



Consenso para la prevención del Herpes Zóster en personas con diabetes mellitus





COORDINADORES

Dr. Francisco Javier Ampudia-Blasco

Unidad de Referencia de Diabetes.
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Valencia

Dr. Esteban Jódar Gimeno

Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Quirónsalud. Madrid

COMITÉ CIENTÍFICO

Dr. Elías Delgado Álvarez

Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Central de Asturias.
Oviedo. Universidad de Oviedo

Dr. Dídac Mauricio Puente

Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Badalona

Dr. José Javier Mediavilla Bravo

Centro de Salud Burgos Rural Sur. Burgos
Coordinador del Grupo de Trabajo de
Diabetes de SEMERGEN y miembro de la
Fundación redGDPS

Dra. Esther Redondo Margüello

Centro de Salud Internacional Madrid Salud.
Ayuntamiento de Madrid
Coordinadora Nacional del Grupo de
Actividades Preventivas y Salud Pública de
SEMERGEN. Madrid

Dr. Alfonso Soto González

Servicio de Endocrinología y Nutrición
Gerencia de Gestión Integrada A Coruña

EQUIPO TÉCNICO

Deborah Kukielka

BUM Investigación Estratégica en Salud Luzán 5

Vanesa Peña

Jefe de Proyecto Luzán 5



Los avalistas del Consenso ZODIAC y los miembros del Comité de Expertos agradecen a Sanofi Pasteur MSD el apoyo prestado para la elaboración de este documento. Asimismo, hacen constar que Sanofi Pasteur MSD no ha intervenido en la redacción de su contenido.



Realización: LUZÁN 5, S. A.
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
<http://www.luzan5.es>

Título original: Consenso para la prevención de herpes zóster en personas con diabetes

© 2016, Sanofi Pasteur MSD

ISBN: 978-84-7989-863-2. Depósito legal: M-M-35384-2016.

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso, los miembros del comité de redacción, la editorial o los patrocinadores de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

El titular del *copyright* se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	9
METODOLOGÍA	11
1. HERPES ZÓSTER: EPIDEMIOLOGÍA, CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	16
Definición	
Epidemiología	
Clínica	
Diagnóstico	
Tratamiento	
2. LA VACUNA FRENTE AL HERPES ZÓSTER Y LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA	20
Desarrollo clínico y autorización	
Eficacia	
Efectividad	
Duración de la protección	
Seguridad	
Características: posología, precauciones y contraindicaciones, interacciones	
Estudios farmacoeconómicos de coste-efectividad en población general	
3. CONSECUENCIAS DEL HERPES ZÓSTER EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS	27
Introducción	
Reactivación de herpes zóster y diabetes	
Reactivación de herpes zóster y mal control metabólico	
Mayor riesgo de herpes zóster en la diabetes	
Neuralgia postherpética en las personas con diabetes	
Complicaciones crónicas de la diabetes y herpes zóster	
Modalidad de tratamiento de la diabetes y herpes zóster	

4. EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA VACUNA FRENTE AL HERPES ZÓSTER EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS	33
Ensayos clínicos aleatorizados: eficacia y seguridad de la vacuna de herpes zóster	
Efectividad de la vacuna de herpes zóster	
5. DATOS FARMACOECONÓMICOS APLICABLES A ESPAÑA DE LA VACUNACIÓN DE HERPES ZÓSTER EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS.	36
Reducción de costes de la neuralgia postherpética con la vacunación (datos en España)	
Coste-efectividad de la vacunación basado en modelos	
6. PROGRAMAS DE VACUNACIÓN INTERNACIONALES Y AUTONÓMICOS	39
RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE AL HERPES ZÓSTER Y LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS.	42
CONCLUSIONES.	43
RESUMEN DE LA EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES.	45
BIBLIOGRAFÍA	49

ABREVIATURAS

AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>
Anti-TNF-α	Inhibidores del factor de necrosis tumoral α
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CAD	Enfermedad arterial coronaria
CEBM	Centre for Evidence-Based Medicine
CIE-9-CM	<i>Clasificación Internacional de Enfermedades 9.ª revisión</i>
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DOH	Department of Health
EC	Ensayo clínico
EMA	European Medicines Agency
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FDA	Food and Drug Administration
GR	<i>Grado de recomendación</i>
HCPH	<i>Haut Conseil de la Santé Publique</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HZ	Herpes zóster
IC95 %	Intervalo de confianza al 95 %
IM	Intramuscular
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
KCDC	Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Corea
KPNC	Kaiser Permanent North California
KPSC	Kaiser Permanente Southern California
MoH	Ministry of Health

NCIRS	National Center for Immunization Research Surveillance
NE	Nivel de evidencia
NPH	Neuralgia postherpética
OR	<i>Odds ratio</i>
ORa	<i>Odds ratio</i> ajustado
RS	Revisión sistemática
SC	Subcutánea
SIKO	Comité de Vacunación de Sajonia
SNS	Sistema Nacional de Salud
SPS	Estudio de Prevención del Herpes Zóster
SPTS	Short Term Persistence Study
TLV	Agencia de los Beneficios Dentales y Farmacéuticos
UFP	Unidades formadoras de placas
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VVZ	Virus varicela zóster
ZEST	Estudio de Eficacia y Seguridad en el Herpes Zóster

INTRODUCCIÓN

El herpes zóster (HZ) y su principal complicación, la neuralgia postherpética (NPH), representan un importante problema de salud. En los pacientes de edad avanzada y en aquellos con enfermedades crónicas, esta enfermedad puede tener graves consecuencias para su salud. Además, el tratamiento sintomático de la enfermedad es, cuando menos, insuficiente en muchos casos. Es por ello que la prevención del HZ y NPH constituyen una prioridad, especialmente en las poblaciones más vulnerables.

Aproximadamente, una de cada cuatro personas desarrollará un HZ a lo largo de su vida. Después de la infección primaria por el virus varicela-zóster (VVZ), el virus permanece latente durante años en los ganglios sensoriales paravertebrales y/o en los nervios craneales. La inmunosenescencia asociada al envejecimiento, así como cualquier circunstancia que provoque una depresión del sistema inmune, pueden llevar a una reactivación del virus. Cuando esto ocurre, aparece primero una erupción vesicular con distribución unilateral y localizada en la zona del dermatomo afecto, que es lo que se conoce como HZ. La NPH es un cuadro de dolor de intensidad variable, persistente o de nueva aparición, 3 meses después de la curación de las lesiones cutáneas. En algunos casos, este dolor de la NPH puede persistir meses o años.

En las personas con diabetes de más de 65 años, el riesgo de sufrir HZ/NPH es tres veces superior al de la población general. La presencia de otras patologías concomitantes, como la insuficiencia cardiaca o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aumenta este riesgo de forma adicional hasta más de 4 veces. Todo ello lleva en estos pacientes a un riesgo aumentado de hospitalizaciones por HZ/NPH o por alteración de la patología de base. En Italia, un país de nuestro entorno, los costes anuales de HZ/NPH fueron de 41,2 millones de €, siendo costes directos un 70 % de los asociados al tratamiento del HZ/NPH o de sus complicaciones colaterales, y el resto costes indirectos por pérdida de productividad¹.

Por otra parte, desde 2006 existe una vacuna aprobada de virus vivos atenuados frente al HZ/NPH para mayores de 60 años y, desde 2011, además, para adultos de más de 50 años. Muchos países desarrollados han evaluado la introducción de esta vacuna en sus respectivos programas de vacunación con el objeto de reducir los costes asociados a HZ/NPH. Así, en EEUU y Canadá, se ha incluido la vacunación frente al HZ en ≥ 60 años, desde el año 2006 y 2010 respectivamente. En Europa, la vacunación se recomienda en determinados países en función en la edad de los pacientes (Alemania, Reino Unido, Suecia,

Francia, etc.). De igual forma, un estudio de coste-efectividad realizado en España demostró que un programa de vacunación en adultos de más de 50 años, con una cobertura de al menos un 30 %, podría ser coste-efectivo, aumentado el beneficio del programa en adultos de más de 65 años². En España, la Comunidad de Castilla y León en marzo de 2015 fue pionera en la introducción de la vacuna del HZ/NPH en un grupo de pacientes con EPOC entre 60-64 años y en tratamiento con corticoides inhalados. Posteriormente, 9 meses más tarde, en enero de 2016 se ha incluido también la cobertura a personas con diabetes entre 60 y 69 años, y se ha ampliado a pacientes con EPOC también entre 60 y 69 años. Sin embargo, a pesar de todo lo comentado, la actual dispersión y poca homogeneidad de nuestro sistema sanitario han hecho que esta iniciativa no se haya trasladado al resto de comunidades autónomas en nuestro país.

Con todas estas consideraciones preliminares, pensamos que era necesario resumir y categorizar las evidencias disponibles acerca de la enfermedad del HZ/NPH y de su prevención y, en particular, la efectividad de estas medidas en las personas con diabetes. Este documento ha sido elaborado por un grupo multidisciplinar de expertos de Atención Primaria y Endocrinología y Nutrición, y ha contado con el apoyo de Sanofi Pasteur MSD y de Luzán 5. Sin embargo, el resumen de la evidencia y las recomendaciones de experto se alcanzaron mediante el acuerdo de los expertos implicados, sin que Sanofi Pasteur MSD haya influido en modo alguno en la elaboración de las mismas.

Dr. Francisco Javier Ampudia-Blasco y Dr. Esteban Jodar

OBJETIVOS

El objetivo de este documento fue elaborar de forma resumida y comprensible unas recomendaciones para el uso de la vacuna frente al HZ/NPH en personas con diabetes, como medida adicional dentro del manejo integral de estos pacientes, junto a las recomendaciones nutricionales, incremento de la actividad física, etc.

Para ello, se identificaron de forma sistemática todas las evidencias disponibles en la población general y, más específicamente, en las personas con diabetes. Todas las conclusiones obtenidas se agruparon en secciones, según la temática a discutir. Finalmente, las evidencias resultantes fueron categorizadas según la calidad de los estudios que las soportaban y, posteriormente, se elaboraron recomendaciones específicas, acompañadas del grado de recomendación.



METODOLOGÍA

Un comité científico multidisciplinar de expertos compuesto por profesionales de Atención Primaria y Endocrinología y Nutrición fue el encargado de buscar, analizar y categorizar la evidencia científica disponible. Para ello, en primer lugar y con el apoyo metodológico de Luzán 5, se realizó una búsqueda sistemática en diversas bases de datos (ver abajo) con los términos *Herpes Zoster*, *Herpes Zoster Vaccine* y *Diabetes Mellitus*, sin límite temporal ni de idioma de búsqueda.

Las búsquedas se llevaron a cabo en:

- MEDLINE
- EMBASE
- The Cochrane Library
- U.S. National Guidelines Clearinghouse
- Tripdatabase
- Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (Guía-Salud).
- Fistera.

Los artículos fueron clasificados según su nivel de evidencia utilizando la clasificación del Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford, Reino Unido (CEBM)³ (tabla I). La evidencia obtenida y agrupada en secciones, según la naturaleza de su contenido, fue evaluada y discutida de forma multidisciplinar en dos reuniones presenciales del comité científico. Toda esta documentación resumida y estructurada fue la que se utilizó como base para la elaboración de recomendaciones clínicas que fueron consensuadas por unanimidad.

Para clasificar la consistencia de estas recomendaciones, se utilizó nuevamente la clasificación del CEBM de Oxford, Reino Unido.

Tabla I. Evaluación del nivel de evidencia y grado de recomendación según el Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford (CEBM)

GR	NE	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural
A	1a	RS con homogeneidad de EC con asignación aleatoria	RS de estudios de cohortes con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y validados en diferentes poblaciones)
	1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho	Estudios de cohortes individuales, con un seguimiento mayor de 80 % de las cohortes y validadas en una sola población
	1c	Todos o ninguna	Series de casos (todos o ninguno)
B	2a	RS de estudios de cohortes con homogeneidad	RS de estudios de cohortes históricas o de grupos controles no tratados en EC con homogeneidad
	2b	Estudios de cohortes individuales con seguimiento inferior a 80 %. EC de baja calidad	Estudio individual de cohortes históricas o seguimiento de controles no tratados en una EC o guía de práctica clínica no validada
	2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud	Investigación de resultados en salud

Diagnóstico	Diagnóstico diferencial y prevalencia	Estudios económicos y de análisis de decisión
RS de estudios de diagnóstico de alta calidad con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y en diferentes centros clínicos)	RS con homogeneidad de estudios de cohortes prospectivas	RS con homogeneidad de estudios económicos de alta calidad
Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico	Estudios de cohortes prospectivas con buen seguimiento	Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; RS de la evidencia. Incluye análisis de sensibilidad
Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico	Series de casos (todos o ninguno)	Análisis en términos absolutos de riesgos y beneficios clínicos: claramente tan buenas o mejores, pero más baratas, claramente tan malas o peores pero más caras
RS de estudios de diagnósticos de nivel 2 con homogeneidad	RS con homogeneidad de estudios 2b o mejores	RS con homogeneidad de estudios económicos con nivel mayor a 2
Estudios exploratorios que a través de una regresión logística determinan factores significativos y validados con estándar de referencia adecuado (independiente de la prueba diagnóstica)	Estudio individual de cohortes históricas o de seguimiento insuficiente	Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; limitado a revisión de la evidencia. Incluye análisis de sensibilidad
	Estudios ecológicos	Auditorías o estudios de resultados en salud

GR	NE	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural
	3a	RS de estudios de casos y controles individuales	
	3b	Estudios de casos y controles individuales	
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad	Series de casos y estudios de cohortes de pronóstico de baja calidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en "principios fundamentales"

Diagnóstico	Diagnóstico diferencial y prevalencia	Estudios económicos y de análisis de decisión
RS de estudios con homogeneidad de estudios 3b y mejor calidad	RS de estudios con homogeneidad de estudios 3b y mejor calidad	RS de estudios con homogeneidad de estudios 3b y mejor calidad
Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de pacientes que podría ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin aplicación de un estándar de referencia		Estudio no consecutivo de cohorte, o análisis muy limitado de la población basado en pocas alternativas o costes, datos de mala calidad, pero con análisis de sensibilidad que incorporan variaciones clínicamente sensibles
Estudios de casos y controles con escasos o sin estándares de referencia independientes	Series de casos o estándares de referencia obsoletos	Análisis sin análisis de sensibilidad
Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en "principios fundamentales"

HERPES ZÓSTER:

EPIDEMIOLOGÍA, CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

EL HZ ES UNA ENFERMEDAD CAUSADA POR LA REACTIVACIÓN DEL VVZ A PARTIR DE UNA INFECCIÓN LATENTE EN LOS GANGLIOS SENSORIALES.

DEFINICIÓN

El herpes zóster es una enfermedad producida por una reactivación del virus latente varicela zóster. Se caracteriza por una erupción cutánea vesicular localizada en la región sensorial afectada de los ganglios, que es a menudo precedida o acompañada de dolor agudo o picazón⁴. Si el virus se aloja en nervios craneales, puede llegar a afectar a los párpados y poner en peligro la visión al producir una queratitis, que puede complicarse con la aparición de glaucoma o iridociclitis (fig. 1).

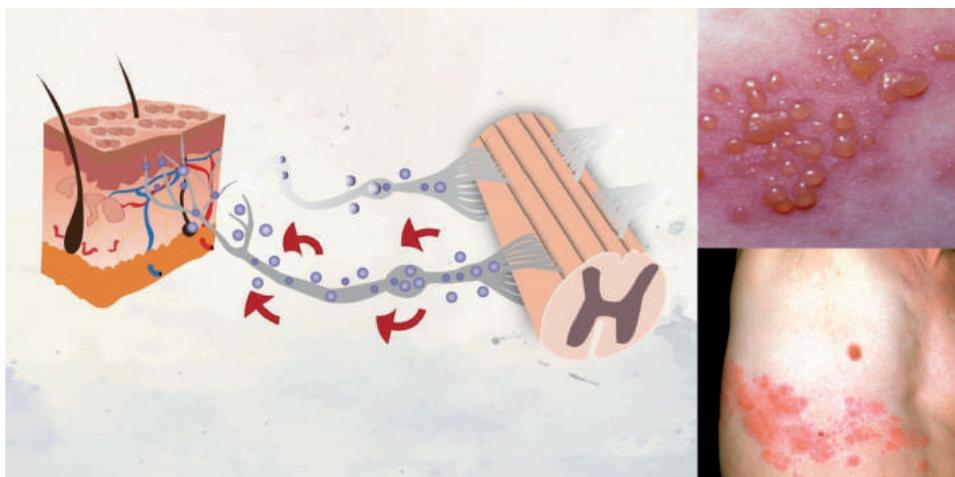


Figura 1. Patogenia del herpes zóster: la infección por el VVZ se caracteriza por una erupción cutánea vesicular localizada en la región sensorial afectada de los ganglios, que es a menudo precedida o acompañada de dolor agudo o picazón⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 1 de cada 4 personas desarrollarán un HZ a lo largo de su vida, aunque en mayores de 85 este riesgo aumenta a 1 de cada 2⁵⁻¹⁰. Las personas que han padecido un HZ presentan un mayor riesgo de accidente cerebrovascular a partir de los 3 meses de la enfermedad, en comparación con aquellos sin ese antecedente (OR: 1,53; IC95 %: 1,10-2,33; p = 0,04)¹¹.

CLÍNICA

El herpes zóster suele comenzar con una fase prodrómica que aparece de 1 a 7 días antes de la aparición de las vesículas. Estos pródromos varían desde un prurito leve, hasta sensación de hormigueo, ardor o dolor lancinante, constante o intermitente. Posteriormente surge un exantema maculopapuloso eritemato-violáceo, en donde rápidamente afloran vesículas. En 24-72 horas, las vesículas se vuelven purulentas y a los 7-10 días aparecen costras pardo-amarillentas, que pueden persistir durante 2-3 semanas, dejando eritema, pigmentación y a veces cicatrices deprimidas¹².

La complicación más común y debilitante del HZ es la NPH. Se define como la persistencia de dolor en el área afectada por el HZ. Suele ser de evolución prolongada, con dolor y molestias de gran intensidad que provocan una grave alteración de la calidad de vida y que causa importantes repercusiones a nivel personal, familiar y social. Aparece en aproximadamente el 10-20 % de las personas que padecen un HZ y hasta en el 50 % de aquellas mayores de 85 años¹³⁻¹⁵. Mientras el HZ es una enfermedad aguda, que generalmente se resuelve en un plazo aproximado de un mes en la mayoría de los pacientes, la NPH persiste durante al menos 6 meses, con casos de personas que sufren dolor durante años¹⁶⁻¹⁸.

Diversos estudios sugieren que la presencia de diabetes se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar HZ, siendo más alto este riesgo en personas de 65 o más años^{19,20}, que presentan un riesgo 3 veces mayor de desarrollarlo²¹. Si además se suma la presencia de insuficiencia cardiaca y EPOC, el riesgo de sufrirlo es superior a 4 veces al de las personas no diabéticas con estas patologías¹⁹. En cuanto a la persistencia del dolor postherpético, la incidencia cruda es un 50 % más alta en personas con diabetes frente a personas no diabéticas (5,97 vs. 3,93 casos/1.000 p < 0,01)²¹.

Según los resultados de un reciente estudio que ha incluido 119.413 personas con HZ, la incidencia de NPH en personas con diabetes tipo 2 (7.744 personas incluidas en el estudio, un 6,5 % del total) fue de un 9,6 % frente a un 5,6 %

en la población no diabética. La incidencia de NPH en personas con diabetes tipo 1 (282 personas incluidas, un 0,2 % del total) fue del 3,5 %. Dentro de las personas inmunocompetentes incluidas en este estudio, los procesos crónicos que presentan las personas con una mayor probabilidad de desarrollar NPH son, por este orden: EPOC y enfermedad hepática crónica, seguido de diabetes mellitus tipo 2²².

DIAGNÓSTICO

La infección por el VVZ se diagnostica mayoritariamente por la historia clínica, la exploración y la clínica resultante. La aparición, distribución y aspecto característico de las lesiones suelen ser suficientes para un diagnóstico clínico. Sólo en muy raras ocasiones puede ser necesario realizar un diagnóstico virológico, que trate de diferenciar si las lesiones son producidas por el virus del herpes simple o si, en caso de vacunados, el exantema es producido por un virus salvaje o vacunal. Existen diversos procedimientos disponibles para realizar el diagnóstico virológico: aislamiento del virus, diagnóstico rápido y diagnóstico serológico²³.

El diagnóstico de la NPH puede ser fácil de realizar, ya que suele presentarse en aquellos pacientes que hayan tenido una erupción cutánea en forma de vesículas, habitualmente unilateral, y que haya dejado una cicatriz residual o hipopigmentación, acompañada de disestesia, anestesia o hiperestesias en la antigua distribución vesicular. El diagnóstico se complica en pacientes que no han presentado manifestaciones cutáneas, obligando al diagnóstico diferencial con glaucoma, infarto de miocardio, pleuritis, colecistitis, etc. Las personas con NPH no suelen tener antecedentes de traumatismos, ni manifestaciones radiológicas o hematológicas²⁴.

TRATAMIENTO

Respecto al abordaje del HZ, la administración de fármacos antivirales por vía sistémica puede reducir la inflamación, disminuir la sintomatología y contribuir a una más pronta recuperación²⁵.

En relación al abordaje de la NPH, el inicio del tratamiento ha de realizarse con terapias sintomáticas habituales y, en el caso de no ser efectivas, se pasará a instaurar tratamientos más específicos en función de la intensidad del dolor, edad del paciente y patología asociada. Los antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos, capsaicina y fármacos opiáceos han sido utilizados para dis-

minuir el dolor de la neuralgia. Si pese al uso de los fármacos anteriormente descritos no se obtuviera una respuesta satisfactoria, se debe enviar al paciente a una Unidad del Dolor²⁶.

En la actualidad, puede prevenirse la aparición del HZ y la NPH mediante la vacunación. La vacuna frente al HZ se ha asociado con una reducción en la incidencia de la enfermedad y en la frecuencia de aparición de la NPH^{27,28}.



RESUMEN DE LA EVIDENCIA

- ◀ Aproximadamente 1 de cada 4 personas sufrirán un HZ a lo largo de su vida, aunque, en personas mayores de 85, este riesgo aumenta a una de cada dos⁶⁻¹¹ (**nivel de evidencia: 4**).
- ◀ Las personas con diabetes tipo 2 mayores de 65 años presentan un riesgo 3 veces mayor de desarrollar un HZ que las personas sin diabetes¹⁹ (**nivel de evidencia: 2b**).
- ◀ La incidencia cruda de NPH es al menos un 50 % más alta en personas con diabetes que en las personas sin diabetes (5,97 vs. 3,93 casos/1.000; $p < 0,01$)²¹ (**nivel de evidencia: 2b**).
- ◀ La vacunación frente al HZ/NPH se ha asociado con una disminución en la incidencia de la enfermedad y a una reducción en la aparición de la NPH^{27,28} (**nivel de evidencia: 1b**).



RECOMENDACIONES

- ◀ Dados los datos epidemiológicos, la población con DM debe ser objeto de una especial atención en relación a la infección por VVZ y sus complicaciones (**grado de recomendación: B**).

LA VACUNA FRENTE AL HERPES ZÓSTER Y LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA

LA VACUNA FRENTE AL HZ/NPH ES UNA VACUNA DE VIRUS VIVOS ATENUADOS, COMPUESTA POR LA MISMA CEPA QUE LA VACUNA DE LA VARICELA.

DESARROLLO CLÍNICO Y AUTORIZACIÓN

La cepa utilizada para ello es la Oka/Merck, aunque con una carga viral de no menos de 19.400 unidades formadoras de placas (UFP), frente a las 1.350 UFP de la vacuna de la varicela²⁹.

El mecanismo de acción de la vacuna es mediante refuerzo de la respuesta inmunitaria específica, en especial de los linfocitos T, frente al virus varicela zóster (VVZ), con lo que se evita su reactivación. El objetivo de la vacuna es la prevención del HZ y de sus complicaciones asociadas, principalmente la NPH²⁹.

La vacuna fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y por la European Medicines Agency (EMA) en 2006²⁹. En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizó la vacuna en junio de 2006, y se comercializó en octubre del 2014 con el nombre comercial de Zostavax®.

La vacuna está indicada para prevenir el HZ y la NPH en personas de 50 años de edad o mayores²⁹.

EFICACIA

La eficacia y seguridad de la vacuna se ha demostrado frente a placebo en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, en los que se incluyeron más de 80.000 pacientes: el Ensayo para la Prevención del Herpes Zóster (Shingles Prevention Study [SPS])³⁰, y el Estudio de Eficacia y Seguridad en el Herpes Zós-

ter (Zostavax Efficacy and Safety Trial [ZEST])³¹. Estos estudios demuestran una eficacia para la reducción del HZ del 69 % en personas de 50 a 59 años y del 51 % en personas de 60 años o más. Por lo tanto, la eficacia de la vacuna es más alta entre las personas de 50-59 años, y ésta se reduce según aumenta la edad. Además, los ensayos han demostrado la eficacia de la vacuna en otros aspectos como la reducción de la incidencia de NPH y de la carga de enfermedad, es decir, de la gravedad y la duración del dolor y otras molestias asociadas al HZ. Las características y resultados de estos estudios se resumen en la tabla II.

Tabla II. Características de los ensayos clínicos de la vacuna del HZ

Estudio	Estudio de Eficacia y Seguridad de ZOSTAVAX (ZEST)	Estudio de Prevención del Herpes Zóster (SPS)				
n	22.439 (11.211 vacunados, 11.228 controles)	38.546 (19.270 vacunados, 19.276 controles)				
Diseño	Doble ciego controlado con placebo	Doble ciego controlado con placebo				
Tipo de pacientes	50-59 años Inmunocompetentes	≥ 60 años Inmunocompetentes				
Seguimiento medio	1,3 años	3,13 años				
Eficacia vacunal según la edad						
	50-59 años	>= 60 años	60-69 años	>= 70 años	70-79 años	>= 80 años
Disminución de incidencia de HZ (IC95 %)	70 % (54-81 %)	51 % (44-58 %)	64 % (56-71 %)	38 % (25-48 %)	41 % (28-52 %)	18 % (< 0-48 %)
Disminución de incidencia de NPH (IC95 %)	No disponible	67 % (48-79 %)	66 % (20-87 %)	67 % (43-81 %)	74 % (49-87 %)	40 % (< 0-67 %)
Disminución de CdE (IC95 %)	73 % (53-85 %)	61 % (51-69 %)	66 % (52-76 %)	55 % (40-67 %)	59 % (43-71 %)	38 % (< 0-67 %)

EFFECTIVIDAD

La efectividad de la vacuna frente al HZ/NPH también se ha investigado y confirmado en condiciones reales de uso³². En una cohorte retrospectiva de más de 75.000 personas mayores de 60 años se encontró una tasa de HZ de 6,4 por cada 1.000 personas/año, muy inferior a la tasa de HZ en una cohorte de más de 200.000 personas no vacunadas (13,0 por cada 1.000 personas/año)²⁷. En este estudio, la incidencia de aparición de HZ se redujo en un 55 %, el riesgo de padecer HZ oftálmico disminuyó en un 63 %, y el número de hospitalizaciones por HZ descendió en un 65 % en personas vacunadas.

DURACIÓN DE LA PROTECCIÓN

La persistencia de la protección tras la vacunación no se conoce con exactitud. En el estudio Short Term Persistence Study (STPS), realizado con un subgrupo de pacientes del estudio SPS, y en el seguimiento a largo plazo de pacientes del estudio SPS, se ha demostrado que la eficacia vacunal persiste al menos durante 7 años, con una efectividad del 48,7 %, del 64,9 % y del 58,6 % en la reducción del HZ, del NPH y de la carga de enfermedad respectivamente³³. Sin embargo, en un estudio realizado sobre 176.078 vacunados mayores de 60 años en el grupo Kaiser Permanent North California (KPNC) se puso de manifiesto una reducción de la eficacia vacunal, desde el 68,7 % en el primer año, hasta el 4,2 % en el octavo año³⁴. Otros autores señalan que la eficacia de la vacuna para disminuir la incidencia de episodios de HZ podría persistir sólo hasta el octavo año, aunque la eficacia de la vacuna en la reducción de carga de enfermedad podría persistir al menos hasta el décimo año tras la administración de la vacuna³⁵.

La disminución de la eficacia de la vacuna frente al HZ/NPH que evidencia estos estudios sugiere la posibilidad de que sea necesaria una estrategia de revacunación, aunque de momento en la ficha técnica no se indica ni se recomienda su necesidad. En el caso de que en algún momento se recomiende la revacunación, existen datos que indican que una dosis de refuerzo, administrada 10 años después de la primera dosis, podría resultar tan inmunógena como la primera dosis a la misma edad³⁶.

SEGURIDAD

La seguridad de la vacuna se ha puesto de manifiesto en las bases de datos de seguridad³² y en la experiencia observada en la vida real, tras más de 32 mi-

llones de dosis de vacuna frente al HZ/NPH administradas en todo el mundo, desde su autorización en 2006.

La vacuna frente a HZ/NPH es en general bien tolerada y los acontecimientos adversos más comunes informados (observados en más de 1 de cada 10 pacientes) son reacciones en el lugar de la inyección (eritema, dolor/sensibilidad, inflamación y prurito) y dolor de cabeza²⁹.

También se demostrado la seguridad e inmunogenicidad en sujetos de diferentes edades³⁷, con diferentes condiciones médicas subyacentes (diabetes mellitus, EPOC)³⁸, en personas con antecedente de HZ³⁹, en personas seronegativas para el VVZ⁴⁰, pacientes con tratamiento crónico con corticosteroides⁴¹, así como estudios para valorar la administración concomitante de la vacuna frente a HZ/NPH con la vacuna inactivada frente a gripe⁴², y la vacuna frente a neumococo 23-valente⁴³.

CARACTERÍSTICAS: POSOLOGÍA, PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES, INTERACCIONES

Posología

- Una dosis única (0,65 ml) vía subcutánea (SC) o intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea.
- En el momento actual, la ficha técnica de la vacuna indica que se desconoce la necesidad de una dosis de refuerzo²⁹.

Precauciones

- La vacuna se debe administrar por vía SC en pacientes con trastornos de la coagulación.
- No hay datos con respecto al uso de la vacuna en mujeres embarazadas, y se desconoce si VVZ se excreta en la leche materna.
- La inmunización se debe posponer en individuos que sufran enfermedad febril aguda de moderada a grave, o infección.
- No se ha notificado la transmisión del virus vacunal en los ensayos clínicos. Sin embargo, estudios poscomercialización con vacunas de varicela señalan que puede ocurrir la transmisión viral-vacunal, de forma muy infrecuente, entre los vacunados que desarrollan un exantema variceliforme y sus contactos susceptibles²⁹.
- Al tratarse de una vacuna de virus vivos atenuados, su administración puede dar lugar a una enfermedad diseminada en individuos inmunodeprimidos,

por lo que estos pacientes deben ser evaluados cuidadosamente antes de recibir la vacuna. Así mismo, no se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con o sin evidencia de inmunodepresión. Sin embargo, hay estudios en pacientes con infección por VIH y una cifra de linfocitos T CD4+ \geq 200 células/ μ l que señalan que la vacuna puede ser segura e inmunogénica en estos pacientes⁴⁴.

Contraindicaciones

La vacuna está contraindicada:

- En personas con antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- En estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida.
- En casos de tratamientos inmunosupresores, incluyendo altas dosis de corticosteroides. Sin embargo, no está contraindicada en sujetos que estén recibiendo corticosteroides tópicos o inhalados, dosis bajas de corticosteroides sistémicos o en pacientes que estén recibiendo corticoides como terapia de sustitución como, por ejemplo, para la insuficiencia adrenal.
- En tuberculosis activa no tratada.
- En el embarazo. Además, se debe evitar el embarazo durante al menos un mes después de la vacunación²⁹.

Interacciones

- La respuesta inmunitaria humoral frente al VVZ no se reduce con la administración concomitante de las vacunas frente a HZ/NPH y antigripal inactivada⁴², lo que permite su uso simultáneo en caso necesario.
- No se aconseja el uso simultáneo de la vacuna frente a HZ/NPH y la vacuna frente a neumococo polisacárida 23v, porque puede verse disminuida la respuesta inmunógena frente al VVZ⁴³.
- No se dispone de datos relativos al uso concomitante con otras vacunas y no se ha evaluado la administración concurrente con medicaciones antivirales frente al VVZ²⁹.

ESTUDIOS FÁRMACO-ECONÓMICOS DE COSTE-EFECTIVIDAD EN POBLACIÓN GENERAL

La inversión de la pirámide demográfica en España está produciendo un incremento de los casos de HZ y NPH, y representa un reto para mantener la sostenibilidad del sistema sanitario. Cebrián et al⁴⁵. estiman los costes direc-

tos del HZ y la NPH en 60 millones de € anuales para el Sistema Nacional de Salud español. En consecuencia, la prevención mediante vacunación del HZ y la NPH es una alternativa eficiente para el Sistema Sanitario Nacional y permite un incremento de los años de vida saludables de la población adulta mayor de 50 años.

Los estudios que han evaluado la eficiencia de los programas de vacunación de HZ/NPH en EEUU, Canadá y Europa (Inglaterra y Gales) no son extrapolables a nuestro país. Aunque la carga de la enfermedad no varía mucho entre unos países y otros, sí que lo hacen los costes directos e indirectos, por lo que se necesitarían llevar a cabo estudios de evaluación económica en nuestro país^{6,46-49}.

López Belmonte *et al.* recientemente han publicado un estudio nacional de coste-efectividad⁵⁰ concluyendo que un programa de vacunación frente a HZ con una cobertura de un 30 % de los sujetos por encima de 50 años en España podría considerarse coste-efectiva, con el mayor beneficio en los sujetos de 65 a 74 años.



RESUMEN DE LA EVIDENCIA

❖ La vacuna frente al HZ y la NPH es una vacuna de virus vivos atenuados. En España, está comercializada para mayores de 50 años. La pauta de vacunación es una única dosis vía SC o IM²⁹ **(nivel de evidencia: 1b)**.

❖ La vacuna refuerza la inmunidad celular específica contra el VVZ latente en el organismo, y persigue evitar la reactivación y sus complicaciones²⁹ **(nivel de evidencia: 1b)**.

❖ La vacuna frente al HZ es eficaz en la prevención del HZ y de la NPH, así como en la reducción de la carga de enfermedad asociada al HZ^{30,31} **(nivel de evidencia: 1b)**.

❖ La eficacia de la vacuna frente a HZ es más alta entre las personas de 50-59 años y se reduce según aumenta la edad^{30,31} **(nivel de evidencia: 1b)**. Sin embargo, la eficacia permanece elevada en el grupo de mayor edad para prevenir la NPH y reducir la carga de enfermedad³³ **(nivel de evidencia: 1b)**.

- Existen datos de una caída de la eficacia vacunal para prevenir HZ y NPH más allá del octavo año postvacunal^{34,35} (**nivel de evidencia: 1b**). La ficha técnica de la vacuna no establece, por el momento, la necesidad de dosis de recuerdo²⁹.
- La seguridad vacunal está firmemente establecida basándose en estudios pre- y poscomercialización³⁰⁻³² (nivel de evidencia: 1b), sin efectos adversos graves notificados. Los acontecimientos adversos más comunes informados son reacciones locales y dolor de cabeza²⁹ (**nivel de evidencia: 1b**).
- Se demostrado la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna del HZ/NPH en sujetos de diferentes edades³⁷ (nivel de evidencia: 1b) y con diferentes condiciones médicas subyacentes crónicas como diabetes mellitus o EPOC³⁸ (**nivel de evidencia: 1b**).
- Un programa de vacunación frente a HZ con una cobertura de un 30 % de los sujetos por encima de 50 años en España podría considerarse coste-efectivo, con el mayor beneficio en los sujetos de 65 a 74 años⁵⁰ (**nivel de evidencia: 1b**).
- Al ser una vacuna de virus vivos atenuados, debe seguir las recomendaciones generales de utilización de este tipo de vacunas²⁹ (**nivel de evidencia: 1b**).
- Se puede administrar concomitantemente con la vacuna antigripal⁴² (**nivel de evidencia: 1b**).



RECOMENDACIONES

- Se recomienda la vacunación frente al HZ/NPH en personas con DM mayores de 50 años, de forma similar al resto de la población general (**grado de recomendación: A**).
- Se recomienda especialmente la vacunación contra HZ/NPH en personas con DM entre 65 y 75 años basándose en su coste-beneficio, de forma similar al resto de la población general (**grado de recomendación: A**).

CONSECUENCIAS DEL HERPES ZÓSTER EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS

AUNQUE LA INFECCIÓN POR VVZ ES FRECUENTE EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO, ES UN HALLAZGO CLÍNICO POCO HABITUAL EN EL PACIENTE INMUNOCOMPETENTE.

INTRODUCCIÓN

De este modo, la reactivación del VVZ se produce por la disminución de la inmunidad mediada por células VVZ-específico. La diabetes mellitus puede comprometer la competencia inmune del paciente contra la infección por VVZ y aumentar el riesgo y la severidad de las infecciones.

REACTIVACIÓN DE HERPES ZÓSTER Y DIABETES

El HZ ocurre con más frecuencia en personas con diversas enfermedades crónicas, y entre ellas la DM. Los mecanismos biológicos implicados de esta asociación con el HZ son desconocidos. Esta circunstancia cuestiona que la vacuna del HZ esté actualmente indicada en adultos de avanzada edad, y no en pacientes más jóvenes con comorbilidades como la diabetes con riesgo aumentado de HZ, en los que se podría valorar su uso dado el impacto observado de la infección por HZ y de la NPH en personas con diabetes más jóvenes.

La asociación entre la DM y el HZ está apoyada por diversos defectos específicos *in vitro*⁵¹ en la inmunidad innata y adaptativa, lo que puede facilitar la reactivación del VVZ que permanece acantonado. La DM se acompaña de una alteración de la inmunidad celular⁵², lo que aumenta el riesgo de HZ y de enfermedad herpética ocular, haciendo que éstas sean más graves y generalizadas⁵³. Así mismo, se ha sugerido que el mayor estrés neuronal en la DM debido a la enfermedad microvascular diabética puede contribuir a la reactivación viral y mayor riesgo de HZ⁵³.

Independiente de la edad y del sexo, la diabetes es un predictor importante de riesgo de desarrollar HZ²⁰.

REACTIVACIÓN DE HERPES ZÓSTER Y MAL CONTROL METABÓLICO

Por tanto, dado que los resultados entre la potencial relación del grado de control metabólico y la infección o reactivación por infección HZ son de muy baja calidad metodológica^{19,54}, no es posible extraer conclusiones con adecuado grado de certeza .

MAYOR RIESGO DE HERPES ZÓSTER EN LA DIABETES

En el estudio de cohorte retrospectivo de Guignard *et al.*¹⁹, se observó que la magnitud de riesgo de HZ asociado a la DM2 estaba condicionada por la edad de los individuos y la presencia de comorbilidades, como la enfermedad cardíaca y la enfermedad pulmonar crónica. Aquellas personas con DM2 con una edad de ≥ 65 años tuvieron un riesgo de 3 veces mayor de desarrollar HZ en comparación con los no diabéticos. Sin embargo, entre las personas con diabetes con una edad comprendida entre 40 y 64 años, el incremento de riesgo fue sólo del 50 % comparando con los no diabéticos de la misma edad.

En un estudio retrospectivo realizado en Israel, comparando 22.294 casos de HZ con 88.895 controles, se encontró un incremento de riesgo de HZ del 53 % en las personas con diabetes (OR: 1,53; IC95 %: 1,44-1,62)⁵⁴.

En el estudio de Aldaz *et al.*²⁰, realizado en España, se observó un riesgo relativo ajustado de desarrollar HZ en las personas con diabetes de 2,1 (IC95 %: 1,9-2,4) comparado con los no diabéticos. Este exceso de riesgo fue más pronunciado en jóvenes, donde la inmunidad suele estar conservada. A partir de los 45 años, el exceso de riesgo asociado a la diabetes disminuyó, lo cual puede deberse a la presencia de otras enfermedades concurrentes que contribuirían a reducir las diferencias entre la respuesta inmune de las personas con o sin diabetes.

En otro estudio retrospectivo de cohortes de base poblacional, realizado en una organización de cuidado de la salud con más de una cuarta parte de la población de Israel, también se encontró un aumento del 17 % en el riesgo de HZ en la diabetes (HR: 1,53, $p < 0,05$), después de ajustar por sexo, edad, nivel socioeconómico, antecedentes de cáncer, tratamiento del VIH y el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF- α)⁵⁵.

Igualmente, dos estudios de cohortes estadounidenses analizaron como objetivos secundarios la asociación de la diabetes y del HZ en una población con una edad (≥ 60 años) observando una asociación positiva con la diabetes y la incidencia de HZ, aunque de menor magnitud (HR: 1,06 y 1,05, respectivamente; ambos $p < 0,05$)^{27,28}.

Por otra parte, otros estudios no han demostrado ningún vínculo entre HZ y la diabetes. Sin embargo, hay que destacar que estos estudios no tenían un diseño específico para abordar esta cuestión o fueron realizados en poblaciones con otras comorbilidades específicas^{27,56}. En un estudio prospectivo de casos-controles realizado por Lasserre *et al*⁵⁷. se encontró una asociación entre diabetes y HZ en el análisis univariante, pero ésta no fue significativa en el análisis multivariante. El no tener en cuenta una interacción entre la edad y la DM2 pudo subestimar el efecto de la DM2 en los pacientes de edad avanzada.

Así mismo, en el estudio de Díez *et al.* que utilizó datos de la base del alta hospitalaria regional de Valencia entre el periodo de 2007 al 2014, se observó que las recurrencias de hospitalizaciones por HZ fueron más comunes entre los hombres, entre los mayores de 70 años y en pacientes con comorbilidad como la diabetes⁵⁸.

NEURALGIA POSTHERPÉTICA EN LAS PERSONAS CON DIABETES

El estudio de la relación entre la diabetes y la gravedad y duración de la NPH es complejo debido a:

- Las diferencias entre las poblaciones estudiadas, así como, los diferentes criterios de inclusión y exclusión del diagnóstico de HZ.
- Las diferencias en los algoritmos de codificación, así como en la precisión de la codificación.
- Las diferentes fuentes de datos y la sincronización.
- La naturaleza de los diferentes mecanismos de seguimiento (es decir, ensayos clínicos o estudios de observación).

Las tasas de NPH en la diabetes, en estudios prospectivos, han oscilado entre el 3 % y el 34 %, aumentando la frecuencia y duración con la edad avanzada^{28,30,59}. Sin embargo, en el estudio de Suaya *et al.* se encontraron tasas de persistencia de NPH entre el 5,97 % y el 3,93 % en individuos con o sin diabetes, respectivamente. Probablemente, la identificación de los marcadores de persistencia de la NPH, utilizando el sistema de diagnóstico CIE-9-CM de las reclamaciones

médicas en lugar de revisión de los registros médicos, pudo subestimar la frecuencia real⁶⁰. En este estudio, se observó que las tasas de persistencia de la NPH fueron mayores en el paciente inmunocomprometido que en el inmunocompetente, sin tener en cuenta el estado de la diabetes. Sin embargo, las diferencias entre las personas inmunocomprometidas e inmunocompetentes fueron menores en los pacientes con diabetes (7,46 %; IC95 %: 6,63-8,38 vs. 5,84 %; IC95 %: 5,62-6,08) que en los pacientes sin diabetes (6,25 %; IC95 %: 5,89-6,62 vs. 3,77 %; IC95 %: 3,70-3,85)⁶⁰.

COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES Y HERPES ZÓSTER

En el estudio de Ke *et al*⁶¹, se investigó la asociación entre el riesgo de HZ y las comorbilidades macrovasculares y microvasculares relacionadas con la diabetes. Este estudio retrospectivo incluyó 25.345 pacientes con HZ recientemente identificados y controles de la misma edad y sexo, obtenidos de la Base de Datos Nacional de Investigación de Seguros de Salud de Taiwán, durante el periodo 2005-2011. Se utilizaron análisis de regresión logística multivariante para calcular los *odds ratio* (OR) y para evaluar los factores de riesgo de HZ en personas diabéticas con complicaciones crónicas. El riesgo de HZ aumentó significativamente en los casos de DM frente a los controles sin DM (20,2 % vs. 17,0 %, OR = 1,24, $p < 0,001$). Tras el ajuste por edad y por sexo, se observó un riesgo significativamente mayor de HZ en personas con DM con enfermedad arterial coronaria (CAD) (OR ajustada = 1,21, $p < 0,001$) y trastornos microvasculares (ORa = 1,32, $p < 0,001$) comparado con personas con DM con otras comorbilidades pero sin trastornos microvasculares.

Igualmente, el estudio de Joesoef *et al*⁶², demostró que el riesgo de HZ se incrementa si en los pacientes coexisten trastornos crónicos prevalentes, tales como enfermedad cardiovascular, DM, hiperlipidemia o hipertensión, aunque no pudo identificarse una condición predisponente en la mayoría de los casos de HZ.

MODALIDAD DE TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y HERPES ZÓSTER

En el estudio de Ke *et al*⁶¹, los pacientes tratados con tiazolidinedionas, inhibidores de la alfa-glucosidasa e insulina tuvieron un riesgo más alto HZ que los que recibieron metformina o sulfonilureas en monoterapia (ORa = 1,11, 1,14 y 1,18, $p < 0,001$, respectivamente). Los pacientes en tratamiento sólo con

insulina o en combinación con otros agentes antidiabéticos tuvieron un riesgo significativamente mayor de HZ (ORa = 1,25, $p < 0,001$) que los que recibieron monoterapia con agentes orales. La principal limitación de este estudio es que la base de datos de investigación nacional del seguro de salud de Taiwán no proporciona los niveles de HbA_{1c} o las dosis de los fármacos antidiabéticos.

Igualmente, en el estudio de Heymann *et al.*⁵⁴, se observó una asociación positiva entre la DM y HZ entre los pacientes con una edad menor de 45 años que usaban insulina, aunque esta asociación no alcanzó significación estadística. Este dato podría sugerir un mayor riesgo de HZ en las personas con DM en tratamiento con insulina frente a aquellos no insulinizados.



RESUMEN DE LA EVIDENCIA

- La DM puede afectar a la inmunidad celular por diferentes mecanismos y puede facilitar la reactivación del VZV, con independencia de la edad y del sexo, potenciando el riesgo de HZ^{20,51-53} **(nivel de evidencia: 2b)**.
- En los estudios retrospectivos y de casos-controles, la magnitud de riesgo de HZ asociado a la DM2 está condicionada por la edad de los individuos y la presencia de comorbilidades¹⁹. Se ha detectado un mayor incremento de riesgo en los pacientes con diabetes más jóvenes, con una edad comprendida entre 40 y 64 años¹⁹ **(nivel de evidencia: 2b)**.
- Las tasas de NPH en el paciente con DM oscilan entre el 3 % y el 34 %, siendo similar que en la población general^{28,59} **(nivel de evidencia: 1b)**.
- El riesgo de HZ en la diabetes se incrementa significativamente en los pacientes con comorbilidades macrovasculares y microvasculares⁶¹ **(nivel de evidencia: 3b)**.
- Las personas con DM tratadas en monoterapia con metformina o sulfonilureas tienen menor riesgo de desarrollar HZ que las que reciben tiazolidinedionas, inhibidores de la alfa-glucosidasa o insulina⁶¹ **(nivel de evidencia: 3b)**.



RECOMENDACIONES

- ❖ Por la disminución de la inmunidad celular y al mayor riesgo de infección por VVZ en las personas con DM, se aconseja la vacunación frente al HZ/NPH (**grado de recomendación: B**).
- ❖ Debido al aumento de riesgo de infección por VVZ en presencia de comorbilidades (EPOC, insuficiencia cardiaca) en las personas con DM, se aconseja la vacunación frente al HZ/NPH en estas circunstancias (**grado de recomendación: B**).
- ❖ En las personas con diabetes más jóvenes (entre 40 y 64 años) y con peor control metabólico, debido a un posible mayor riesgo de reactivación del VVZ, se sugiere también la vacunación (**grado de recomendación: D**).

4

EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA VACUNA FRENTE AL HERPES ZÓSTER EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS

EXISTEN DOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS CONTROLADOS CON PLACEBO, A DOBLE CIEGO, QUE ESTUDIARON LA EFICACIA, SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DE LA VACUNA DEL HZ EN LA PREVENCIÓN DE LA APARICIÓN DE HZ Y NPH^{30,31}.

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS: EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA DE HERPES ZÓSTER

El primero de los ensayos clínicos de estas características se realizó en 38.456 sujetos mayores de 60 años de edad, con una mediana de seguimiento de 3,12 años, y un total de 957 casos confirmados de HZ y 107 de NPH³⁰. La vacuna fue eficaz en la prevención de la infección por HZ, reduciendo la incidencia de 11,12/1.000 personas-año en los no tratados a 5,42/1.000 personas-año en los vacunados (reducción de 51,3 %, IC95 % 44,2-57,6). La reducción de incidencia de NPH fue de 66,5 % (IC95 % 47,5-79,2), desde 1,38/personas-año en los no vacunados a 0,46/personas-año en los vacunados. La reducción de la incidencia del impacto global de enfermedad debida a HZ fue de 61,1 % (IC95 % 51,1-69,1). En cuanto a la aparición de eventos adversos, existió una incidencia mayor de eventos adversos en el punto de inyección en el grupo de personas vacunadas, siendo por lo demás bien tolerada, sin efectos adversos graves.

El otro ensayo clínico se realizó con un diseño muy similar en sujetos de edad entre los 50 y 59 años³¹. Se aleatorizaron un total de 22.439 sujetos con un seguimiento medio de 1,3 años. En general, los resultados fueron consistentes con los del primer ensayo, mostrando una reducción del 69,8 % (IC95 % 54,1-80,6) de prevención de HZ (30 casos, 1,99/1.000 personas-año, en vacunados vs. 99 casos, 6,57/1.000 personas-año, en no vacunados). La tolerancia fue igualmente buena, y se produjeron mayor número de eventos

adversos en el grupo de vacunados, a expensas de problemas en el lugar de inyección y cefaleas.

En relación a estos datos en personas con diabetes, en las publicaciones de los dos ensayos clínicos anteriores, no hay datos específicos sobre la proporción y características de los pacientes con esta comorbilidad (diabetes mellitus), ni tampoco datos de subanálisis de la eficacia específica en esta población.

EFECTIVIDAD DE LA VACUNA DE HERPES ZÓSTER

En lo que concierne a la efectividad de la vacuna, existen dos estudios disponibles sobre la efectividad de la misma en condiciones de práctica real, utilizando las bases de datos de dos organizaciones diferentes.

El primer estudio se realizó con un diseño retrospectivo de cohortes, utilizando la base de datos de la organización de KPSC²⁷. Se estudió la población mayor de 60 años de dicha organización, durante un periodo de 3 años, tras la introducción de la vacuna en el sistema de salud de EEUU. Se identificaron los pacientes que habían recibido la vacuna (75.761 participantes), asignando a cada uno de ellos un control no vacunado de igual fecha de nacimiento (total de 227.283 personas). Se estudió la incidencia de episodios de HZ durante el tiempo de observación, que demostró una menor incidencia en los pacientes que habían recibido la vacuna, con una reducción de riesgo tras ajustar por las variables potencialmente confusoras (HR 0,45; IC95 % 0,42-0,48). Estos resultados fueron similares para diferentes condiciones. Entre los participantes, se contaron 14.720 personas con diabetes que habían recibido la vacuna y 50.212 que no la habían recibido. La reducción de riesgo en personas con diabetes era muy similar a los resultados de la cohorte general (HR 0,49; IC95 % 0,42-0,57).

En el segundo estudio de Langan *et al.*²⁸, con diseño retrospectivo de cohortes sobre la base de datos de Medicare en EEUU, en población mayor de 65 años, se comprobó que la incidencia de nuevos episodios de HZ y NPH era menor en las personas que habían sido vacunadas, demostrando una efectividad importante contra las nuevas infecciones (HR 0,48; IC95 % 0,39-0,56). Cabe destacar que el riesgo de nuevos episodios de HZ fue superior en personas con diabetes (HR ajustado 1,02; IC95 % 1,02-1,08). Todos los resultados se ajustaron por los factores disponibles, incluyendo comorbilidad como la diabetes. Sin embargo, no se realizó un subanálisis para las personas con diabetes mellitus. Concretamente, del total de personas incluidas en el estudio 300.016 presentaban una diabetes, de los cuales 8.812 habían sido vacunados (del total de 29.785 vacunados en total). Por tanto, podemos asumir que este estudio con-

firma la efectividad de la vacuna en una amplia población de edad avanzada (> 65 años), en la que se incluyó una proporción importante de personas con diabetes mellitus.

Como conclusión, podemos afirmar que los datos de efectividad en vida real de la vacuna en personas con diabetes mellitus son equivalentes a la demostrada en personas sin esta condición, aunque carecemos de análisis de grupos detallados, ni de estudios prospectivos, ni controlados.



RESUMEN DE LA EVIDENCIA

- En la actualidad no se dispone de datos específicos procedentes de ensayos clínicos amplios sobre la eficacia de la vacuna en personas con diabetes^{30,31} **(nivel de evidencia: 1b)**.
- La inclusión de las personas con DM en estudios disponibles avalan la eficacia y seguridad de la vacuna de HZ en esta población^{27,28} **(nivel de evidencia: 1b)**.

DATOS FARMACOECONÓMICOS APLICABLES A ESPAÑA DE LA VACUNACIÓN DE HERPES ZÓSTER EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS

EXISTE UN ESTUDIO QUE INVESTIGÓ LOS COSTES DE LA PRINCIPAL COMPLICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR HZ, ESTO ES, LA NPH⁶³.

REDUCCIÓN DE COSTES DE LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA CON LA VACUNACIÓN (DATOS EN ESPAÑA)

En un área sanitaria, que comprendía un hospital comarcal y su área de Atención Primaria de referencia, se estudiaron retrospectivamente los casos registrados de HZ (total de 1.506). Entre ellos, se efectuó el estudio comparativo de los que desarrollaron en la evolución, con al menos 1 año de seguimiento, una NPH (n = 228) con el resto de pacientes que no desarrollaron dicha complicación (incidencia de 15,1 % de esta complicación). Entre los pacientes, había un 14,7 % con diabetes (proporción de diabetes de 13,7 y 20,7 %, en los sin y con NPH, respectivamente). Hubo un exceso de costes en todos los componentes, tanto directos como indirectos, evaluados de manera consistente en los pacientes con NPH. Los costes totales fueron de 1.827,1 € y 457,5 € en los pacientes con y sin NPH, respectivamente. Este exceso de coste fue de 739,9 en costes sanitarios (tanto en gasto en Atención Primaria como Especializada) y 629,8 en los no sanitarios. No se realizó un subanálisis de la población con diabetes.

COSTE-EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN BASADO EN MODELOS

El estudio de López-Belmonte *et al.* investigó el coste-efectividad de la vacunación de la población mayor de 50 años en España, tanto desde la perspectiva del sistema de salud (*third party payer*) como desde la perspectiva de la sociedad². Para ello, se utilizó un modelo económico validado, incluyendo en el

mismo datos específicos de aplicación a nuestro sistema de salud, siguiendo las recomendaciones de López-Bastida, *et al.* para nuestro sistema de salud⁶⁴, y con validación de las estimaciones utilizando datos provenientes de la Red de Médicos Centinelas de Madrid y de la Comunidad Valenciana (base de datos Abucasis)^{65,66}. Las estimaciones del modelo revelan que la vacunación del 30 % de la población española de más de 50 años implicaría la reducción de 244.046 casos de HZ y de 88.359 casos de NPH, con una ganancia de 29.819 AVAC. La correspondiente cifra de incremento de la ratio coste-efectividad fue de 16.577 €/AVAC ganado desde la perspectiva del sistema de salud, y 24.189 €/AVAC desde el punto de vista de la sociedad. Ambos costes están claramente por debajo del límite arbitrario de coste-efectividad de 30.000 € que se usa habitualmente. El coste por caso evitado de HZ fue de 2.025 € y de 2.955 € desde el punto de vista del sistema y de la sociedad, respectivamente. Las cifras equivalentes para un caso evitado de NPH fueron de 5.594 € y 8.163 €, respectivamente. El número necesario a tratar para evitar un caso de HZ fue, según el modelo, de 20, y para la NPH de 56. Cabe destacar que para introducirse en el modelo se usaron datos con una perspectiva conservadora, lo que puede producir en todo caso una sobrestimación de coste.

Por tanto, en relación a los aspectos farmacoeconómicos, no se han encontrado datos específicos para población con diabetes mellitus. Sin embargo, podemos deducir de los estudios disponibles de esta índole que, como mínimo, en las personas con diabetes el coste-efectividad de la vacunación es tan favorable como en las personas sin esta condición. Y aún más teniendo en cuenta que la aparición de HZ y su complicación pueden influir aún más desfavorablemente desde el punto de vista clínico en personas con diabetes. Esta consideración se fundamenta en la posibilidad de generar descompensaciones hiperglucémicas tras un episodio de HZ, en la mayor frecuencia de NPH en población con diabetes, y en la presencia de mayores comorbilidades asociadas a la diabetes.



RESUMEN DE LA EVIDENCIA

- La vacunación frente al HZ/NPH en la población española mayor de 50 años podría ser una medida coste-efectiva⁶⁴ (**nivel de evidencia: 1b**).

En relación a los aspectos farmacoeconómicos, no se han encontrado datos específicos para población con diabetes mellitus. Sin embargo, se estima que, en las personas con diabetes, el coste-efectividad de la vacunación es tan favorable como en las personas sin esta condición⁶³⁻⁶⁶ (**nivel de evidencia: 5**).



RECOMENDACIONES

El impacto clínico y el consumo de recursos del HZ y la NPH en las personas con diabetes sugiere un posible beneficio de la vacunación frente al HZ/NPH en esta población (**grado de recomendación: D**).

PROGRAMAS DE VACUNACIÓN INTERNACIONALES Y AUTONÓMICOS

LAS RECOMENDACIONES DE LOS DISTINTOS ORGANISMOS OFICIALES EN ESPAÑA Y OTROS PAÍSES RESPECTO A LA VACUNACIÓN DEL HZ SON DISPARES, ASÍ COMO LOS PROGRAMAS DE PREVENCIÓN IMPLEMENTADOS.

EUROPA

- **Reino Unido.** El Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) del Department of Health (DOH) recomienda la vacuna para personas entre 70 y 79 años, con un *catch-up* a los 78 años. Está financiada públicamente desde 2010⁶⁷. La aceptabilidad es excelente. Más del 90 % de los pacientes susceptibles de vacunación HZ muestran una alta satisfacción. Buena cobertura de vacunación, en torno al 52-56 % en todo el territorio. Reducción del número de consultas: se registró una disminución de consultas del 22 % en las 2 cohortes vacunadas (2014-2015).
- **Francia.** El Haut Conseil de la Santé Publique (HCPH) recomienda la vacuna desde 2013, y la financia desde 2014, para personas entre 65 y 74 años, con un *catch-up* para mayores de 74 a 79 años de edad durante el primer año de implantación del programa de vacunación⁶⁸. La vacuna frente al HZ y la NPH está reconocida con el nivel IV (excelente calificación).
- **Alemania.** En el Comité de Vacunación de Sajonia (Empfehlungen der Sächsischen Impfkommision [SIKO]), cuatro regiones recomiendan la vacuna desde el 2010, para mayores de 50 años. Sin financiación pública⁶⁹.
- **Austria.** El Impfausschuss des Obersten Sanitätsrates (Consejo de la Salud) recomienda la vacuna desde 2007 para mayores de 50 años. Sin financiación pública.
- **Suecia.** La Agencia de los Beneficios Dentales y Farmacéuticos (TLV) la recomienda desde 2011 para mayores de 50 años. Con financiación pública desde 2012.

- **Grecia.** La Comisión Nacional de Vacunación recomienda la vacuna desde diciembre de 2011 en mayores de 60 años, pero se considera necesaria sólo para grupos de alto riesgo y no tendrá financiación pública, salvo para estos grupos.
- **Italia.** Se recomienda en cinco regiones, desde 2014, para pacientes de riesgo y con financiación pública.

OTROS PAÍSES DEL ENTORNO NO EUROPEO

- **EEUU.** Primer país en reconocer el valor de la vacuna y recomendarla desde octubre de 2006 bajo pauta mixta (financiación pública y privada) en mayores de 60 años de edad. Buen perfil de seguridad y tolerabilidad: tras 10 años de uso no se ha registrado ningún caso grave de farmacovigilancia.
- **Australia.** El National Center for Immunization Research Surveillance (NCIRS) la recomienda y la financia para mayores de 70 años de edad y con *catch-up* en personas de 71-79 años a implementar a partir del 1 de noviembre de 2016.
- **Israel.** El Ministry of Health (MoH) la recomienda desde octubre 2012 sin financiación pública para mayores de 60 años.
- **Corea del Sur.** Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Corea (KCDC) la recomiendan desde diciembre 2012 sin financiación pública a partir de los 60 años.

EN ESPAÑA:

- **Castilla y León.** Esta Comunidad Autónoma puso en marcha el primer programa financiado en marzo de 2015 destinado a pacientes de 60 y 64 años con EPOC, en tratamiento con corticoides inhalados. En enero de 2016, se amplió el programa de prevención frente al HZ al paciente diabético, entre 60-69 años, y la extensión de la cohorte de edad del grupo con EPOC de 60 a 69 años⁷⁰.
- **La Rioja.** Esta comunidad autónoma ha anunciado que durante 2016 pondrá en marcha un programa financiado dirigido a diabéticos (tipo 1 y 2) de 65 años. Dicho programa estará incorporado en el calendario del adulto y dirigido a grupos prioritarios.
- **Baleares.** Vacuna recomendada y no financiada incluida en el calendario del adulto de enero 2016.
- **Murcia.** Vacuna incluida en el Protocolo de Vacunación en Trasplantes de Órgano Sólido del Servicio de Prevención y Protección de la Salud desde febrero 2016⁷¹.

La vacuna frente al HZ y la NPH actualmente no está financiada por el Sistema Nacional de Salud (SNS).



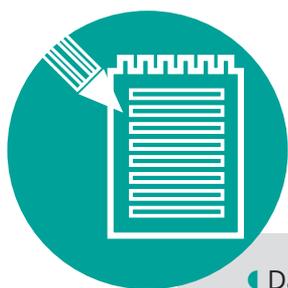
RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La vacuna frente al HZ/NPH está incluida en el calendario vacunal de numerosos países de nuestro entorno. Se recomienda en mayores de 50 años, con diferentes rangos de edad dependiendo de los países⁶⁷⁻⁶⁹ (**nivel de evidencia: 5**).



RECOMENDACIONES

Dado el mayor riesgo de HZ y NPH en personas con DM, se sugiere desarrollar en nuestro país una estrategia específica de vacunación, impulsada centralmente desde el Sistema Nacional de Salud para esta población de pacientes (**grado de recomendación: D**).



RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE AL HERPES ZÓSTER Y LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS

- ❖ Dados los datos epidemiológicos, la población con DM debe ser objeto de una especial atención en relación a la infección por VVZ y sus complicaciones (**grado de recomendación: B**).
- ❖ Se recomienda la vacunación frente al HZ/NPH en personas con DM mayores de 50 años, de forma similar al resto de la población general (**grado de recomendación: A**).
- ❖ Se recomienda la vacunación contra HZ/NPH en personas con DM entre 65 y 75 años basándose en su coste-beneficio, de forma similar al resto de la población general (**grado de recomendación: A**).
- ❖ Por la disminución de la inmunidad celular y al mayor riesgo de infección por VVZ en las personas con DM, se aconseja la vacunación frente al HZ/NPH (**grado de recomendación: B**).
- ❖ Debido al aumento de riesgo de infección por VVZ en presencia de comorbilidades (EPOC, insuficiencia cardíaca) en las personas con DM, se aconseja la vacunación frente al HZ/NPH en estas circunstancias (**grado de recomendación: B**).
- ❖ En las personas con diabetes más jóvenes (entre 40 y 64 años, aunque sólo está autorizada en mayores de 50 años) y con peor control metabólico, debido a un posible mayor riesgo de reactivación del VVZ, se sugiere también la vacunación de acuerdo a lo establecido en ficha técnica (**grado de recomendación: D**).
- ❖ El impacto clínico y el consumo de recursos del HZ y la NPH en las personas con DM sugieren un posible beneficio de la vacunación frente al HZ/NPH en esta población (**grado de recomendación: D**).
- ❖ Dado el mayor riesgo de HZ y NPH en personas con DM, se sugiere desarrollar en nuestro país una estrategia específica de vacunación, impulsada centralmente desde el Sistema Nacional de Salud, para esta población de pacientes (**grado de recomendación: D**).

CONCLUSIONES

El HZ y su principal complicación, la NPH, representan un importante problema de salud. En los pacientes de edad avanzada y en aquellos con enfermedades crónicas puede tener graves consecuencias para la salud de los pacientes. En consecuencia, la prevención del HZ y NPH constituyen una prioridad, especialmente en las poblaciones más vulnerables. Desde 2006 existe una vacuna de virus vivos atenuados frente al HZ/NPH, que está aprobada por la EMA para adultos mayores de 60 años, y desde 2011 ampliada para su utilización en adultos de más de 50 años. Esta vacuna está disponible en España desde 2014.

La vacuna frente al HZ/NPH refuerza la inmunidad celular específica frente al VVZ, latente en el organismo, evitando su reactivación y, por tanto, el desarrollo de las complicaciones asociadas. La vacuna frente al HZ/NPH es eficaz en la prevención del HZ y de la NPH así como en la reducción de la carga de enfermedad asociada al HZ. Se ha demostrado que la vacuna frente al HZ/NPH es más eficaz en personas entre 50 y 59 años, y su efectividad disminuye con el aumento de la edad. La eficacia de la vacuna se extiende durante 8 años, aunque no se ha establecido por el momento la necesidad de una dosis de recuerdo más allá de ese momento. La vacuna frente al HZ/NPH es segura, siendo los efectos adversos comunicados poco frecuentes y leves como reacciones locales o cefaleas. Debe administrarse por vía SC o IM. Además, puede administrarse de forma concomitante con la vacuna antigripal.

Las personas con diabetes constituyen un grupo especialmente vulnerable frente al VVZ. No es infrecuente que las personas con diabetes tengan una afectación de la inmunidad celular, lo cual podría facilitar la reactivación del VVZ. Además de los sujetos de más edad, las personas más jóvenes (entre 40 y 64 años) con diabetes y con peor control metabólico podrían tener también un mayor riesgo de reactivación del VVZ. Así mismo, la presencia de determinadas complicaciones crónicas, como la enfermedad coronaria o complicaciones microvasculares, y otras comorbilidades como la EPOC o la insuficiencia cardíaca, podrían aumentar este riesgo. Finalmente, la aparición de HZ/NPH en una persona con diabetes puede asociarse con un peor control metabólico y otras complicaciones clínicas desfavorables.

Aunque en la actualidad no se disponen de estudios específicos sobre la efectividad de la vacuna frente al HZ/NPH en personas con diabetes, la inclusión de este tipo de pacientes en los estudios de intervención, y la no comunicación de problemas de la vacuna en este colectivo, nos hace pensar que esta vacuna tiene una eficacia comparable en las personas con diabetes como en

la población general. Tampoco existen datos farmacoeconómicos específicos en población con diabetes con respecto al impacto de la vacuna, aunque de igual forma consideramos que esta vacuna es tan coste-eficaz en personas con diabetes como en la población general.

En las personas con diabetes de más de 65 años el riesgo de sufrir HZ/NPH es tres veces superior al de la población general. La presencia de otras patologías concomitantes como la insuficiencia cardiaca o EPOC aumenta este riesgo de forma adicional más de 4 veces. Muchos países desarrollados han evaluado la introducción de esta vacuna en sus respectivos programas de vacunación, teniendo en cuenta esas consideraciones previas, con el objeto de reducir los de costes asociados a HZ/NPH. Así, en EEUU y Canadá, se ha incluido la vacunación frente al HZ en ≥ 60 años, desde el año 2006 y 2010 respectivamente. En Europa, la vacunación se recomienda en determinados países también en función de la edad de los pacientes (Alemania, Reino Unido, Suecia, Francia, etc.). Más específicamente, en España, un estudio de coste-efectividad en nuestro país demostró que un programa de vacunación en adultos de más de 50 años, con una cobertura de al menos un 30 %, podría ser coste-efectivo, aumentando el beneficio del programa en adultos de más de 65 años². En España, la Comunidad de Castilla y León en marzo de 2015 fue pionera en la introducción de una estrategia de vacunación frente al HZ en un subgrupo de pacientes con EPOC entre 60-64 años y en tratamiento con corticoides inhalados. Posteriormente, 9 meses más tarde, en enero de 2016, se ha incluido como novedad la cobertura a personas con diabetes entre 60-69 años y se ha ampliado a EPOC entre 60-69 años. Sin embargo, la actual dispersión y poca homogeneidad de nuestro sistema sanitario ha hecho que esta iniciativa no se haya trasladado al resto de comunidades autónomas en nuestro país.

En este documento, elaborado por un grupo multidisciplinar de expertos de Atención Primaria y Endocrinología y Nutrición, se ha pretendido elaborar de forma resumida y comprensible unas recomendaciones para el uso de la vacuna frente al HZ/NPH en personas con diabetes. Consideramos que las personas con diabetes constituyen un grupo prioritario para la vacunación frente al HZ/NPH. En particular, este comité de expertos recomienda la vacunación en personas con diabetes entre 60 y 69 años, con el mismo grado de recomendación y evidencia respecto a su eficacia, efectividad y seguridad que para la población general. La presencia de insuficiencia renal avanzada o necesidad de diálisis no contraindica la administración de la vacuna frente al HZ/NPH. También, en estos pacientes, aconsejamos su administración conjunta con la vacuna de la gripe. Futuros estudios determinarán si esta vacuna debe recomendarse también en personas más jóvenes con diabetes, entre 40 y 64 años, con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2.

Dr. Francisco Javier Ampudia-Blasco y Dr. Esteban Jodar

RESUMEN DE LA EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES

Herpes zóster: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento

Resumen de la evidencia	Recomendaciones
Aproximadamente 1 de cada 4 personas desarrollarán un HZ a lo largo de su vida, aunque en personas mayores de 85, este riesgo aumenta a una de cada dos ⁵⁻¹⁰ (nivel de evidencia: 4).	Dados los datos epidemiológicos, la población con DM debe ser objeto de una especial atención en relación a la infección por VVZ y sus complicaciones (grado de recomendación: B).
Las personas con diabetes tipo 2 mayores de 65 años presentan un riesgo 3 veces mayor de desarrollar un HZ que las personas sin diabetes ¹⁹ (nivel de evidencia: 2b).	
La incidencia cruda de NPH es de un 50 % o más alta en personas con diabetes que en las personas sin diabetes (5,97 vs. 3,93 casos/1.000; $p < 0,01$) ²¹ (nivel de evidencia: 2b).	
La vacunación frente al HZ/NPH se ha asociado con una disminución en la incidencia de la enfermedad y a una reducción en la aparición de la NPH ^{27,28} (nivel de evidencia: 1b).	

La vacuna frente al herpes zóster y la neuralgia postherpética

Resumen de la evidencia	Recomendaciones
La vacuna frente al HZ y la NPH es una vacuna de virus vivos atenuados. En España está comercializada para mayores de 50 años. La pauta de vacunación es una única dosis vía SC o IM ²⁹ (nivel de evidencia: 1b).	Se recomienda la vacunación frente al HZ/NPH en personas con DM mayores de 50 años, de forma similar al resto de la población general (grado de recomendación: A).
La vacuna refuerza la inmunidad celular específica contra el VVZ latente en el organismo, y persigue evitar la reactivación y sus complicaciones ²⁹ (nivel de evidencia: 1b).	

Resumen de la evidencia	Recomendaciones
<p>La vacuna frente al HZ es eficaz en la prevención del HZ y de la NPH, así como en la reducción de la carga de enfermedad asociada al HZ^{30,31} (nivel de evidencia: 1b).</p>	
<p>La eficacia de la vacuna frente a HZ es más alta entre las personas de 50-59 años y se reduce según aumenta la edad^{30,31} (nivel de evidencia: 1b). Sin embargo, la eficacia permanece elevada en el grupo de mayor edad para prevenir la NPH y reducir la carga de enfermedad³³ (nivel de evidencia: 1b).</p>	
<p>Existen datos de una caída de la eficacia vacunal para prevenir HZ y NPH más allá del octavo año postvacunal^{34,35} (nivel de evidencia: 1b). La ficha técnica de la vacuna no establece, por el momento, la necesidad de dosis de recuerdo²⁹.</p>	
<p>La seguridad vacunal está firmemente establecida basándose en estudios pre- y pos-comercialización³⁰⁻³² (nivel de evidencia: 1b), sin efectos adversos graves notificados. Los acontecimientos adversos más comunes informados son reacciones locales y dolor de cabeza²⁹ (nivel de evidencia: 1b).</p>	
<p>Se ha demostrado la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna del HZ/NPH en sujetos de diferentes edades³⁷ (Nivel de evidencia: 1b) y con diferentes condiciones médicas subyacentes crónicas como diabetes mellitus o EPOC³⁸ (nivel de evidencia: 1b).</p>	
<p>Un programa de vacunación frente a HZ con una cobertura de un 30 % de los sujetos por encima de 50 años en España podría considerarse coste-efectivo, con el mayor beneficio en los sujetos de 65 a 74 años⁵⁰ (nivel de evidencia: 1b).</p>	<p>Se recomienda la vacunación contra HZ/NPH en personas con DM entre 65 y 75 años basándose en su coste-beneficio, de forma similar al resto de la población general (grado de recomendación: A).</p>
<p>Al ser una vacuna de virus vivos atenuados, debe seguir las recomendaciones generales de utilización de este tipo de vacunas²⁹ (nivel de evidencia: 1b).</p>	

Resumen de la evidencia	Recomendaciones
Se puede administrar concomitantemente con la vacuna antigripal ⁴² (nivel de evidencia: 1b) .	

Consecuencias del herpes zóster en personas con diabetes mellitus

Resumen de la evidencia	Recomendaciones
La DM puede afectar a la inmunidad celular por diferentes mecanismos y puede facilitar la reactivación del VZV con independencia de la edad y del sexo, potenciando el riesgo de HZ ^{20,51-53} (nivel de evidencia: 2b) .	Por la disminución de la inmunidad celular y al mayor riesgo de infección por VZV en las personas con DM, se aconseja la vacunación frente al HZ/NPH (grado de recomendación: B) .
En estudios retrospectivos y de casos-controles la magnitud de riesgo de HZ asociado a la DM2 está condicionada por la edad de los individuos y la presencia de comorbilidades ¹⁹ . Se ha detectado un mayor incremento de riesgo en los pacientes diabéticos más jóvenes, con una edad comprendida entre 40 y 64 años ¹⁹ (nivel de evidencia: 2b) .	Debido al aumento de riesgo de infección por VZV en presencia de comorbilidades (EPOC, insuficiencia cardiaca) en las personas con DM, se aconseja la vacunación frente al HZ/NPH en estas circunstancias (grado de recomendación: B) . En las personas con diabetes más jóvenes (entre 40 y 64 años) y con peor control metabólico, debido a un posible mayor riesgo de reactivación del VZV, se sugiere también la vacunación (grado de recomendación: D) .
Las tasas de NPH en el paciente con DM oscilan entre el 3 % y el 34 %, siendo similar que en la población general ^{28,59} (nivel de evidencia: 1b) .	
El riesgo de HZ en la diabetes se incrementa significativamente en los pacientes con comorbilidades macrovasculares y microvasculares ⁶¹ (nivel de evidencia: 3b) .	
Las personas con DM tratadas en monoterapia con metformina o sulfonilureas tienen menor riesgo de desarrollar HZ que las que reciben tiazolidinedionas, inhibidores de la alfa-glucosidasa o insulina ⁶¹ (nivel de evidencia: 3b) .	

Eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna frente al herpes zóster en personas con diabetes mellitus

Resumen de la evidencia	Recomendaciones
En la actualidad no se disponen de datos específicos procedentes de ensayos clínicos amplios sobre la eficacia de la vacuna en personas con diabetes ^{30,31} (nivel de evidencia: 1b) .	
La inclusión de los personas con DM en estudios disponibles avalan la eficacia y seguridad de la vacuna de HZ en esta población ^{27,28} (nivel de evidencia: 1b) .	

Datos farmacoeconómicos aplicables a España de la vacunación de herpes zóster en personas con diabetes mellitus

Resumen de la evidencia	Recomendaciones
La vacunación frente al HZ/NPH en la población española mayor de 50 años podría ser una medida coste-efectiva ⁶⁴ (nivel de evidencia: 1b) .	El impacto clínico y el consumo de recursos del HZ y la NPH en la personas con diabetes sugiere un posible beneficio de la vacunación frente al HZ/NPH en esta población (grado de recomendación: D)
En relación a los aspectos fármaco-económicos, no se han encontrado datos específicos para población con diabetes mellitus. Sin embargo, se estima que en las personas con diabetes el coste-efectividad de la vacunación es tan favorable como en las personas sin esta condición ⁶³⁻⁶⁶ (nivel de evidencia: 5) .	

Programas de vacunación internacionales y autonómicos

Resumen de la evidencia	Recomendaciones
La vacuna frente al HZ/NPH está incluida en el calendario vacunal de numerosos países de nuestro entorno. Se recomienda en mayores de 50 años, con diferentes rangos de edad dependiendo de los países ⁶⁷⁻⁶⁹ (nivel de evidencia: 5) .	Dado el mayor riesgo de HZ y NPH en personas con DM se sugiere desarrollar en nuestro país una estrategia específica de vacunación, impulsada centralmente desde el Sistema Nacional de Salud, para esta población de pacientes (grado de recomendación: D) .

BIBLIOGRAFÍA

1. Gialloreti LE, Merito M, Pezzotti P, Naldi L, Gatti A, Beillat M, et al. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective, population-based study. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 230.
2. Lopez-Belmonte JL, Cisterna R, Gil de Miguel A, Guilmet C, Bianic F, Uhart M. The use of Zostavax in Spain: the economic case for vaccination of individuals aged 50 years and older. *J Med Econ.* 2016; 19(6): 576-86.
3. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) - CEBM [Internet]. [citado 3 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
4. Opstelten W, Eekhof J, Neven AK, Verheij T. Treatment of herpes zoster. *Can Fam Physician Médecin Fam Can.* 2008; 54(3): 373-7.
5. Guidelines for the management of shingles. report of a working group of the British Society for the Study of Infection (BSSI). *J Infect.* 1995; 30(3): 193-200.
6. Edmunds WJ, Brisson M, Rose JD. The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales. *Vaccine.* 2001; 19(23-24): 3076-90.
7. Gross G, Schöfer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R, et al. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *J Clin Virol.* 2003; 26(3): 277-289; discussion 291-3.
8. Lee VK, Simpkins L. Herpes zoster and postherpetic neuralgia in the elderly. *Geriatr Nurs N Y N.* 2000; 21(3): 132-5; quiz 136.
9. Thiry N, Beutels P, Shkedy Z, Vranckx R, Vandermeulen C, Wielen MVD, et al. The seroepidemiology of primary varicella-zoster virus infection in Flanders (Belgium). *Eur J Pediatr.* 2002; 161(11): 588-93.
10. Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(10): 1481-6.
11. Yawn BP, Wollan PC, Nagel MA, Gilden D. Risk of Stroke and Myocardial Infarction After Herpes Zoster in Older Adults in a US Community Population. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91(1): 33-44.
12. Gnann JW, Hitley R. Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2002; 347: 340-6.
13. Dworkin R, Schmader K. The epidemiology and natural history of herpes zoster and postherpetic neuralgia. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2001.
14. Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M, Davies E, Edmunds WJ, Breuer J. The burden of Herpes Zoster: a prospective population based study. *Vaccine.* 2006; 24(9): 1308-14.

15. Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7(11): 1581-95.
16. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ.* 2000; 321(7264): 794-6.
17. Serpell M, Gater A, Carroll S, Abetz-Webb L, Mannan A, Johnson R. Burden of post-herpetic neuralgia in a sample of UK residents aged 50 years or older: findings from the Zoster Quality of Life (ZQOL) study. *Health Qual Life Outcomes.* 2014; 12: 92.
18. Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, Hanslik T, Launay O, Mann C, et al. Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice. *Pain.* 2012; 153(2): 342-9.
19. Guignard AP, Greenberg M, Lu C, Rosillon D, Vannappagari V. Risk of herpes zoster among diabetics: a matched cohort study in a US insurance claim database before introduction of vaccination, 1997-2006. *Infection.* 2014; 42(4): 729-35.
20. Aldaz P, Díaz JA, Loayssa JR, Dronda MJ, Oscáriz M, Castilla J. [Herpes zoster incidence in diabetic patients]. *An Sist Sanit Navar.* 2013; 36(1): 57-62.
21. Suaya JA, Chen S-Y, Li Q, Burstin SJ, Levin MJ. Incidence of herpes zoster and persistent post-zoster pain in adults with or without diabetes in the United States. *Open Forum Infect Dis.* 2014; 1(2): ofu049.
22. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Mansfield K, et al. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: A cohort study. *Neurology.* 2016; 87(1): 94-102.
23. España A, Redondo P. [Update in the treatment of herpes zoster]. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2006; 97(2): 103-14.
24. Neira F, Ortega JL. La neuralgia posherpética ¿Un problema sin resolver? *Rev Soc Esp Dolor.* 1998; 5: 128-43.
25. Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1997; 157(8): 909-12.
26. Redondo M, Costillo J, Jimenez M. Abordaje de la neuralgia postherpética en Atención Primaria: situación actual del tratamiento farmacológico. *Semergen* 2007; 33(2): 80-5.
27. Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA.* 2011; 305(2): 160-6.

- 28.** Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Med.* 2013; 10(4): e1001420.
- 29.** ZOSTAVAX, Ficha técnica. [citado 3 de agosto de 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf
- 30.** Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005; 352(22): 2271-84.
- 31.** Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(7): 922-8.
- 32.** Murray AV, Reisinger KS, Kerzner B, Stek JE, Sausser TA, Xu J, et al. Safety and tolerability of zoster vaccine in adults ≥ 60 years old. *Hum Vaccin.* 2011; 7(11): 1130-6.
- 33.** Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(10): 1320-8.
- 34.** Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, Hales CM, Sy LS, Tartof SY, et al. Declining Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged ≥ 60 Years. *J Infect Dis.* 1 2016; 213(12): 1872-5.
- 35.** Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(6): 900-9.
- 36.** Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Booster Dose of Zoster Vaccine, Live (V211-029) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 3 de agosto de 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01245751?term=Zostavax&rank=7>
- 37.** Schmader KE, Johnson GR, Saddier P, Ciarleglio M, Wang WWB, Zhang JH, 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(9): 1634-41.
- 38.** Schmader K, Bobrove M, Levin MJ, Oxman M, Tucker R, Reisinger K, et al. Immunogenicity and safety of varicella-zoster virus (VZV) vaccine administered to older adults with or without diabetes mellitus (DM) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). American Geriatrics Society Annual Meeting. Chicago, May 3-7, 2006. Abstract noD26.
- 39.** Mills R, Tyring SK, Levin MJ, Parrino J, Li X, Coll KE, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine.* 2010; 28(25): 4204-9.

40. Macaladad N, Marcano T, Guzman M, Moya J, Jurado F, Thompson M, et al. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-zoster virus seronegative and low-seropositive healthy adults. *Vaccine*. 2007; 25(11): 2139-44.
41. Parrino J, Marquez J, Fisher Jr F, Spieler CL, Tomala W, Stek T et al. Safety, Tolerability and Immunogenicity of Zoster Vaccine in Patients on Chronic/Maintenance Corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(Suppl 10): 2071.
42. Kerzner B, Murray AV, Cheng E, Ifle R, Harvey PR, Tomlinson M, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55(10): 1499-507.
43. MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M, Parrino J, Campbell BV, Su S-C, et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥60 years old. *Hum Vaccin*. 2010; 6(11): 894-902.
44. Benson CA, Hua L, Anderson JW, Jiang JH, Bozzolo DR, Bergstrom K, et al. Zostavax is generally safe and immunogenic in HIV+ adults virologically suppressed on ART: Results of a Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CROI; 2012; Seattle, WA. 2012. Abstract 96.
45. Cebrián-Cuenca AM, Díez-Domingo J, San-Martín-Rodríguez M, Puig-Barberá J, Navarro-Pérez J. Herpes Zoster Research Group of the Valencian Community. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia among patients treated in primary care centres in the Valencian community of Spain. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 302.
46. Van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A, Opstelten W, Edmunds WJ. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine*. 2009; 27(9): 1454-67.
47. Brisson M, Pellissier JM, Camden S, Quach C, de Wals P. The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Hum Vaccin*. 2008; 4(3): 238-45.
48. Najafzadeh M, Marra CA, Galanis E, Patrick DM. Cost effectiveness of herpes zoster vaccine in Canada. *PharmacoEconomics*. 2009; 27(12): 991-1004.
49. Márquez-Peláez S, Ruiz-Aragón J. Revisión sistemática de estudios económicos sobre la vacuna contra herpes zóster y neuralgia postherpética en adultos. *Vacunas*. 2009; 10 (4): 118-24.
50. Lopez-Belmonte JL, Cisterna R, Gil de Miguel A, Guilmet C, Bianic F, Uhart M. The use of Zostavax in Spain: the economic case for vaccination of individuals aged 50 years and older. *J Med Econ*. 2016; 19(6): 576-86.
51. Peleg AY, Weeraratna T, McCarthy JS, Davis TME. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007; 23(1): 3-13.

- 52.** Calvet HM, Yoshikawa TT. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am.* 2001; 15(2): 407-421, viii.
- 53.** Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Herpetic eye disease in diabetic patients. *Ophthalmology.* 2005; 112(12): 2184-8.
- 54.** Heymann AD, Chodick G, Karpati T, Kamer L, Kremer E, Green MS, et al. Diabetes as a risk factor for herpes zoster infection: results of a population-based study in Israel. *Infection.* 2008; 36(3): 226-30.
- 55.** Weitzman D, Shavit O, Stein M, Cohen R, Chodick G, Shalev V. A population based study of the epidemiology of Herpes Zoster and its complications. *J Infect.* 2013; 67(5): 463-9.
- 56.** McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Ranganathan P, Xian H, Burroughs TE, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(10): 1364-71.
- 57.** Lasserre A, Blaizeau F, Gorwood P, Bloch K, Chauvin P, Liard F, et al. Herpes zoster: family history and psychological stress-case-control study. *J Clin Virol.* 2012; 55(2): 153-7.
- 58.** Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, San Martín-Rodríguez M, Díez-Domingo J. Herpes Zoster Re-Hospitalizations. 1st Waidid Congress; 2016 18-20 February; Milan, Italy. Poster PO2:18.
- 59.** 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(11): 1341-9.
- 60.** Yawn BP, Wollan P, St Sauver J. Comparing shingles incidence and complication rates from medical record review and administrative database estimates: how close are they? *Am J Epidemiol.* 2011; 174(9): 1054-61.
- 61.** Ke C-C, Lai H-C, Lin C-H, Hung C-J, Chen D-Y, Sheu WH-H, et al. Increased Risk of Herpes Zoster in Diabetic Patients Comorbid with Coronary Artery Disease and Microvascular Disorders: A Population-Based Study in Taiwan. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0146750.
- 62.** Joesoef RM, Harpaz R, Leung J, Bialek SR. Chronic medical conditions as risk factors for herpes zoster. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(10): 961-7.
- 63.** Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J, Pérez-Ronco J. [Incidence, resource use and costs associated with postherpetic neuralgia: a population-based retrospective study]. *Rev Neurol.* 2012; 55(8): 449-61.
- 64.** López J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac Sanit ESPAS.* 2010; 24(2): 154-70.
- 65.** Red de Médicos Centinela de la Comunidad de Madrid, años 2007 a 2010. Servicio Madrileño de Salud; Dirección General de Atención Primaria; Servicio

de Epidemiología, 2010. [Internet]. [citado 2 de julio de 2016]. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DRMC_Informe_2007_2010.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1310800814327&ssbinary=true

66. Morant-Talamante N, Diez-Domingo J, Martínez-Úbeda S, Puig-Barberá J, Alemán-Sánchez S, Pérez-Breva L. Herpes zoster surveillance using electronic databases in the Valencian Community (Spain). *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 463.

67. Joint Committee on Vaccination and Immunisation Statement on varicella and herpes zoster vaccines - dh_133599.pdf [Internet]. [citado 3 de agosto de 2016]. Disponible en: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_133599.pdf

68. Avis et rapports du HCSP [Internet]. [citado 3 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapports>

69. Bigl S. Mitteilungen der Sächsischen Impfkommision (SIKO). *Ärzteblatt Sachsen.* 2010; 1: 13-17.

70. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León (Contenido: Vacunación frente al herpes zóster) [Internet]. [citado 3 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/vacunacion-personas-pertenechientes-grupos-riesgo/vacunacion-frente-herpes-zoster>

71. 3.2 Protocolo Trasplante Órgano Sólido - 345241-Protocolo.pdf [Internet]. [citado 3 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/345241-Protocolo.pdf>



Consenso para la prevención del Herpes
Zóster en personas con diabetes mellitus



Con la colaboración de:

