

Observatorio Tendencias

 COFARES

**La reactivación del virus podría aparecer en 1 de cada 3 adultos a partir de los 50 años**

## VARICELA PRIMERO, ZÓSTER DESPUÉS

Análisis del estado de situación del herpes zóster en España y factores desencadenantes del aumento de casos.

La demanda de antivirales con receta frente al herpes zóster crece en lo que va de año -entre enero y mayo- un 15% respecto al mismo periodo del 2022 y alcanza su pico histórico en el mes de marzo.

## Entendiendo el zóster y su reactivación

Solo se da en seres humanos, puede provocar quemazón, a veces cursa con dolor y en el peor de los casos podría desembocar en una dolencia crónica. Hablamos del virus que causa la varicela, asociada a la población infantil, y el menos conocido herpes zóster. <sup>1,2</sup>

El virus del herpes zóster viaja a través de las ramificaciones nerviosas produciendo ampollas y/o dolor a lo largo de su recorrido. En algunos casos, aunque poco frecuentes, podría llegar a ser incluso mortal. Esta afección aparece en determinadas situaciones en las que el sistema inmune se debilita como consecuencia de la edad, de padecer determinadas enfermedades o de recibir determinados tratamientos. Cobra un especial interés en los adultos mayores, debido a su mayor incidencia. <sup>1,3</sup>

Los expertos siguen de cerca la evolución del zóster, dado que las consecuencias derivadas de la pandemia y del aumento del estrés podrían estar desencadenando una mayor vulnerabilidad de nuestro sistema inmune, escenario favorable para la reactivación de este virus.

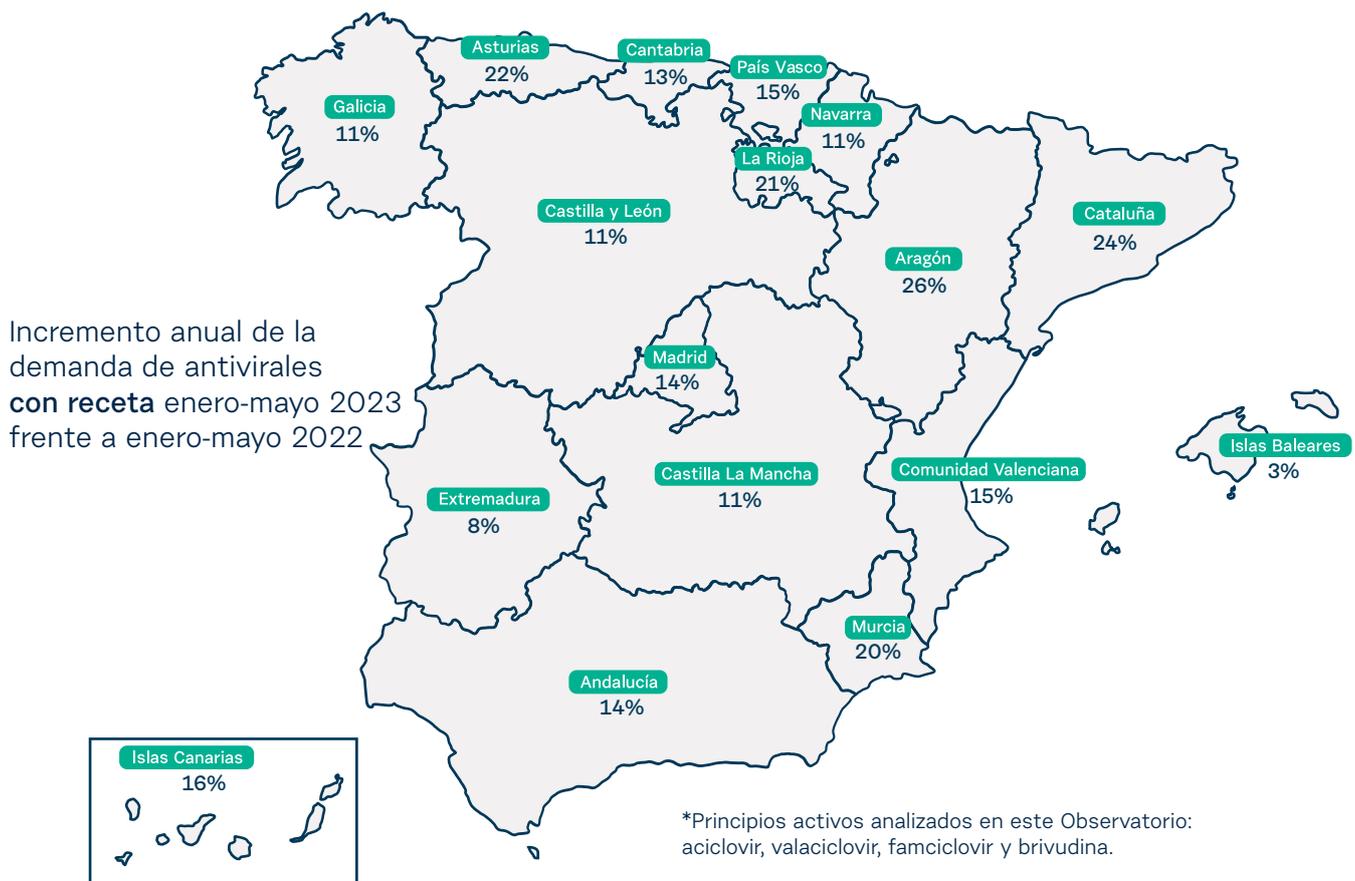
La demanda registrada desde el ámbito de la farmacia comunitaria de antivirales con receta para combatir el herpes zóster sigue una tendencia progresiva desde el inicio de la serie estadística en 2020 que realiza la torre de control de Cofares, la distribuidora farmacéutica líder con actividad en toda España.

En el análisis realizado por el Observatorio, entre enero y mayo de 2023 se registró un crecimiento del 15% en la demanda de estos tratamientos respecto al mismo periodo del año anterior. Una tendencia creciente y sostenida en el tiempo que fue singularmente pronunciada en marzo, cifra más alta en nuestra serie.

Cabe destacar que dicho periodo se caracterizó por la sobrecarga sanitaria en España. De hecho, en marzo se reportaron numerosos casos de hospitales tensionados por un fuerte repunte de pacientes coincidiendo con una oleada de virus e [infecciones respiratorias](#) en la antesala de la primavera.

## El 'termómetro' de los antivirales con receta en España

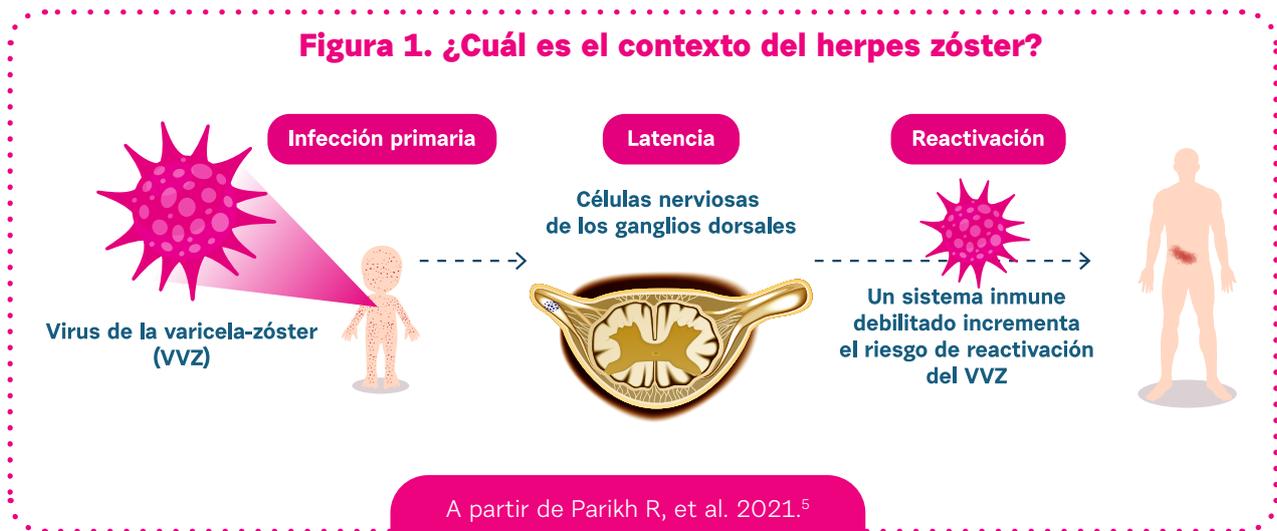
Por comunidades autónomas, llama la atención el crecimiento en tratamientos contra el zóster en Aragón, La Rioja y Murcia. Es más, solo estas tres comunidades concentran más de la mitad de la demanda de antivirales con receta frente al herpes zóster.



## Varicela en la infancia y herpes zóster en la edad adulta

El virus varicela-zóster es un herpes virus humano neurotrópico perteneciente al género alfa herpesviridae y presenta una distribución mundial. El virus es responsable de la infección primaria causante de la varicela y del zóster que representa una reactivación de la infección latente. <sup>1</sup>

Más del 90% de las personas adultas se han infectado con varicela y, por lo tanto, son susceptibles de desarrollar zóster. Se estima que el riesgo de zóster es de alrededor del 30% a lo largo de la vida, pudiendo llegar al 50% en las personas de 85 años o más. <sup>6</sup>

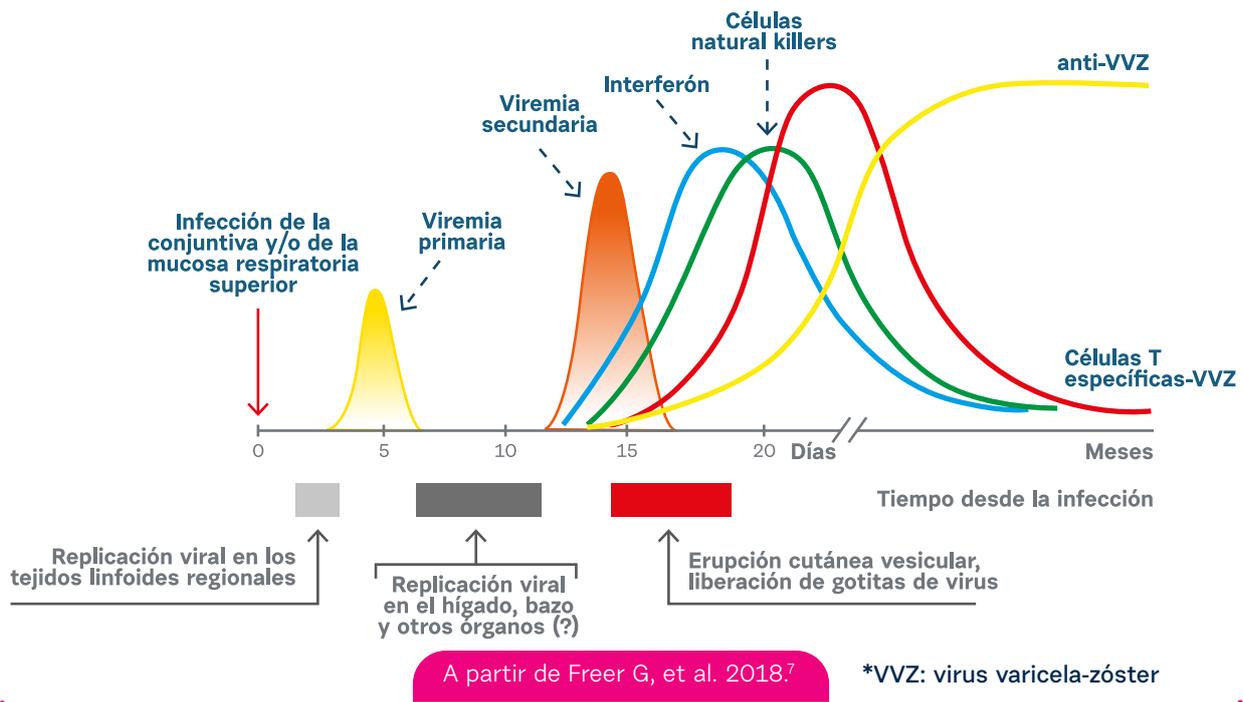


La bibliografía científica estima que 1 de cada 3 adultos desarrollarán el zóster a partir de los 50 años.<sup>6</sup>

## Fases de la varicela

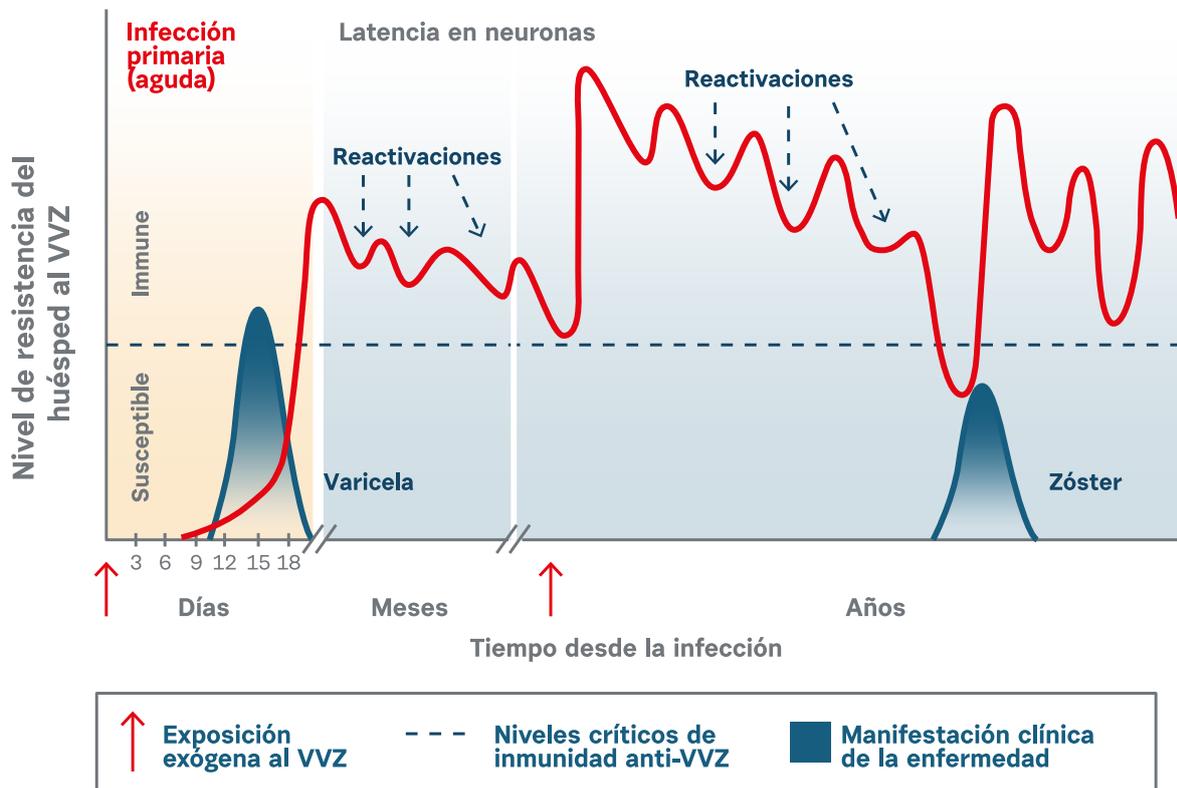
- Contagio: la varicela se adquiere por contacto con gotitas respiratorias o frotis de lesiones vesiculares de varicela.<sup>1</sup>
- Replicación viral: inicialmente, se produce en las vías respiratorias, seguida de la invasión de los ganglios linfáticos locales.<sup>1</sup>
- Viremia: asociada a erupciones vesiculares cutáneas. Estas lesiones presentan un colorido cuadro de diferentes estadios, desde la vesiculación temprana hasta lesiones con costra y posiblemente cicatrices.<sup>1</sup>
- Periodo de incubación: varía entre 10 y 21 días. La varicela es contagiosa de 1 a 4 días antes de la erupción cutánea y hasta que todas las lesiones cutáneas vesiculares se hayan secado.<sup>1</sup>
- Latencia: se establece durante un tiempo en las neuronas sensoriales o ganglios de la raíz dorsal.<sup>7</sup>

**Figura 2. Ciclo vital del virus varicela-zóster**



El estado de latencia y las posibles reactivaciones del virus que no alcanzan expresión clínica son fundamentales para mantener la validez de la inmunidad. De la misma manera, parece que la reexposición al virus mediante una nueva infección desempeña un papel en este mantenimiento de la inmunidad.<sup>8</sup>

**Figura 3. Reactivación del virus varicela-zóster latente y nuevos encuentros con el virus mantienen la inmunidad**



A partir de Freer G, et al. 2018.<sup>7</sup>

## Epidemiología del herpes zóster

El zóster se da en todo el mundo sin variaciones estacionales. La incidencia del zóster depende de la edad y oscila entre:<sup>1</sup>

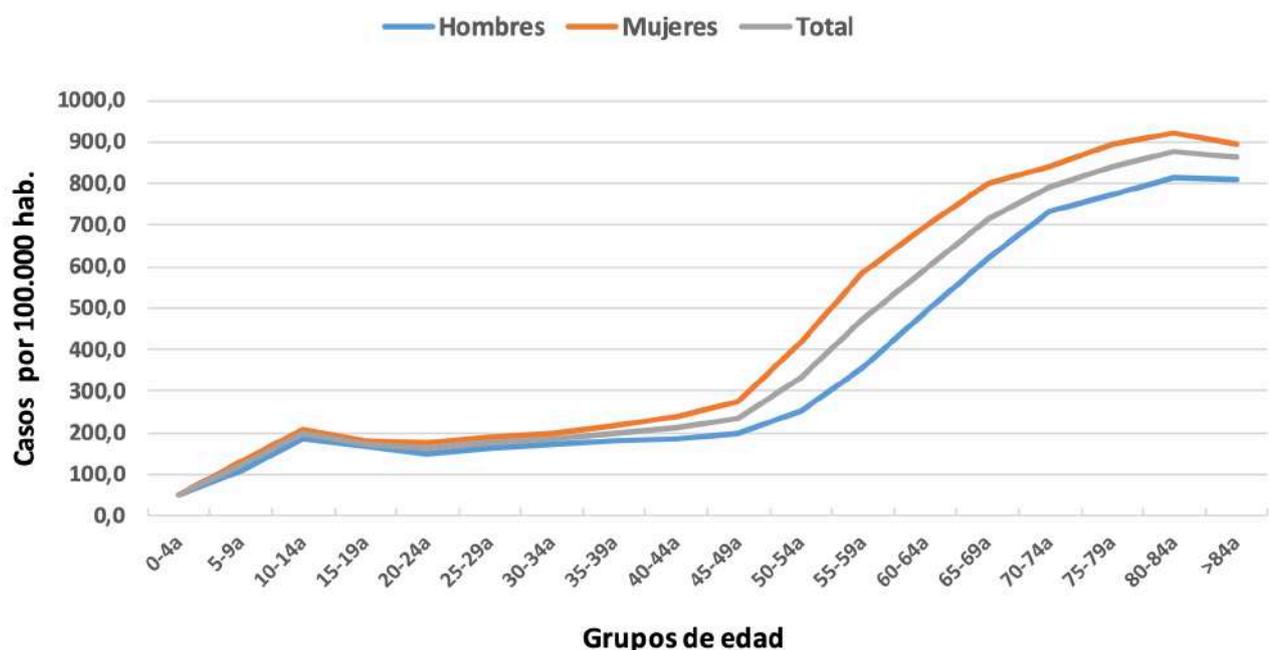
- 1,2 y 3,4 casos por cada 1000 personas al año en menores de 65 años.
- 3,9-11,8 por 1000 personas al año en entre los adultos de edad avanzada (es decir, >65 años)

Curiosamente, las características epidemiológicas de esta enfermedad varían poco en el mundo occidental, ya que la incidencia es bastante similar entre países y siempre aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres, en personas con enfermedades crónicas y con una inmunidad reducida (especialmente celular), ya sea por las enfermedades de base o por los tratamientos utilizados.<sup>8</sup>

El zóster se considera una causa importante de morbilidad, especialmente entre la población adulta de >50 años.<sup>9</sup>

- Se estima que el 20-30% de las personas infectadas por varicela desarrollarán zóster a lo largo de su vida.
- La infección por zóster es un importante problema de salud pública por su elevada incidencia y posibles complicaciones, en especial, la neuralgia post-herpética.<sup>8</sup>
- En España se ha descrito una incidencia media anual de zóster de aproximadamente 4,6/1000 personas-año en la población general, una cifra que aumenta en el caso de las personas mayores de 65 años.<sup>9</sup>

**Figura 4. Incidencia de herpes zóster por 100.000 habitantes, por grupo de edad y sexo. España, 2014- 2018**



A partir de Mareque M, et al.<sup>9</sup>

Los estudios de incidencia indican que, a partir de los 50 años, 1 de cada 5 hombres y 1 de cada 4 mujeres padecerán zóster, con un riesgo del 50% de padecerlo a los 85 años. Además, a los 80 años se estima que el 33% de quienes hayan sufrido zóster desarrollarán neuralgia post-herpética.

## Factores de riesgo para la reactivación del herpes zóster

Numerosos estudios han identificado factores de riesgo asociados a la reactivación de este virus, muchos de los cuales, están relacionados con: <sup>1,10,11</sup>

**Figura 5. Factores de riesgo para la reactivación del herpes zóster**

Antecedentes familiares <sup>10</sup>



Traumatismos físicos <sup>10</sup>



Depresión <sup>10</sup>



Edad avanzada <sup>10</sup>



Presencia de enfermedades inmunomediadas, asma, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal aguda o enfermedad pulmonar obstructiva crónica <sup>10</sup>



Infecciones <sup>10</sup>



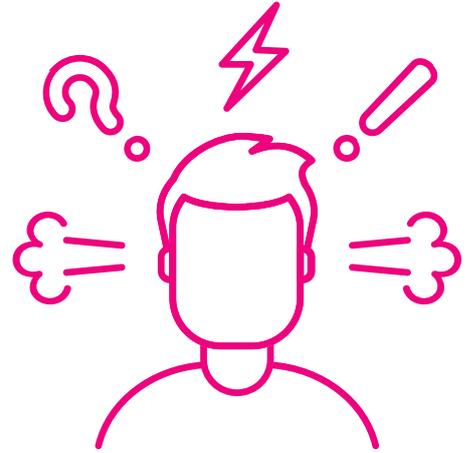
Estrés <sup>10</sup>



A partir de Marra F, et al.<sup>10</sup>

## Una mirada especial al estrés

El estrés psicológico agudo/crónico se asocia a una disminución del recuento y de la actividad de los linfocitos citotóxicos, mediada principalmente por la hiperactivación del sistema nervioso simpático y del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. La depresión de la función inmunitaria celular podría aumentar el riesgo de reactivación de infecciones latentes, como la varicela, causante del zóster. Estudios anteriores sobre el estrés y el riesgo de zóster han arrojado resultados contradictorios.<sup>20</sup>



Cabe destacar que los estudios epidemiológicos se han centrado principalmente en los efectos de los acontecimientos vitales negativos (por ejemplo, el duelo) sobre el riesgo de zóster, pero faltan análisis dosis-respuesta.

Sin embargo, en el estudio de cohortes de Schmidt y colaboradores se analizó la asociación entre el estrés psicológico percibido y el riesgo de zóster (n = 77.310). Para ello, se incluyó un instrumento de estrés percibido en varios aspectos de la vida cotidiana y se realizaron análisis dosis-respuesta. Los resultados del estudio mostraron que:<sup>20</sup>

- Las personas que declararon los niveles más elevados de estrés psicológico percibido en la vida cotidiana presentaban un mayor riesgo de zóster, tras ajustar por edad, sexo, enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, uso de fármacos inmunosupresores y factores relacionados con el estilo de vida.
- El estrés psicológico percibido puede ser un factor de riesgo modificable del zóster en adultos de 40 años o más.
- Este estudio añade el zóster a la creciente lista de posibles consecuencias negativas para la salud del estrés psicológico y subraya la importancia de apoyar el bienestar mental y la resiliencia en la población general.

*El zóster es un importante problema de salud pública, especialmente por su alta prevalencia entre la población adulta y sus posibles complicaciones especialmente para los grupos que tienen un riesgo aumentado.<sup>6</sup>*

*Es previsible que los actuales programas oficiales de vacunación modifiquen la epidemiología local de esta enfermedad.<sup>13</sup>*

## La edad y la inmunosenescencia

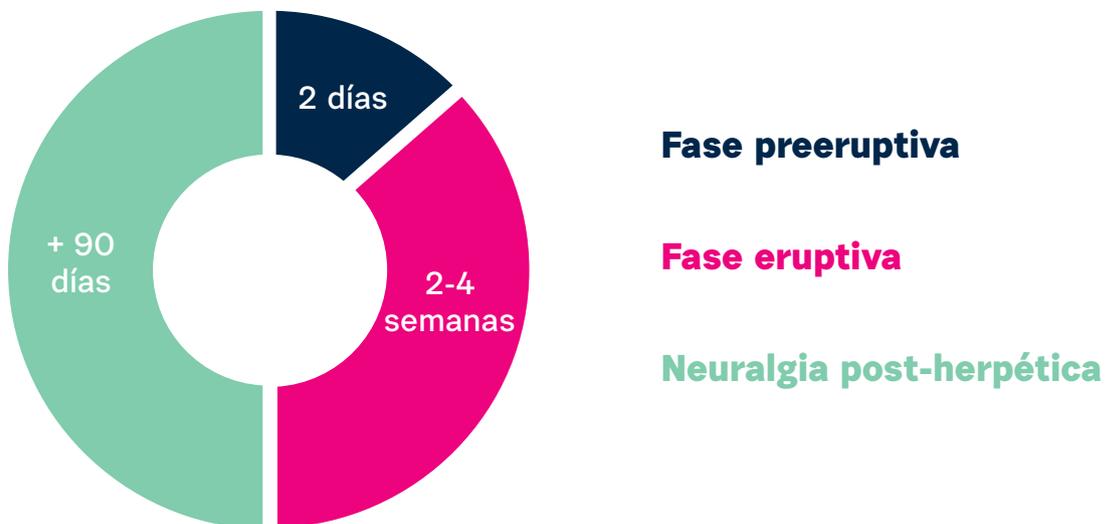
La inmunosenescencia es el deterioro natural del sistema inmune desencadenado por el propio envejecimiento, aumentando la susceptibilidad a padecer enfermedades infecciosas como la reactivación de la infección causante del herpes zóster.



## Fases del herpes zóster. Estadios clínicos

Los síntomas clínicos aparecen en tres fases: preeruptiva, eruptiva aguda y crónica: <sup>1</sup>

**Figura 6. Fases del herpes zóster**



\*A partir de *Herpes zóster. Guía de actuación en la farmacia comunitaria* <sup>23</sup>

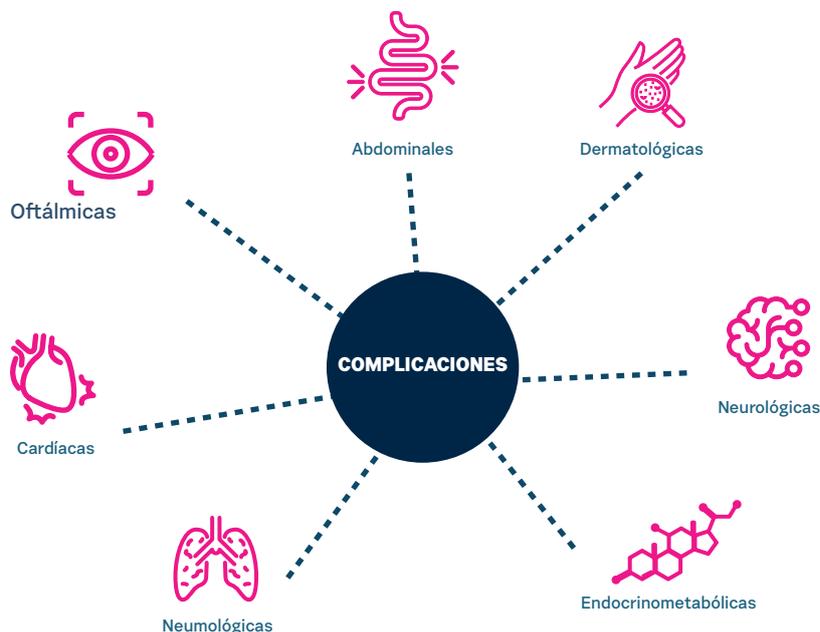
- La fase preeruptiva se caracteriza por ardor, dolor o picor en el dermatoma afectado al menos 2 días antes de la erupción cutánea. Síntomas no cutáneos como cefaleas, malestar general y fiebre.
- En la fase eruptiva aguda se desarrollan múltiples vesículas umbilicadas y dolorosas. Las vesículas a menudo revientan, se ulceran y finalmente se secan. Esta fase, aunque poco común, puede llegar a ser contagiosa, aunque una vez que las vesículas dan lugar a costras la erupción deja de ser contagiosa. El dolor suele ser intenso. Esta fase puede durar de 2 a 4 semanas, pero el dolor puede prolongarse más tiempo y puede causar varias complicaciones graves como las que se enumeran en la *figura 7*.
- La neuralgia post-herpética se caracteriza por un dolor crónico y debilitante que dura más de 90 días. Los pacientes experimentan disestesias, parestesias y, a veces, sensaciones de shock. El dolor puede llegar a ser incapacitante y puede durar varios meses.

En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico se suele confirmar cuando aparecen las ampollas características en la piel que son la manifestación clínica más habitual del herpes zóster. No suele precisarse confirmación microbiológica a no ser que se presenten casos sin manifestaciones cutáneas o con manifestaciones atípicas. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es útil para confirmar la sospecha de dolor de tipo zóster sin erupción cutánea.<sup>1,8</sup>

## Complicaciones médicas relacionadas

Aunque el zóster afecta fundamentalmente a piel y sistema nervioso, también puede llegar a afectar a otros órganos. Las complicaciones pueden ser agudas o crónicas, leves o severas. A continuación, se muestran algunas de las posibles complicaciones, siendo la neuralgia post-herpética la más frecuente: <sup>12</sup>

**Figura 7. Complicaciones médicas relacionadas**



A partir de Calvo-Mosquera G, et al.<sup>12</sup>

- Dermatológicas: <sup>12</sup>
  - Sobreinfección bacteriana.
  - Diseminación cutánea.
  - Sepsis.
- Neurológicas:<sup>8,9,12</sup>
  - Neuralgia post-herpética (NPH): afecta al 5-30% de los pacientes con zóster y hasta el 28% de los pacientes mayores de 70 años. Tanto el dolor agudo asociado al zóster como la NPH tienen un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes, influyendo significativamente en el sueño y en las actividades diarias, y pueden conducir a discapacidad física y angustia emocional. Se trata de un proceso inflamatorio y citopático en las neuronas de los ganglios medulares dorsales y sus correspondientes axones que provoca dolor, a veces muy intenso y de larga duración.
  - Parálisis de nervios periféricos y craneales.
  - Encefalitis-meningitis.
  - Síndrome de Guillain-Barré.
- Neumológicas: <sup>12</sup>
  - Neumonía atípica.
- Oftálmicas: <sup>12</sup>
  - Neuritis óptica.
  - Lesiones corneales.
  - Conjuntivitis.
  - Iridociclitis.
  - Queratitis.
  - Escleritis.
  - Uveítis.
  - Necrosis retiniana aguda.
- Cardiovasculares: <sup>12</sup>
  - Miocarditis.
  - Ictus.
  - Infarto de miocardio.
  - Enfermedad cardiovascular.
- Endocrinometabólicas: <sup>12</sup>
  - Secreción inadecuada de ADH.
- Abdominales: <sup>12</sup>
  - Estreñimiento.
  - Cuadros pseudo-oclusivos.
  - Retención de orina.

## Las limitaciones de los tratamientos actuales

Los principales objetivos del tratamiento contra el zóster son reducir la extensión de las lesiones cutáneas, la intensidad/duración del dolor agudo y la incidencia de la NPH, así como el resto de complicaciones.<sup>8</sup>

- Ante un episodio de herpes zóster, la indicación es recibir tratamiento antiviral en las primeras 72 horas desde la aparición de lesiones en la piel.
- Las diferentes guías de práctica clínica coinciden en las indicaciones de tratamiento antiviral en personas inmunocompetentes  $\geq 50$  años. Además, estaría indicado independientemente de la edad, en los casos de afectación no troncular (afección del cuello, las extremidades o el perineo), en pacientes inmunodeprimidos, en casos de dolor moderado o severo, en presencia de erupción cutánea no leve o en pacientes con enfermedad cutánea que predispongan a complicaciones.<sup>8</sup>

El tratamiento es eficaz en determinadas zonas del cuerpo, si se administra en las primeras 72 horas.

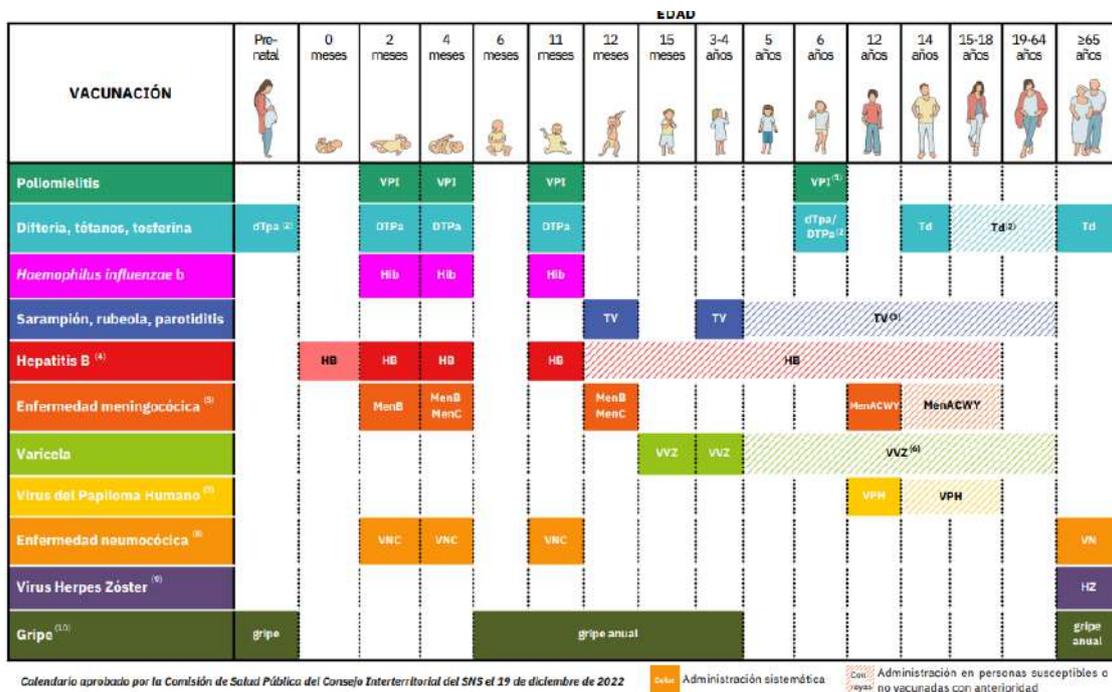
## ¿Por qué tiene sentido la prevención?

La vacunación es la medida de Salud Pública que más enfermedades ha prevenido y que mas vidas ha salvado después de la potabilización del agua. Si bien la vacunación ha estado históricamente relacionada con la población infantil, en los últimos años estamos viviendo un cambio de paradigma, de forma que el foco ha dejado de centrarse exclusivamente en las edades pediátricas para extenderse a lo largo de toda la vida.<sup>4</sup>

Las vacunas contra el zóster están indicadas para la prevención de la reactivación del virus varicela-zóster y el desarrollo de la neuralgia post-herpética. En las últimas décadas, la industria biofarmacéutica ha investigado y desarrollado vacunas eficaces y seguras frente al herpes zóster y la neuralgia post-herpética.

Actualmente en España sólo hay una vacuna comercializada para la vacunación de los adultos mayores de 50 años o personas a partir de los 18 años que presentan riesgo de sufrir herpes zóster.<sup>1,6,8</sup>

**Figura 8. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Recomendación 2023**



A partir de Ministerio de Sanidad, Herpes Zoster: Recomendaciones Vacunación 2023<sup>6</sup>

## La vacunación: una solución que se abre camino en 14 de las 17 comunidades autónomas



La epidemiología justifica por sí sola que el criterio de la edad sea uno de los criterios para la indicación de la vacunación en la prevención del zóster y sus complicaciones:<sup>8</sup>

La hospitalización, aunque baja, se incrementa con la edad: el 63,1% de las hospitalizaciones por zóster y el 83,2% por neuralgia post-herpética se dan en pacientes de 60 años o más, con un máximo en los mayores de 85 años.<sup>9</sup>

## Conclusiones

- El estudio sobre la epidemiología del herpes zóster en España realizado por el Instituto de Salud Carlos III y publicado en la revista Eurosurveillance <sup>13</sup>, señala que el herpes zóster es un problema de salud creciente en España asociado fundamentalmente al envejecimiento y a factores de riesgo.

Las personas con patologías que afectan negativamente a la capacidad de su sistema inmunitario como infección por VIH, leucemias, linfomas, cánceres, así como las personas mayores de 65 años, tienen mayor riesgo de sufrir herpes zóster grave.

- Este informe también reconoce la importancia de que desde Salud Pública se impulse la vacunación frente al herpes zóster de los grupos priorizados en las recomendaciones oficiales. En concreto, mediante actividades de comunicación, recomendación y consejo profesional. <sup>13</sup>
- De enero a mayo de 2023 se ha registrado un incremento del 15% en la demanda de antivirales con receta frente al herpes zóster. Aragón (26%), Cataluña (24%) y Asturias (22%) han sido las comunidades autónomas con crecimientos anuales más notables.
- Si observamos la serie estadística 2020-2023 apreciamos que la tendencia se mantiene al alza, siendo marzo de este año el mes que registró el máximo histórico, con un pico del 22% en la demanda de estos tratamientos.

*Formato desarrollado con la colaboración de GSK*

## Bibliografía

1. **Patil A, et al.** Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*. 2022;14(2):192.
2. **Pan CX, et al.** Global herpes zoster incidence, burden of disease, and vaccine availability: a narrative review. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2022;10:25151355221084535.
3. **Gagliardi AM, et al.** Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD008858.
4. **Wang Q, et al.** Willingness to Vaccinate Against Herpes Zoster and Its Associated Factors Across WHO Regions: Global Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Public Health Surveill*. 2023;9:e43893.
5. **Parikh R, et al.** A practitioner's guide to the recombinant zoster vaccine: review of national vaccination recommendations. *Expert Rev Vaccines*. 2021;20(9):1065-1075.
6. **Ministerio de Sanidad, Herpes Zoster: Recomendaciones Vacunación 2023.** Disponible en [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion\\_Todalavida.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf), último acceso: marzo 2023.
7. **Freer G, et al.** Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. *New Microbiol*. 2018;41(2):95-105.
8. **Molero JM, et al.** Status of Herpes Zoster and Herpes Zoster Vaccines in 2023: A position paper *Rev Esp Quimioter*. 2023;molero08feb2023.
- 8.1. **Inmuno Fitness.** Disponible en <https://inmunofitness.es/>
9. **Mareque M, et al.** Systematic review of the evidence on the epidemiology of herpes zoster: incidence in the general population and specific subpopulations in Spain. *Public Health*. 2019;167:136-146.
10. **Marra F, et al.** Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(1):ofaa005.
11. **Cohen EJ, et al.** Herpes Zoster: A Brief Definitive Review. *Cornea*. 2021;40(8):943-949.
12. **Calvo-Mosquera G, et al.** Pain in herpes zoster: Prevention and treatment. *Semergen*. 2017;43(4):318-327.
13. **Risco Risco C, et al.** Epidemiology of Herpes Zoster in the pre-vaccination era: establishing the baseline for vaccination programme's impact in Spain. *Euro Surveill*. 2023;28(8):2200390.
14. **Cunningham AL, et al.** Vaccines for older adults. *BMJ*. 2021;372:n188.
15. **Gil de Miguel Á, et al.** Direct Medical Costs of Four Vaccine-Preventable Infectious Diseases in Older Adults in Spain. *Pharmacoecoon Open*. 2022;6(4):509-518.
16. **Laupèze B, et al.** Novel Technologies to Improve Vaccines for Older Adults. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr*. 2020;43:218-233.
17. **Del Giudice G, et al.** Fighting against a protean enemy: immunosenescence, vaccines, and healthy aging. *NPJ Aging Mech Dis*. 2017;4:1.
18. **Fulop T, et al.** Immunosenescence and Altered Vaccine Efficiency in Older Subjects: A Myth Difficult to Change. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(4):607.
19. **Evers AWM, et al.** How stress affects the skin: from designs to mechanisms. *Br J Dermatol*. 2021;185(1):12-13.
20. **Schmidt SAJ, et al.** Perceived psychological stress and risk of herpes zoster: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2021;185(1):130-138.
21. **Newman AM, et al.** Myths and Misconceptions: Varicella-Zoster Virus Exposure, Infection Risks, Complications, and Treatments. *Clin Ther*. 2019;41(9):1816-1822.
22. **Marra Y, et al.** Prevention of Herpes Zoster: A Focus on the Effectiveness and Safety of Herpes Zoster Vaccines. *Viruses*. 2022;14(12):2667.
23. **Herpes zóster. Guía de actuación en la farmacia comunitaria | SEFAC. (s. f.)**. <https://www.sefac.org/herpes-zoster-guia-de-actuacion-en-la-farmacia-comunitaria>