Impacto de una vacuna para la prevención de herpes zoster.

A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.

Oxman MN, Levin MJ, Johnson G R, Schmader K E et al. N Engl J Med 2005; 352: 2271-84.

El herpes zoster es un cuadro clínico tremendamente discapacitante, en forma aguda y, en muchos pacientes, a largo plazo. El envejecimiento de la población ha permitido que veamos este cuadro cada vez con mayor frecuencia y severidad, puesto que la patogenia tiene relación con la disminución de la respuesta inmune celular en el anciano permitiendo la reactivación del virus a partir de los ganglios dorsales. Los pacientes que presentan este cuadro tienen menos posibilidad de recaer que el resto de la población en tener un primer episodio, lo que permite plantear que la nueva exposición al virus protege contra nuevos episodios. Este estudio se realizó con un diseño prospectivo, en forma aleatoria, doble ciego, multicéntrico, controlado por placebo, en una gran población de pacientes sobre 60 años de edad, con antecedentes de varicela o que hubieran vivido al menos 30 años en E.U.A. continental. Sólo fueron excluidos pacientes con inmunodepresión. Se utilizó vacuna para virus varicela-zoster cepa OKA/Merck con un promedio de 24.600 UFP por dosis (la vacuna infantil tiene alrededor de 1.350 UFP por dosis). El seguimiento se planeó a 3 años por vía telefónica y controles personales según necesidad. En un subgrupo de los pacientes se evaluó en forma exhaustiva las reacciones adversas a la vacuna. En caso de haber síntomas sospechosos se controlaba en el centro local, se realizaba la confirmación diagnóstica, el paciente era tratado con famciclovir y posteriormente seguido en sus síntomas y evolución local durante al menos 182 días. El resultado primario fue "la carga por la enfermedad", un índice que incorporaba la incidencia del evento, las molestias por el cuadro, la duración del dolor y el discomfort. El resultado secundario fue la incidencia de neuralgia post-herpética (dolor significativo por más de noventa días). Fueron enrolados 38.546 sujetos entre 1998 y 2001. La edad promedio fue de 69 años y los grupos eran comparables. Discontinué o fue perdido de seguimiento el 0,6%. De los 1.308 casos sospechosos, 984 (75,2%) fueron confirmados siendo incluidos 957 para análisis (según criterios definidos previamente); de éstos, 315 fueron en el grupo vacunado (de 18.359 pacientes) y 642 en el grupo placebo (de 18.357 individuos). "La carga por la enfermedad" fue 61,1% inferior en los sujetos vacunados ($p < 0,001$). La incidencia de neuralgia post-

herpética fue de 0,46 casos por 1.000 personas-año en los vacunados y de 1,38 casos por 1.000 personas-año ($p < 0,001$). La incidencia del cuadro de herpes zoster fue de 5,42 casos por 1.000 personas-año en los vacunados y de 11,12 casos por 1.000 personas-año ($p < 0,001$). Los rash localizados tipo varicela fueron más frecuentes en el grupo vacunado, en relación a la inyección. En el resto no hubo diferencias importantes, siendo la gran mayoría de los eventos adversos similares al placebo. No hubo hospitalizaciones relacionadas a la vacuna.

Comentario. El envejecimiento de la población lleva a que cada día encontremos este cuadro con mayor gravedad y frecuencia. Si bien la experiencia con los antivirales más modernos ha mostrado un rol en la neuralgia post-herpética¹, su incidencia es alta. Además en la práctica clínica de nuestro país una minoría de los casos tiene diagnóstico temprano y éstos, habitualmente nos llegan derivados con dosis insuficientes de antivirales. Muchas veces las medidas terapéuticas se realizan poniendo énfasis en la lesión; no obstante, con el devenir de los días el paciente se da cuenta que lo más complejo está por venir, la neuralgia post-herpética. Esta situación es lamentablemente con mucha frecuencia subestimada por el médico y la familia por la disminución en las lesiones visibles. No obstante, esta dolencia puede ser invalidante para los pacientes, situación muy bien descrita en el editorial que acompaña este trabajo². Por esto, intervenciones sobre el herpes zoster deben apuntar a disminuir la incidencia y duración de la neuralgia post-herpética. Este trabajo logró mostrar resultados tanto en la incidencia general como en la aparición de la neuralgia post-herpética. Viendo el tamaño de la muestra, la calidad del estudio y el gran efecto de los resultados, sumado a lo leve de los eventos adversos demostrados, parece absolutamente planteable la conducta de vacunar a las personas mayores de 60 años en forma universal. No obstante, aún habrá que esperar el análisis de costo beneficio² de esta intervención adaptándolo a nuestro medio, las dificultades de implementación de un plan de vacunación de este tipo y establecer la duración de la inmunización que podría obligar a nuevas dosis. Posiblemente el costo de la vacuna será alto, ya que su potencia es varias veces mayor a la vacuna utilizada en niños. Por último, debo recomendar a quienes desean interiorizarse en la génesis inmunológica de esta enfermedad, un conciso artículo en el mismo número de la revista³, donde se destaca la disminución de la inmunidad celular que ocurre normalmente durante el envejecimiento. No es raro así, que posiblemente muchos de los que leemos con un poco de escepticismo este artículo

hoy, mañana nos veamos sometidos, al igual que en nuestra niñez, a un completo programa de vacunaciones.

Referencias

- 1.- Beutner K R, Friedman D J, Forszpaniak C, Andersen P L, Wood M J. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1546-53.
- 2.- Gilden D. Varicella-zoster virus vaccine –Grown-ups need it, too. *N Engl J Med* 2005; 352 (22): 2344-5.
- 3.- Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005; 352 (22): 2266-7.

Mario Calvo A.

Virus respiratorio sincicial en adultos.

Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults.

Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh E. *N Engl J Med* 2005; 352: 1749-59.

El virus respiratorio sincicial (VRS) es un agente clásicamente conocido por afectar a niños pequeños. No obstante, se han hecho estimaciones epidemiológicas que señalan que causaría 10.000 muertes anuales en pacientes sobre 65 años. En este trabajo se propuso estudiar el impacto de VRS en pacientes ancianos de alto riesgo y pacientes hospitalizados, utilizando en el diagnóstico metodologías modernas de buena sensibilidad. El estudio se realizó desde finales de 1999 hasta inicios de 2003 considerando cuatro inviernos. Se reclutaron tres tipos de pacientes: dos eran cohortes prospectivas de pacientes adultos, unos eran ancianos sanos y los otros tenían el antecedente de enfermedades de alto riesgo (insuficiencia cardíaca y limitación crónica al flujo aéreo). Un tercer grupo de pacientes eran aquellos hospitalizados con enfermedades cardiopulmonares. Los pacientes de las cohortes prospectivas fueron estudiados durante al menos dos inviernos. Estos pacientes eran seguidos poniendo atención a la aparición de síntomas respiratorios o deterioro de su enfermedad de base. En la tercera cohorte se ingresó pacientes hospitalizados de sábado a jueves, los que se evaluaban dentro de las 48 horas iniciales, que tuvieran diagnósticos de infección respiratoria del tracto superior, influenza, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y enfermedad viral. Se realizó cultivo viral a partir de muestras de frotis nasofaríngeo para VRS, influenza A y B y además, se llevó a cabo RPC para VRS e influenza A. Además, fueron tomadas muestras pareadas para IgG de VRS e influenza A y B. Cualquiera de estos tres tests positivos era considerado con valor diagnóstico de la enfermedad (con excepción del aumento de títulos

anti influenza en el mes siguiente a la vacunación). En total se enrolaron 608 ancianos sanos, 540 adultos de alto riesgo y 1.388 pacientes hospitalizados. Se evaluaron 2.514 casos de enfermedad (10,4 por 100 personas-mes en el grupo de ancianos sanos y 14,3 en el de pacientes de alto riesgo). Se encontraron 102 casos de infección por VRS en las cohortes prospectivas y 142 casos en los pacientes hospitalizados. La infección por VRS se presentó anualmente en 3 a 7% de los ancianos sanos y en 4 a 10% del grupo de alto riesgo. Infección por influenza se encontró en 44 casos en las cohortes prospectivas y 154 casos en hospitalizados. Los casos de influenza B fueron escasos. El 89% de las infecciones por VRS y 91% de las causadas por influenza A en las cohortes prospectivas fueron sintomáticas, los síntomas de ambas infecciones fueron similares. Sólo 4% de los pacientes de alto riesgo con infección por VRS falleció. Los pacientes con influenza consultaron más al médico y recibieron antimicrobianos con mayor frecuencia. En los pacientes hospitalizados la mortalidad por VRS en pacientes institucionalizados fue de 38%; en cambio, en los pacientes ingresados desde la comunidad fue de sólo 3%. VRS dio cuenta del 10,6% de las hospitalizaciones por neumonía, 11,4% de las hospitalizaciones por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 5,4% de las por ICC y 7,2% de las hospitalizaciones por asma.

Comentario. Como una vieja lección que se repite podemos considerar este reporte. El limitar muchas veces las enfermedades a ciertos grupos o localizaciones nos hace olvidar la posibilidad de que esta misma enfermedad sea importante en otros grupos. El gran mérito de este reporte es haber incluido diferentes cohortes que permitieran dar un espectro completo de la importancia de la enfermedad por VRS en adultos, asimismo, el utilizar varias técnicas diagnósticas permitió dar seguridad al diagnóstico. Las implicancias del estudio son ampliamente discutidas en el editorial que acompaña al artículo¹, la mayoría son no en el área terapéutica sino epidemiológica. El hecho que en los pacientes de alto riesgo implique riesgo vital, siendo una infección de alta frecuencia, lleva a estimar la importancia como problema de salud pública. Asimismo, destaca la urgencia de contar con armas terapéuticas o preventivas más eficaces, idealmente vacunas. Es importante considerar que este estudio se realizó en una población en que la cobertura de vacunación para influenza era sobre 90% en las cohortes prospectivas lo que puede producir una atenuación de la influenza, y quizás permita emerger al VRS como un agente más importante. En este contexto el gran aumento de la vacunación para influenza A en los últimos años en nuestro país podría conducirnos a un escenario similar.

Referencias

- 1.- Sethi S. Respiratory syncytial virus infection - Not for kids only. *N Engl J Med* 2005; 352 (17): 1810-1.

Mario Calvo A.