

# Eficacia, seguridad y tolerabilidad de la vacuna contra el herpes zóster en personas entre 50 y 59 años de edad

Kenneth E. Schmader,<sup>1,2</sup> Myron J. Levin,<sup>3</sup> John W. Gnann Jr,<sup>4,5</sup> Shelly A. McNeil,<sup>6</sup> Timo Vesikari,<sup>7</sup> Robert F. Betts,<sup>8</sup> Susan Keay,<sup>9</sup> Jon E. Stek,<sup>10</sup> Nickoya D. Bundick,<sup>10</sup> Shu-Chih Su,<sup>10</sup> Yanli Zhao,<sup>10</sup> Xiaoming Li,<sup>10</sup> Ivan S. F. Chan,<sup>10</sup> Paula W. Annunziato,<sup>10</sup> y Janie Parrino<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Duke University, <sup>2</sup>Geriatric Research Education and Clinical Centers, Durham Veterans Affairs Medical Center, North Carolina; <sup>3</sup>University of Colorado School of Medicine, Aurora; <sup>4</sup>University of Alabama at Birmingham, <sup>5</sup>Birmingham Veterans Affairs Medical Center, Alabama; <sup>6</sup>Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canadá; <sup>7</sup>University of Tampere, Finland; <sup>8</sup>University of Rochester, New York, <sup>9</sup>Veterans Affairs Maryland Health Care System, Baltimore, y <sup>10</sup>Merck, Sharp, y Dohme Corp, Whitehouse Station, New Jersey

**Antecedentes.** El herpes zóster (HZ) afecta adversamente a personas entre 50 y 59 años de edad, pero la eficacia de la vacuna no se ha evaluado en esta población. Este estudio se diseñó para determinar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la vacuna contra el herpes zóster para prevenir el HZ en personas de 50 a 59 años de edad.

**Métodos.** Éste fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 22.439 sujetos entre 50 y 59 años de edad realizado en América del Norte y Europa. Los sujetos recibieron 1 dosis de la vacuna zóster (VZ) (Zostavax; Merck) y se los siguió para determinar la aparición de HZ durante  $\geq 1$  año (media, 1,3 años) post-vacunación hasta una cantidad de  $\geq 96$  casos de HZ confirmados (determinada evaluando hisopados de lesiones para la detección del ADN del virus varicela zóster mediante reacción en cadena de la polimerasa). Se hizo seguimiento de los sujetos para determinar todos los eventos adversos (EA) desde el día 1 hasta el día 42 post-vacunación y los EA serios (EAS) hasta el día 182 post-vacunación.

**Resultados.** La VZ redujo la incidencia de HZ (30 casos en el grupo de la vacuna, 1,99/1000 personas-años vs. 99 casos en el grupo placebo, 6,57/1000 personas-años). La eficacia de la vacuna para prevenir el HZ fue del 69,8% (intervalo de confianza del 95%, 54,1–80,6). El 72,8% de los sujetos del grupo VZ y el 41,5% del grupo placebo informaron EA, y la diferencia se debió principalmente a mayores tasas de EA en el sitio de inyección y cefalea. La proporción de sujetos que informaron EAS dentro de los 42 días post-vacunación (VZ, 0,6%; placebo, 0,5%) y 182 días post-vacunación (VZ, 2,1%; placebo, 1,9%) fue similar entre los grupos.

**Conclusiones.** En sujetos de 50 a 59 años de edad, la VZ redujo significativamente la incidencia de HZ y fue bien tolerada.

**Registro de estudios clínicos.** NCT00534248.

El herpes zóster (HZ), causado por la reactivación del virus varicela zóster (VVZ) latente en los ganglios de la raíz dorsal o de los nervios craneales, consiste en una erupción vesicular unilateral y dolor en el dermatoma afectado [1]. El dolor agudo y crónico (neuralgia postherpética [NPH]) asociado con el HZ interfiere en la funcionalidad diaria y reduce la calidad de vida relacionada con la salud [2–5]. La incidencia, gravedad, y duración del dolor por HZ y de la NPH aumentan con la edad [6–10]. En individuos de 50 a 59 años de edad en los Estados

Unidos, la incidencia del HZ es de 4,2–5,3 por 1000 personas-años, y el HZ afecta entre 168.000 y 212.000 personas por año [7, 8]. Un amplio estudio poblacional en adultos  $\geq 22$  años de edad reveló que la proporción de personas con HZ que tuvieron dolor agudo durante  $< 30$  días fue similar en los que tenían entre 50 y 59 años de edad y los que tenían entre 60 y 69 años de edad (87% vs. 83%, respectivamente) y las complicaciones no dolorosas, como por ejemplo complicaciones neurológicas, oculares y cutáneas, aparecieron con la misma frecuencia en los 2 grupos etarios [11].

El Estudio de Prevención de Herpes Zóster [Shingles Prevention Study (SPS)] demostró que la vacuna contra el herpes zóster (VZ) de virus vivos atenuados (Zostavax; Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ) reducía la carga de la enfermedad por HZ en personas  $\geq 60$  en un 61%; la incidencia de NPH en un 66%; y la incidencia de HZ en un 51% [12]. La eficacia de la VZ para prevenir el HZ disminuía a mayor edad (64% en sujetos de 60 a 69 años de edad; 41% en sujetos de 70 a

Recibido el 30 de junio de 2011; aceptado el 28 de octubre de 2011; publicado electrónicamente el 30 de enero de 2012.

Presentado en forma parcial: 48a Reunión anual de la Sociedad de enfermedades infecciosas de América, Vancouver, Canadá, 2010, Resumen 3363.

Correspondencia: Janie Parrino, MD, Merck, Sharp, and Dohme Corp, PO Box 1000, UG3CD-28, North Wales, PA 19454-1099 (janie\_parrino@merck.com).

Clinical Infectious Diseases 2012;54(7):922–8

© The Author 2012. Publicado por la Oxford University Press en nombre de la Sociedad de enfermedades infecciosas de América. Todos los derechos reservados. Para permisos, enviar correo electrónico:

journals.permissions@oup.com.

DOI: 10.1093/cid/cir970

79 años de edad; y 18% en sujetos  $\geq 80$  años de edad) [13].

La inmunidad mediada por células (IMC) es decisiva para la contención del VVZ [14, 15]. El aumento relacionado con la edad en la incidencia del HZ está íntimamente vinculado con una reducción relacionada con la edad en la IMC específica para el VVZ (IMC-VVZ) [16–19]. La VZ produjo un aumento significativo en la inmunidad específica para el VVZ cuando se la midió en una subcohorta del SPS, utilizando 3 modalidades diferentes (frecuencia de células respondedoras, ensayo inmunospot ligado a enzimas para interferón gamma, y anticuerpo medido mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas para glicoproteína). Las 3 modalidades se correlacionaron con protección frente al HZ [14]. La inmunogenicidad de la VZ disminuye con la edad [14, 19] y no fue inferior en sujetos de 50 a 59 años de edad y en sujetos  $\geq 60$  años de edad [20]. La VZ se aprobó en algunos países para la prevención del HZ en personas  $\geq 50$  años de edad sobre la base de inmunogenicidad sin datos de eficacia clínica en individuos de 50 a 59 años de edad.

Este original describe los hallazgos del estudio sobre la base del objetivo principal de determinar la eficacia de la VZ para prevenir el HZ en personas de 50 a 59 años de edad y el objetivo secundario de determinar la seguridad y tolerabilidad general de la VZ en estos sujetos. En otra publicación, se informará la inmunogenicidad de la VZ (objetivo secundario) y la asociación de la respuesta de los anticuerpos a la semana 6 post-vacunación con el riesgo de HZ (objetivo terciario) en este grupo etario.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Éste fue un estudio multicéntrico (105 centros), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo orientado por eventos, realizado en América del Norte y Europa entre octubre de 2007 y enero de 2010. Se siguió a los sujetos para determinar la aparición de HZ  $\geq 1$  año hasta que se habían acumulado 96 casos de HZ confirmados. Se aleatorizaron en total 22.439 sujetos en una proporción 1:1 de acuerdo con un esquema de aleatorización equilibrado por centro para recibir ya sea la VZ o un placebo. Un comité de monitoreo de datos independiente evaluó los datos de seguridad y el avance del estudio.

### Población del estudio

Para el estudio eran elegibles sujetos sanos de 50 a 59 años de edad con antecedentes de varicela o residencia en una zona endémica para el VVZ (una zona en la que la varicela sea una enfermedad común de la infancia) durante  $\geq 30$  años. Se excluyeron las personas con compromiso inmunológico resultante de la enfermedad (por ej. virus de la inmunodeficiencia humana, cáncer) o de tratamientos (por ej. corticoides, quimioterapia, receptores de trasplante). Otros criterios de exclusión fueron similares a los utilizados en el SPS [12]. El protocolo se realizó en conformidad con los principios de la buena práctica clínica y fue aprobado por el comité de revisión ética de cada país/centro participante; se obtuvo el consentimiento informado escrito de cada sujeto antes del ingreso al estudio.

Se utilizó un sistema interactivo de respuesta de voz (IVRS)

para aleatorizar a los sujetos a las asignaciones por grupo de vacunación de acuerdo con un esquema central computarizado. Posteriormente, el IVRS asignó a cada sujeto un vial de VZ o placebo, y diluyente, cada uno envasado con un número de identificación único del componente que correspondía al grupo de vacunación aleatorizado del sujeto.

### Intervención

Se suministraron VZ y placebo liofilizados en viales unidos de 0,7 mL y se los conservó a una temperatura de  $-15^{\circ}\text{C}$  o menos. El placebo contenía los mismos estabilizadores que la VZ pero sin componentes virales o virus vivos. La VZ y el placebo se reconstituyeron con diluyente estéril inmediatamente antes de la administración. Todos los sujetos recibieron una sola inyección subcutánea de 0,65 mL ya sea de VZ o placebo en la zona deltoide.

### Seguimiento

Se informó a los sujetos respecto de los signos y síntomas de HZ y se les indicó que llamaran a su centro del estudio si ocurrían síntomas de HZ o algún evento adverso severo (EAS), inesperado o serio. Se mantuvo contacto mensual mediante el IVRS hasta la finalización del estudio para asegurarnos de que se informaran los síntomas indicadores de HZ. Un investigador del centro evaluaba a los sujetos que informaban síntomas de HZ para determinar si el sujeto tenía un caso sospechoso de HZ e iniciar el tratamiento, si estaba indicado. Los sujetos con sospecha de HZ se incluyeron en un seguimiento de casos de HZ durante 21 días. Se contactó telefónicamente a los sujetos 4 y 6 meses después de la vacunación para asegurarnos de que se informaran todos los EAS y en la visita de cierre al final del estudio.

### Evaluación de la eficacia

#### *Evaluación de casos sospechosos de HZ*

Se registraron las características de la erupción del HZ y se presentaron los hisopados de las lesiones a Merck para la detección del VVZ, herpes simple, y ADN de  $\beta$ -globina humana utilizando un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *por sus siglas en inglés*) [21]. Los sujetos que desarrollaron HZ sospechoso recibieron tratamiento antiviral y analgésicos según el criterio del médico tratante de acuerdo con la práctica clínica usual.

Cada 3 días durante el período de 21 días después del inicio de la erupción, se solicitó a los sujetos que valoraran el dolor agudo relacionado con HZ (mínimo, promedio, peor) en las 24 horas previas en una escala de valoración de 0 (sin dolor) a 10 (el peor dolor imaginable) utilizando el Inventario de dolor para zóster abreviado (ZBPI, *por sus siglas en inglés*), una medida validada del dolor relacionado con HZ [3, 22].

#### *Determinación de casos de HZ confirmados*

Los casos sospechosos de HZ se definían como “HZ confirmado” si había ADN de VVZ presente en la PCR de la lesión cutánea. Si el ensayo de PCR era positivo para  $\beta$ -globina o ADN de VHS y negativo para ADN de VVZ, entonces el caso se definía como “no HZ.” Si no había muestra o la muestra era inadecuada, la confirmación del caso la decidía un comité de evaluación clínica que consistía en 6 médicos con experiencia en HZ que desco-

nocían la asignación de las vacunas y evaluaron todos los casos sospechosos de HZ.

### Evaluación de seguridad

El día 1, se vacunó a los sujetos y se entregó una tarjeta de vacunación para registrar todos los eventos adversos (EA) desde el día 1 hasta el día 42 post-vacunación (el período de seguimiento de seguridad principal). Durante el período de seguimiento de seguridad secundario (días 43–182 post-vacunación), se siguió a los sujetos para determinar la aparición de EAS. Los EAS relacionados con la vacuna y las muertes se informaron durante todo el estudio.

### Análisis estadístico

#### Eficacia

El criterio de valoración principal de eficacia fue la incidencia de HZ en los grupos ZV y placebo, definida como el número de casos de HZ confirmados por 1000 personas-años de seguimiento después de la vacunación. Para un caso de HZ confirmado, el tiempo de seguimiento para la vigilancia de HZ era el número de días desde la vacunación hasta el comienzo del HZ. Para un sujeto que no desarrollaba un caso de HZ confirmado, el tiempo de seguimiento para la vigilancia de HZ era el número de días desde la vacunación hasta el último día de seguimiento del estudio del sujeto. La eficacia de la vacuna para el HZ ( $EV_{HZ}$ ) fue la reducción relativa en la tasa de incidencia de HZ en el grupo de VZ frente a la observada en el grupo placebo. Con un total de  $\geq 96$  casos de HZ acumulados, el estudio proporcionó un poder global  $>90\%$  para detectar  $EV_{HZ} = 64\%$  en un nivel unilateral de 0,025. El criterio de éxito estadístico corresponde al límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% global bilateral para una  $EV_{HZ} >25\%$ . La prueba de la hipótesis y el IC correspondiente se basaron en un método condicional exacto [23]. Los análisis de eficacia se basaron en un método intención de tratar (ITT), que incluía a todos los sujetos aleatorizados, a menos que se especificara de otro modo. También se realizó un análisis intención de tratar modificado (MITT), que excluyó los casos de HZ confirmados que ocurrían dentro de los 30 días post-vacunación.

Para resumir el puntaje de dolor agudo del HZ en el tiempo, se utilizaron los puntajes de severidad-por-duración. Para cada caso de HZ confirmado, el puntaje severidad-por-duración del dolor agudo de HZ es el puntaje del área bajo la curva (AUC) definido por la curva de respuesta de dolor de HZ en el ZBPI desde la fecha de inicio del HZ hasta el día 21 después del inicio del HZ [12]. El puntaje del AUC es cero para todos los sujetos que no desarrollaron un caso de HZ confirmado. El puntaje medio severidad-por-duración en todos los sujetos aleatorizados fue una medida combinada de la incidencia de HZ, severidad, y duración del dolor agudo por HZ. Para el grupo de ZV o placebo, el puntaje medio era la suma del puntaje severidad-por-duración para cada sujeto dividido por el número total de sujetos en dicho grupo.

#### Seguridad

Se resumieron para cada grupo de vacunación las proporciones de sujetos con algún EA, EA en el sitio de inyección, EA sistémico, EAS, EAS relacionado con la vacuna, y discontinuación por EA durante el período de seguimiento de seguridad de 42 días. Las

diferencias de riesgo en estos parámetros de seguridad generales entre los 2 grupos y los IC del 95% bilaterales correspondientes sobre la diferencia de riesgo se proporcionaron utilizando un método asintótico.

El criterio de valoración principal de seguridad fue la incidencia de EAS observados durante el período de seguimiento post-vacunación de 42 días en cada grupo de vacunación. La relación de riesgos, el IC del 95% correspondiente, y el valor de  $P$  se calcularon utilizando un método asintótico. El IC del 95% bilateral asociado para la proporción en los grupos individuales se calculó utilizando el método exacto binomial. También se realizó un análisis similar para el período de seguimiento post-vacunación de 182 días.

## RESULTADOS

### Características de los sujetos del estudio

Como se observa en la Figura 1, 21.105 (94%) sujetos aleatorizados completaron el estudio. Los sujetos de ambos grupos eran comparables con respecto a las características basales (Tabla 1). Aproximadamente el 90% de los sujetos de ambos grupos tenía 1 o más afecciones médicas subyacentes, siendo hipertensión la más frecuente (28,6%). Más del 80% de los sujetos de ambos grupos de vacunación estaban recibiendo 1 o más medicamentos al inicio y durante el estudio. Los medicamentos concomitantes informados con más frecuencia fueron analgésicos (~28%), hipolipemiantes (~26%), e inhibidores de renina-angiotensina (~21%).

#### Eficacia

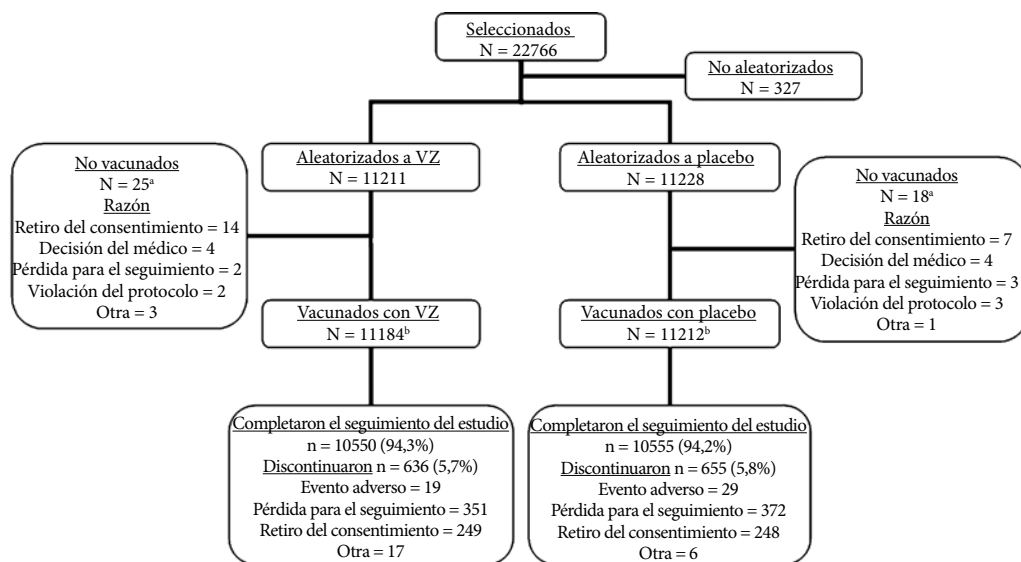
Se siguió a los sujetos de la población ITT durante 1,3 años en promedio (rango, 0 días–2 años) post-vacunación para determinar el desarrollo de HZ sospechoso, y se evaluaron 277 casos de HZ sospechosos. Entre ellos, 148 (53%) (79 en el grupo VZ, 69 en el grupo placebo) se consideraron no HZ, incluidos 112 que tuvieron una PCR negativa. Los 129 restantes (47%) tuvieron HZ confirmado (30 en el grupo VZ; 99 en el grupo placebo), incluidos 111 casos que tuvieron una PCR positiva (86% HZ confirmado) (24 en el grupo VZ, 87 en el grupo placebo). Ningún sujeto desarrolló un segundo caso de HZ confirmado.

En comparación con el placebo, la VZ redujo significativamente la incidencia de HZ. La  $EV_{HZ}$  fue del 69,8% (IC del 95%, 54,1%–80,6%) en el análisis ITT (Tabla 2), la cual cumplió con el criterio de éxito preespecificado para este criterio de valoración. En el análisis MITT, la  $EV_{HZ}$  estimada global fue del 72,4% (IC del 95%, 57,0%–82,9%).

Para evaluar la durabilidad de la  $EV_{HZ}$ , el período desde la aleatorización hasta el final del estudio se dividió en cuatro períodos consecutivos: 0–0,5 años, >0,5–1,0 años, >1,0–1,5 años, y >1,5 años (Tabla 2). Sobre la base de estos datos, la  $EV_{HZ}$  se mantuvo bastante estable durante el período de seguimiento del estudio.

El puntaje medio severidad-por-duración entre todos los sujetos en el grupo VZ fue inferior (0,13) al del grupo placebo (0,49). La reducción relativa estimada en este puntaje de dolor entre los 2 grupos fue del 73,0% (IC del 95%, 52,7; %–84,6%).

Entre los casos de HZ, los puntajes medios de severidad-por-duración fueron similares en los que recibieron la VZ (49,8) y



**Figura 1.** Disposición de los sujetos. <sup>a</sup> Estos 43 sujetos se incluyeron en los análisis de eficacia intención de tratar pero no en los análisis de seguridad. <sup>b</sup> Seis sujetos asignados a la vacuna contra el herpes zóster (VZ) recibieron placebo/diluyente; 4 sujetos asignados a placebo recibieron VZ.

placebo (56,0). En ambos grupos, los peores puntajes de dolor fueron más altos dentro de los primeros 8 días después del inicio del HZ, y luego, en general, disminuyeron durante el periodo de seguimiento restante de 21 días. Entre los casos de HZ, el 57,1% de los sujetos del grupo VZ y el 62,2% de los sujetos del grupo placebo tuvieron 2 o más informes de puntajes de peor dolor por HZ  $\geq 3$  en el ZBPI.

### Seguridad

Se obtuvo el seguimiento de seguridad para más del 99% de los sujetos de cada grupo de vacunación (Tabla 3). Aproximadamente

**Tabla 1. Características de los sujetos**

	Vacuna zóster		Placebo	
	(N = 11.211)		(N = 11.228)	
	No.	%	No.	%
Sexo				
Masculino	4298	38,3	4256	37,9
Femenino	6913	61,7	6972	62,1
Edad (a)				
Media $\pm$ DE	54,9 $\pm$ 2,8		54,8 $\pm$ 2,8	
Raza				
Blanca	10.588	94,4	10.601	94,4
Negra o afroamericana	468	4,2	476	4,2
Asiática	80	0,7	68	0,6
Otra <sup>a</sup>	75	0,7	83	0,7

Abreviatura: DE, desviación estándar.

<sup>a</sup> Otra incluye indio americano o nativo de Alaska, multirracial, nativo de Hawai u otro habitante de las Islas del Pacífico.

el 73% de los sujetos informaron  $\geq 1$  EA en el grupo VZ en comparación con el 42% en el grupo placebo, principalmente debido a tasas diferentes de EA en el sitio de inyección (VZ, 64%; placebo, 14%; diferencia de riesgo, 49,5; IC del 95%, 48,4–50,6). Una muy baja proporción de EA en el sitio de inyección se valoró como de intensidad severa (VZ, 0,7%; placebo, 0,1%). El 35% y el 34% de los sujetos que recibieron VZ y placebo, respectivamente, informaron EA clínicos sistémicos. El 6,7% de los EA sistémicos informados en el grupo VZ y el 4,7% de los informados en el grupo placebo se consideraron relacionados con la vacuna (diferencia de riesgo, 2,0; IC del 95%, 1,4–2,6).

El EA sistémico informado con más frecuencia fue cefalea (VZ, 9,4%; placebo, 8,2%), el cual se consideró relacionado con la vacuna en  $\sim 3\%$  y  $\sim 2\%$  en los grupos VZ y placebo, respectivamente. Cuando se excluyó cefalea de los análisis, no hubo diferencia significativa en los EA sistémicos relacionados con la vacuna entre los dos grupos de vacunación (diferencia de riesgo, 1,17; IC del 95%, -0,0–2,4).

La proporción de sujetos que informaron EAS que ocurrieron en el periodo post-vacunación de 42 días fue similar en los grupos VZ (0,6%) y placebo (0,5%) (riesgo relativo, 1,13; IC del 95%, 0,81–1,60). La proporción de sujetos que informaron EAS que ocurrieron en el periodo post-vacunación de 182 días también fue similar en los grupos VZ (2,1%) y placebo (1,9%) (riesgo relativo, 1,11; IC del 95%, 0,92–1,33). El único EAS evaluado como relacionado con la vacuna por un investigador del estudio fue una reacción anafiláctica 15 minutos después de la vacunación en un sujeto del grupo VZ. El sujeto fue tratado con epinefrina y metilprednisolona. Una recurrencia de los síntomas requirió que se volviera a administrar el tratamiento; el evento se resolvió más tarde el mismo día.

Cuarenta y ocho sujetos tuvieron EAS fatales durante el estudio (18 en el grupo VZ, 30 en el grupo placebo). Las tasas

**Tabla 2. Incidencia de casos de herpes zóster confirmados**

Población	Vacuna zóster (N = 11.211)				Placebo (N = 11.228)				Eficacia de la vacuna (IC del 95%)
	Casos de HZ	No.	Seguimiento total <sup>a</sup>	Incidencia estimada <sup>b</sup>	Casos de HZ	No.	Seguimiento total <sup>a</sup>	Incidencia estimada <sup>b</sup>	
ITT (duración total del estudio)	30	11.211	15.042,85	1,99	99	11.228	15.009,62	6,60	69,8% (54,1–80,6)
ITT 0,0–0,5 años	9	11.186	5536,77	1,62	39	11.210	5541,08	7,04	76,9% (51,5–90,2)
ITT >0,5–1,0 años	13	10.954	5420,64	2,40	36	10.953	5407,72	6,66	64,0% (30,4–82,5)
ITT >1,0–1,5 años	7	10.747	3513,60	2,00	20	10.712	3496,06	5,72	65,2% (14,3–87,6)
ITT >1,5 años	1	3743	571,84	1,75	4	3728	564,76	7,08	75,3% (-149,5–99,5)
MITT	26	11.165	14.124,16	1,84	94	11.189	14.091,27	6,67	72,4% (57,0–82,9)

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; HZ, herpes zóster; ITT, población con intención de tratar; MITT, población con intención de tratar modificada.

<sup>a</sup> Seguimiento total calculado en personas-años.

<sup>b</sup> Incidencia estimada calculada por 1000 personas-años.

observadas (por 1000 personas-años) para la totalidad de la población del estudio fueron similares en ambos grupos de vacunación (1,18 en el grupo VZ, 1,90 en el grupo placebo;  $P = 0,11$ ). El investigador consideró que ninguna de las muertes estaba relacionada con la vacuna.

De las 34 erupciones por HZ y similar a HZ informadas desde los días 1 a 42 post-vacunación, hubo 24 muestras disponibles y adecuadas para la prueba de PCR; se detectó el tipo natural en 3 sujetos del grupo VZ y en 7 sujetos del grupo placebo. De las 124 erupciones por varicela y similares a varicela informadas desde el día 1 al 42 post-vacunación, hubo 23 muestras disponibles y adecuadas para la prueba de PCR; se detectó VVZ en 1 erupción tipo varicela en un sujeto del grupo VZ, pero la cepa del virus no pudo determinarse.

## DISCUSIÓN

Este estudio demostró que la VZ redujo la incidencia de HZ en casi el 70% en personas entre 50 y 59 años de edad. Aproximadamente

el 20% de los casos de HZ ocurre en adultos de 50 a 59 años de edad [8], por lo tanto, el resultado de este estudio será de interés para médicos que atiendan pacientes entre 50 y 59 años de edad y para pacientes de ese grupo etario que puedan estar interesados en reducir su riesgo de zóster. La  $EV_{HZ}$  estimada cuando la VZ se administró a personas entre 50 y 59 años de edad se aproximó a la observada en personas de 60 a 69 años de edad (63,9%) en el SPS y fue mayor que la observada en personas  $\geq 70$  años de edad (37,6%). Es probable que la mayor  $EV_{HZ}$  en este estudio que en el SPS represente un recuerdo más robusto de la IMC específica para el VVZ entre individuos más jóvenes, ya que la edad es un fuerte factor determinante de la respuesta inmune a la VZ y las respuestas inmunes específicas para el VVZ inducidas por la vacuna se correlacionan con protección contra el HZ [14, 20, 24, 25] (datos no publicados, Merck Sharp and Dohme Corp).

La carga total de dolor agudo (severidad-por-duración) para el grupo del estudio que recibió la VZ fue significativamente menor que la carga total en el grupo placebo, pero únicamente entre los casos de HZ la carga de dolor agudo (severidad-por-duración)

**Tabla 3. Resumen de eventos clínicos adversos (días 1–42 post-vacunación)**

	Vacuna zóster		Placebo		Diferencia (IC del 95%)
	No.	%	No.	%	
Sujetos vacunados y con seguimiento de seguridad	11.094		11.116		
Con uno o más EA	8080	72,8	4613	41,5	31,3 (30,1–32,6)
EA en el sitio de inyección	7089	63,9	1596	14,4	49,5 (48,4–50,6)
EA sistémicos	3932	35,4	3722	33,5	2,0 (0,7–3,2)
Con EA relacionados con la vacuna <sup>a</sup>	7213	65,0	1988	17,9	47,1 (46,0–48,3)
EA en el sitio de inyección <sup>a</sup>	7089	63,9	1596	14,4	49,5 (48,4–50,0)
EA sistémicos <sup>a</sup>	746	6,7	526	4,7	2,0 (1,4–2,6)
Con EA serios	69	0,6 <sup>c</sup>	61	0,5 <sup>c</sup>	0,1 (-0,1–0,3)
EA serios relacionados con la vacuna <sup>a</sup>	1	0,0	0	0,0	0,0 (0–0,1)
Fallecidos <sup>b</sup>	1	0,0	3	0,0	0,0 (0–0)

El mismo sujeto puede aparecer en diferentes categorías pero se lo cuenta sólo una vez en cada categoría.

Abreviaturas: EA, eventos adversos; IC, intervalo de confianza.

<sup>a</sup> Determinado por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionado con la vacunación.

<sup>b</sup> El investigador determinó que ninguna muerte estaba relacionada con la vacuna

<sup>c</sup> Riesgo relativo de 1,13 (IC del 95%, 0,81–1,60)

fue similar en los 2 grupos de tratamiento. Esto indica que la mayor parte del efecto de la vacuna sobre el dolor agudo se debió a la prevención del HZ y no hubo atenuación significativa de la severidad de los casos. Esto también coincide con el SPS, el cual demostró que el efecto relativo de la vacuna sobre la prevención del HZ versus la atenuación del HZ disminuía con la edad de la persona vacunada [12, 26].

El dolor agudo en pacientes de 50 a 59 años de edad es similar al experimentado en la fase aguda por personas mayores [27], lo cual es importante debido a que una gran proporción del grupo de personas de menor edad por lo general están empleadas, y el HZ da lugar a una pérdida importante de tiempo de trabajo así como también disminución de la productividad en los que permanecen en el trabajo [28]. En un estudio basado en una encuesta, las personas de 50 a 59 años de edad con HZ que trabajan informaron 26,5 ± 4,8 horas de ausencia y el equivalente a 71,4 ± 11,7 horas de pérdida de productividad en el trabajo [28].

En general, la VZ fue bien tolerada en este grupo etario. Los EAS que ocurrieron dentro de los 42 días post-vacunación fueron menores en este estudio (VZ, 0,6%; placebo, 0,5%) que en el SPS (VZ, 1,4%; placebo, 1,4%).

Es importante remarcar las limitaciones del estudio. Los aspectos relacionados con la consistencia de diagnóstico son una preocupación en cualquier estudio multicéntrico amplio. En este estudio, la incidencia de HZ en los que recibieron placebo coincidió con las expectativas para este grupo etario, los casos de HZ se determinaron principalmente mediante PCR, y el número de casos no HZ fue idéntico en ambos grupos, lo cual confirió tranquilidad sobre la consistencia de la designación de los casos de HZ. El estudio sólo midió el dolor agudo y no proporcionó datos sobre el efecto de la VZ sobre la NPH en este grupo etario; el tamaño de la muestra necesario para determinar el efecto sobre la NPH sería prohibitivamente amplio. En los pacientes mayores del SPS, la EV<sub>HZ</sub> persistió durante una mediana de 3,1 años (rango, 31 días–4,9 años) de seguimiento [12]. El estudio actual no aporta datos a los ya existentes sobre la duración del efecto de la vacuna, aunque la EV<sub>HZ</sub> fue estable durante el seguimiento de 1,3 años en promedio. La EV<sub>HZ</sub> en personas de 50 a 59 años deberá tener por lo menos la misma duración que la observada en el SPS debido a que la respuesta de recuerdo debería ser más robusta en personas más jóvenes [14].

En conclusión, en personas de 50 a 59 años, la VZ redujo considerablemente la incidencia de HZ y en general fue bien tolerada.

## Notas

**Agradecimientos.** Los autores desean agradecer a todos los sujetos que participaron en este estudio, así como también a los grupos de estudio del protocolo 022 de Zostavax: Alemania: Bergtholdt, Kindermann, Klein, Labitzke, Schaetzl, Schenkenberger, Stahl, y von Behren; Estados Unidos: Adams, Baxter, Bays, Berger, Berwald, Block, Bolshoun, Bowling, Brandon, Classen, Cohen, Cooperman, Cuevas, DeSantis, Dunlap, Earl, Ellison, Feldman, Fiel, Fisher, Fraser, Gerhard, Geisberg, Geohas, Gilderman, Gillum, Haselby, Hoeksra, Jennings, Juriansz, Keay, Kempf, Kirstein, Lawless, Levin, Littlejohn, McCarty, McCluskey, McGettigan, Mills, Miser, Misra, A. Murray, L. Murray, Noss, Pappas, Petit, Powell, Pragalos, Puopolo, Raad, Reisinger, Reynolds, Riffer, Risi, Rodstein, Ro-

gge, Rosen, Rubino, Schmader, Schumacher, Seidman, Seiler, Severance, Sharp, Shockey, Stringer, Strout, Throne, Tying, van Cleeff, y Woodruff; al Comité de Monitoreo de Datos: Crumpacker, Gravenstein, Neaton, Tilson, y Zaia; y al Comité de Evaluación Clínica: Betts, Gnann, Levin, Morrison, Schmader, y Weber. Bélgica: Leroux-Roels y Van Damme; Canadá: McElhaney, McNeil, Girard; Finlandia: Haapaniemi, Immonen, Ivanitskiy, Lagerstrom-Tirri, Karpaa, Karvonen, Kokko, Korhonen, Kuismanen, Seppa, y Virta.

K. E. S., M. J. L., J. W. G., S. A. M., T. V., R. F. B., y S. K. fueron responsables de la incorporación de sujetos, la obtención e interpretación de los datos, y de la preparación del original. X. L., Y. Z., I. S. F. C., P. W. A., y J. P. fueron responsables del concepto/diseño del estudio, del análisis/interpretación de los datos y de la preparación del original. J. E. S., N. D. B., y S.-C. S. fueron responsables del análisis/interpretación de los datos, y de la preparación del original.

**Apoyo financiero.** Este trabajo fue financiado por Merck, Sharp, and Dohme Corp (patrocinador). El patrocinador diseñó, ejecutó y analizó el estudio junto con investigadores externos. Si bien el patrocinador revisó el penúltimo borrador, las opiniones expresadas corresponden a los autores y pueden no reflejar necesariamente las del patrocinador. Todos los coautores aprobaron la versión final del original.

**Conflictos de interés potenciales.** R. F. B., J. W. G., S. A. M., T. V., y K. E. S. recibieron subvención de Merck, Sharp, & Dohme Corp para este estudio. J. E. S., N. D. B., S. C. S., Y. Z., X. L., I. S. F. C., P. W. A., y J. P. son empleados de Merck, Sharp, and Dohme Corp y poseen acciones y/u opciones de acciones en la compañía. M. J. L. es consultor para Merck y comparte los derechos de propiedad intelectual sobre Zostavax. S. K. recibió fondos administrados por la Baltimore Research and Education Foundation para este estudio.

Todos los autores presentaron el formulario ICMJE para la Declaración de conflictos de interés potenciales. Se declararon los conflictos que los editores consideran pertinentes al contenido del original.

## Bibliografía

- Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice: herpes zoster. *N Engl J Med* **2002**; 347:340–6.
- Katz J, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:342–8.
- Schmader KE, Sloane R, Pieper C, et al. The impact of acute herpes zoster pain and discomfort on functional status and quality of life in older adults. *Clin J Pain* **2007**; 23:490–6.
- Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplège A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med* **2010**; 8:37.
- Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med* **2005**; 2:e164.
- Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* **1965**; 58:9–20.
- Mullooly JP, Riedlinger K, Chun C, Weinmann S, Houston H. Incidence of herpes zoster, 1997–2002. *Epidemiol Infect* **2005**; 133:245–53.
- Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* **2007**; 82:1341–9.
- Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia—pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* **1996**; 335:32–42.
- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:S1–26.
- Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* **1982**; 61:310–6.
- 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**; 352:2271–84.
- Zostavax (zoster vaccine, live) [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp., **2009**. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm132831.pdf>. Accessed 25 January 2011.

14. Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, et al. VZV-Specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* **2008**; 197: 825–35.
15. Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN, et al. VZV-Specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* **2009**; 200:1068–77.
16. Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis* **2010**; 51:197–213.
17. Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. *Neurology* **1980**; 30:582–7.
18. 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.
19. Weinberg A, Lazar AA, Zerbe G, et al. Influence of age and nature of primary infection on varicella-zoster virus-specific cell-mediated immune responses. *J Infect Dis* **2010**; 201:1024–30.
20. Sutradhar SC, Wang WW, Schlienger K, et al. Comparison of the levels of immunogenicity and safety of Zostavax in adults 50 to 59 years old and in adults 60 years old or older. *Clin Vaccine Immunol* **2009**; 16:646–52.
21. Harbecke R, Keller PM, Oxman MN, et al. A real-time PCR assay to identify and discriminate among wild-type and vaccine strains of varicella-zoster virus and herpes simplex virus in clinical specimens. *J Med Virol* **2009**; 81:1310–22.
22. 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.
23. Chan IS, Bohidar NR. Exact power and sample size for vaccine efficacy studies. *Commun Stat Theory Meth* **1998**; 27:1305–22.
24. Kerzner B, Murray AV, Cheng E, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX<sup>®</sup> and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc* **2007**; 55:1499–507.
25. Gilderman LI, Lawless FJ, Nolen TM, et al. A double-blind, randomized, controlled, multicenter safety and immunogenicity study of a refrigerator-stable formulation of ZOSTAVAX<sup>®</sup>. *Clin Vaccine Immunol* **2008**; 15:314–9. Comment in: *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16:1381; author reply 1381–2.
26. Schmader KE, Johnson GR, Saddier P, et al. Effect of a zoster vaccine on herpes zoster-related interference with functional status and health-related quality of life measures in older adults. *J Am Geriatr Soc* **2010**; 58:1634–41.
27. Brisson M, Drolet M, Oxman M, et al. A prospective study of herpes zoster severity of illness. *Clin J Pain* **2010**; 26:656–66.
28. White RR, Lenhart G, Singhal PK, et al. Incremental 1-year medical resource utilization and costs for patients with herpes zoster from a set of US health plans. *Pharmacoeconomics* **2009**; 27:781–92.

Título y publicación originales:

“Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50–59 Years”  
Kenneth E. Schmader et al. - *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(7):922–8

Responsable de la traducción al español © 2013 Content Ed Net.

Copyright © 2012 El autor. Publicado por Oxford University Press en nombre de la Infectious Diseases Society of America. Todos los derechos reservados, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en algún sistema en donde pueda recuperarse, o ser transmitida de ninguna manera ni por ningún medio electrónico, mecánico, de fotocopiado, de grabación o cualquier otro sin el permiso previo por escrito de la editorial.

Aviso legal/Disclaimer del Fármaco y Material:

Se han tomado razonablemente todas las precauciones por parte de los autores, redactores y la editorial para verificar el nombre de los fármacos y sus dosis, así como el resultado del trabajo experimental y datos clínicos publicados en este artículo. Las opiniones expresadas por parte de los autores, no son necesariamente la de los redactores o la editorial. La responsabilidad última del empleo y dosificación de los fármacos mencionados en el artículo y en la interpretación del material publicado corresponde con la práctica clínica y los redactores y editores no pueden aceptar ninguna responsabilidad en absoluto con respecto a cualquier reclamación por daños y perjuicios que surjan. Por favor, comuníquese a los redactores cualquier error. Para petición de permisos, por favor envíe un e-mail: journals.permissions@oup.com

Aviso legal/Disclaimer de la traducción:

OPL y la Infectious Diseases Society of America no es en modo alguno responsable del uso de la traducción, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de éstos. Content Ed Net es el único responsable de la traducción publicada en esta separata.

MSD proporciona este material como un servicio profesional a la comunidad médica.

La información contenida en esta publicación representa las evaluaciones y opiniones particulares del (los) autor(es) y no necesariamente refleja las opiniones ni recomendaciones de MSD.

La información relacionada con cualquier producto podría ser inconsistente con la información para prescribir. Antes de prescribir, consulte la información para prescribir completa aprobada de cualquier medicamento mencionado en la presente publicación.