A.A. Gershon, A.R. Hayward, M.R. Irwin, G.R. Johnson, M.J. Levin, P.N. Peduzzi, K.E. Schmader, M.S. Simberkoff, S.E. Straus, A. Weinberg, H.M. Williams, P.W. Annunziato, C.Y. Chan, I.S.F. Chan, S. Manoff, C.J. White; *Clinical evaluation committee* — L.D. Gelb, M.J. Levin, M.N. Oxman, K.E. Schmader, S.E. Straus, G.R. Johnson, H.M. Williams; *Data and safety monitoring board* — R. Whitley (chair), N. Blacklow, C. Crumpacker, R.H. Dworkin, J.D. Neaton, S.G. Self, J. Zaia; *VACS human rights committee, West Haven, Conn.* — R. Marottoli (chair), J.C. Niederman, W. Pritchett, F. Randall, D.G. Beckwith, R.C. Feldman, W. Farrell, S. Kasl, M. Zeman, R. Mehta, H. Allore, E.B. Perry, B. Kathe, M. Coral, D. Marshall, J. Solomon; *Clinical study sites* (listed in descending order of the number of subjects enrolled) — *Minneapolis VA Medical Center, Minneapolis*: V.A. Morrison (principal investigator), D.L. Condon, G.J. Kayser, T. Knutson, E. Lorenz, R. Mahlum, S. St. Marie; *VA San Diego Healthcare System, San Diego, Calif.*: J.C. Gua-

telli, P.A. Brooks (principal investigators), D.J. Beck, B.J. Blood, R. Bourne, J. Hutsell, S. Johns, A.D. Lucko, P. McCook, D. Ram, S.L. Smith; *Durham VA Medical Center, Durham, N.C.*: K.E. Schmader (principal investigator), T. Alexander-Howard, L. Folsom, N. Hampshire, J. Smith, V. Willi; *University of Colorado Health Sciences Center, Denver*: M.J. Levin (principal investigator), D. Barber, J. Block, N. Lang, L. Murray, S. Narro; *VA Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Mich.*: C.A. Kauffman (principal investigator), M. Ford, D. Hammer, M. Pesti, J.P. Thompson; *Edward Hines Jr. VA Hospital, Chicago*: C.T. Pachucki (principal investigator), J. Leal, M. Poly Samuel, D. Terry, N. Villanueva, S. Wood; *VA Puget Sound Healthcare System, Seattle*: K.M. Neuzil (principal investigator), P. Cleary, K. Greer, J. M. Laguire, K. Margulies, M. Moroz, J.A. Zuydhoek Nicholas; *St. Louis VA Medical Center, St. Louis*: L. Gelb (principal investigator), C. Bodicky, E.A. Clark, L. Conwill, R.E. Davis, C. Goessling; *New Mexico VA Healthcare System, Albuquerque*: L.E. Davis, M.K. King (principal investigators), M. Bowles, M. Estrada, K. Falkenberg, A. Garduno, J.E. Jones; *University of Rochester Medical Center, Rochester, N.Y.*: R.F. Betts (principal investigator), E. Barker, B. Fernaays, B. Mahoney, J. Marianacci; *Vanderbilt University Medical Center, Nashville*: P.F. Wright, M.R. Griffin (principal investigators), P. Chapin, L. Craddock, T. McMinn, C. Meisch, B. Redd, C. Robbins, J. Sanders; *National Institutes of Health, Bethesda, Md.*: P. Brunell, N.E. Soto, A.R. Marques (principal investigators), C. Groden, P. Hohman, C. Jones, M. Kelly, R. McCown, E. Meshesha, M. Raj, V. Koneti Rao; *Baltimore VA Medical Center, Baltimore*: S.K. Keay (principal investigator), C. Boyce, T. Bremer, K.B. Haymart, N.D. Lamb, J. Murray; *VA Boston Healthcare System, Boston*: R.D. Arbeit, R.P. Goodman, D.J. Cotton (principal investigators), J. Ambrosino, M. Campasano, I. Cook, D.J. Cowan, S.A. Davis, Jr., B. Dionian, C. Flemming, R. Serrao, J. Strymish, D. Syat; *Birmingham VA Medical Center, Birmingham, Ala.*: J.W. Gnann, Jr. (principal investigator), L. Davis, M.S. Holloway, J. Moody, P. Pappas, T. Reynolds, M. Salvaggio, N. Story, L.J. Williams; *VA Palo Alto Healthcare System, Palo Alto, Calif.*: J. Loutit, M. Holodny (principal investigators), D. Cowley, S.C. Ezeji-Okoye, V.L. Faria, K.F. Kodair, S.M. Rios; *Baylor College of Medicine, Houston*: W.A. Keitel (principal investigator), C.B. Dyer, H. El-Sahli, R.J. Hamill, P. Holder, K. Humphrey, I. Leonard, C. Tajonera, J. Wells; *VA New York Harbor Healthcare System (New York campus), New York*: M.S. Simberkoff (principal investigator), J.P. Adams, S. Diaz, D. Head, M.M. Lacher; *University of Texas Health Science Center San Antonio, San Antonio*: G.E. Crawford (principal investigator), S. Andrews, S. Campbell, D. Hicks, C. Revado, P. Shope, K. Summers; *Northport VA Medical Center, Northport, N.Y.*: S. Yeh, V.E. Jimenez, Z. Lobo (principal investigators), S. Chien, L. Donnelly, B. Lorenzo, S. Lovitt, J.M. Schanfeld, M.C. Stanganelli, A. Zias; *James A. Haley Veterans Hospital, Tampa, Fla.*: J.F. Toney (principal investigator), J. Kirk, D. Kuziel, R. Morales, J.H. Stocks, M. Walker; *Lexington VA Medical Center, Lexington, Ky.*: R.N. Greenberg (principal investigator), J. Cox, K. Damron, L. Danko, N. Johnson, D. Meade, T.R. Mucci, J. Peake; *VA Cooperative Studies Program Coordinating Center, VA Connecticut Healthcare System, West Haven*: G.R. Johnson (study biostatistician), M. Antonelli, D. Collins, P. Collins, R. Concepcion, C. Cushing, K. Dellert, K. DiBenedetto, A. Hudson, B.J. Huff, T.C. Kyriakides, K. Newwine, P. O'Brien, V. McBride, S. O'Neil, P.N. Peduzzi, J. Vitale, T. Warholak, D. Wood, J.H. Zhang; *VA Cooperative Studies Program Clinical Research Pharmacy Coordinating Center, Albuquerque, N.M.*: K.D. Boardman, C.L. Colling, B. Del Curto, R.W. Fetter, J. Peterson, M.R. Sather; *VA Office of Research and Development, Washington, D.C.*: D. Deykin, J. Feussner, S. Fihn, B. Schuster, P. Lavori, S. Berkowitz, J. Gough, G. Huang; *Study chair's office, VA San Diego Healthcare System, San Diego, Calif.*: M.N. Oxman (study chair), H.M. Williams (national study coordinator), A.E. Kendall, S. Markum, J. Pettiford; *Central Diagnostic Laboratory VA San Diego Healthcare System, San Diego, Calif.*: R. Harbecke, Y. Naidu, L.J. Wopschall; *Central Cell-Mediated Immunity Laboratory, University of Colorado Health Sciences Center, Denver*: A.R. Hayward, A. Weinberg, D. Elizabeth, L. Enomoto, M. Jones; *Central Cell-Mediated Immunity Laboratory, San Diego VA Healthcare System, San Diego, Calif.*: H.A. Stanley, P. Jordan; *Merck Research Laboratories, West Point, Pa.*: K. Abraham, K. Adair, L. Amornwichee, P. Annunziato, D. Anzalone, B. Arnold, N. Brown, P. Brownell, M. Bulotsky, M. Caulfield, C.Y. Chan, I.S.F. Chan, F. Chen, C. Cheney, K. Chirgwin, J. Chodakewitz, S. Ci, J. Clair, K. Coll, S. Cook, P. Coplan, D. Cromley, C. Durkan, L. Eaton, J. Field, T. Fitzgerald, J. Ginanni, E. Giuliani, C. Gracin, D. Gutsch, A. Harmon, K. Hencken, J. Heyse, L. Hostelley, C. Ip, H. Joseph, J. Kang, R. Kaufhold, P.M. Keller, B. Lang, L. Levit, S. Lewis, S. Li, J. Liu, J. Lou, R. Lowry, S. Manoff, R. Marchese, H. Matthews, T. Morley, K. Murray, A. Ngai, A. Nikas, C. O'Brien, G. Pannicke, N. Patel, K. Perrin, L. Petrukhin, S. Ptyza, J. Rafter, V. Rednar, B. Rich, L. Rubinstein, K. Russell, R. Rutledge, J. Ryan, P. Saddier, J. Sadoff, K. Schlienger, F. Schödel, S. Senior, A. Shaw, T. Sheehan, J. Silber, J. Smith, Y. Su, T. Sterling, D. Stinson, S. Sutradhar, M.E. Thompson, R. Vessey, H. Wang, J. Wang, W. Wang, R. Wasserman, M. Waters, D. Weiss, C.J. White, M. Wooters, J. Xu; *Study monitoring* — Covalent Group, Wayne, Pa; *VACSP Good Clinical Practice Monitoring (SMART), Albuquerque, N.M.*: C. Haakenson, C. Colling, D. Krueger, and L. Taylor.

REFERENCIAS

1. Head H, Campbell AW. The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localization. *Brain* 1900;23:353-523.
2. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002;347:340-6.
3. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
4. Weller TH. Varicella and herpes zoster: changing concepts of the natural history, control, and importance of a not-so-benign virus. *N Engl J Med* 1983;309:1434-40.
5. Oxman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella zoster virus: virology and clinical management*. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2000:246-75.
6. Burgoon CF Jr, Burgoon JS, Baldrige GD. The natural history of herpes zoster. *JAMA* 1957;164:265-9.
7. Ragozzino MW, Melton LF III, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:310-6.
8. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995;155:1605-9.
9. Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain* 1996;67:241-51.
10. Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract* 1975;25:571-5.
11. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia — pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996;335:32-42.
12. Lydick E, Epstein RS, Himmelberger D, White CJ. Herpes zoster and quality of life: a self-limited disease with severe impact. *Neurology* 1995;45:Suppl 8:S52-S53.
13. Dworkin RH, Schmader KE. The treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis* 2003;36:877-82.
14. Dolin R, Reichman RC, Mazur MH, Whitley RJ. NIH conference: herpes zoster-varicella infections in immunosuppressed patients. *Ann Intern Med* 1978;89:375-88.
15. Galil K, Choo PW, Donahue JG, Platt R. The sequelae of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1997;157:1209-13.
16. Wilson A, Sharp M, Koropchak CM, Ting SF, Arvin AM. Subclinical varicella-zoster virus viremia, herpes zoster, and T lymphocyte immunity to varicella-zoster viral antigens after bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1992;165:119-26.
17. Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992;166:1153-6.
18. Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. *Neurology* 1980;30:582-7.
19. Berger R, Florent G, Just M. Decrease of the lymphoproliferative response to varicella-zoster virus antigen in the aged. *Infect Immun* 1981;32:24-7.
20. Burke BL, Steele RW, Beard OW, Wood JS, Cain TD, Marmer DJ. Immune response to varicella-zoster in the aged. *Arch Intern Med* 1982;142:291-3.
21. Levin MJ, Murray M, Rotbart HA, Zerbar GO, White J, Hayward AR. Immune re-



- sponse of elderly individuals to a live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1992;166:253-9.
22. Oxman MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurology* 1995;45:Suppl 8:S41-S46.
23. Levin MJ, Barber D, Goldblatt E, et al. Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect. *J Infect Dis* 1998;178:Suppl 1:S109-S112.
24. Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, et al. Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. *J Infect Dis* 2003;188:1336-44.
25. Trannoy E, Berger R, Hollander G, et al. Vaccination of immunocompetent elderly subjects with a live attenuated Oka strain of varicella zoster virus: a randomized, controlled, dose-response trial. *Vaccine* 2000;18:1700-6.
26. Redman RL, Nader S, Zerboni L, et al. Early reconstitution of immunity and decreased severity of herpes zoster in bone marrow transplant recipients immunized with inactivated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1997;176:578-85.
27. Hata A, Asanuma H, Rinki M, et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med* 2002;347:26-34.
28. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain* 2004;5:344-56.
29. Ware JJr, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34:220-33.
30. Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res* 1993;2:169-80.
31. Chang MN, Guess HA, Heyse JF. Reduction in burden of illness: a new efficacy measure for prevention trials. *Stat Med* 1994;13:1807-14.
32. Lydick E, Epstein RS, Himmelberger D, White CJ. Area under the curve: a metric for patient subjective responses in episodic diseases. *Qual Life Res* 1995;4:41-5.
33. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC, et al. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain* 1983;17:197-210.
34. Guess HA, Lydick EG, Small RD, Miller LP. Epidemiologic programs for computers and calculators: exact binomial confidence intervals for the relative risk in follow-up studies with sparsely stratified incidence density data. *Am J Epidemiol* 1987;125:340-7.
35. Guess HA, Thomas JE. A rapidly converging algorithm for exact binomial confidence intervals about the relative risk in follow-up studies with stratified incidence-density data. *Epidemiology* 1990;1:75-7.
36. Martin DO, Austin H. Exact estimates for a rate ratio. *Epidemiology* 1996;7:29-33.
37. Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* 1988;75:800-2.
38. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med* 1985;4:213-26.

Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.







## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

is a publication of NEJM Group, a division of the Massachusetts Medical Society.

The New England Journal of Medicine (ISSN 0028-4793) is published weekly in the English language from Editorial Offices at 10 Shattuck Street, Boston, MA 02115-6094 USA – Fax: (617) 734-4457. Business and Subscription Offices are at 860 Winter Street, Waltham, MA 02451-1412 USA – Fax: (781) 893-0413; Tel: (781) 893-3800 x5515; website: [www.nejm.org](http://www.nejm.org). Those wishing to order subscriptions from outside The Americas may also contact European Magazine Distribution (EMD) – Fax: (49) 30 3132032 (Berlin, Germany).

Material printed in The NEJM is copyrighted by The Massachusetts Medical Society. All rights reserved. No part of this reprint may be reproduced, displayed, or transmitted in any form or by any means without prior written permission from the Publisher. Please contact the Permissions & Licensing Department at 860 Winter Street, Waltham, MA 02451 USA, or fax permissions requests to: (781) 434-7633. For bulk reprints please fax to (781) 893-8103.

The NEJM does not hold itself responsible for statements made by any contributor. Statements or opinions expressed in The NEJM reflect the views of the author(s) and not the official policy of the Massachusetts Medical Society unless so stated. NEJM reprints are not intended as the sole source of clinical information on this topic. Readers are advised to search the NEJM Web site at [www.nejm.org](http://www.nejm.org) and other medical sources for relevant clinical information on this topic. Reprints of articles published in The NEJM are distributed only as free-standing educational material. They are not intended to endorse or promote any organization or its products or services.

