

Posicionamiento SER sobre la vacuna frente al virus varicela zoster en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Introducción: planteamiento del problema

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una de las enfermedades reumáticas sistémicas inmuno-mediadas más frecuentes, estimándose una prevalencia en España de 0.21% (IC95%: 0.11, 0.40), de acuerdo con los datos proporcionados por el estudio EPISER (1), siendo notablemente más frecuente en mujeres en edad fértil.

Se ha estimado que del 20 al 40% de las personas con lupus eritematoso sistémico (LES) sufrirán una o más infecciones graves durante el curso de su enfermedad (2). Así, en el registro multicéntrico RELESSER, el registro de LES de la Sociedad Española de Reumatología, se observó una o más infecciones graves en el 19,3% de los pacientes, correspondiendo a una tasa de incidencia del 29,2 (IC95%: 27,6-30,9) /1000 pacientes-año, entre las que se cuentan infecciones virales graves (3).

La reactivación del virus varicela zoster (VVZ), en forma de herpes zoster (HZ), es más frecuente en el LES cuando se compara con población general (4), estimándose una prevalencia en torno al 30% (5). De hecho, probablemente sea el LES la enfermedad reumática inmuno-mediada con más incidencia de HZ (6-8). Aunque el HZ puede aparecer en cualquier momento del curso de la enfermedad, diversos estudios han reportado una mayor incidencia durante las fases iniciales, especialmente entre los 3 y 6 meses posteriores al diagnóstico. El aumento de riesgo está presente incluso en ausencia de inmunosupresión (6,9), si bien tanto los glucocorticoides como los inmunosupresores y ciertas terapias biológicas incrementan aún más el riesgo inherente a la propia enfermedad, siendo probablemente máximo para los pacientes con nefritis lúpica tratados con micofenolato o ciclofosfamida (10,11).

Aunque el mecanismo o mecanismos que median ese incremento del riesgo no se conocen bien, se han descrito anomalías en las respuestas específicas, medidas por linfocitos T CD4+, frente al VVZ (12). Se ha comunicado también HZ tras la vacunación con ciertas vacunas mRNA frente a COVID19 en pacientes con LES y otras enfermedades inmuno-mediadas (13).

En el escenario terapéutico actual, con el uso creciente de terapias dirigidas frente a interferón en esta enfermedad, como es el caso del anifrolumab, que se han asociado a

un ulterior aumento del riesgo de HZ (14), la prevención de la reactivación de esta infección se convierte en una necesidad acuciante para esta población de pacientes.

Aunque no es claro que la reactivación del VVZ se asocie a infección diseminada o mortalidad, incluso en pacientes con nefritis lúpica, la prevalencia de secuelas como la neuralgia post-herpética es alta, en torno al 10% (15). Recientemente se ha comercializado en España una vacuna recombinante frente al VVZ que se ha mostrado eficaz y segura en pacientes con LES (16). Sin embargo, en la mayoría de las comunidades autónomas, de acuerdo con las recomendaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional del Sistema Nacional Salud (CISNS) (17), el LES no está incluido como tal en las listas de indicaciones financiadas, a pesar de ser una población reconocida como de alto riesgo, si bien numéricamente no muy relevante en términos relativos. Dado el nada desdeñable coste directo de la vacuna, esta circunstancia constituye una barrera importante en orden a proteger a nuestros pacientes con lupus e implementar nuevas terapias eficaces en el LES, y una fuente de inequidad en el derecho a la salud y la asistencia sanitaria.

Inmunogenicidad

Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) reciente ha mostrado la inmunogenicidad de la vacuna conjugada adyuvada, a base de la proteína E viral (Shingrix®), en una cohorte de pacientes adultos con LES, comparando con la administración de placebo (18). Se reclutaron un total de 65 pacientes con LES, una media de edad en torno a los 50 años. Previa vacunación, todos recibían tratamiento con FAMEs (no biológicos) y un 76% corticoterapia. De estos, 49 recibieron la vacuna frente a 11 que recibieron placebo. Se demostró una buena inmunogenicidad tras dos dosis de la vacuna adyuvada en pacientes con LES. La proporción de pacientes con respuesta humoral (anticuerpos anti-glicoproteína E) a la vacuna, a las 4 semanas después de la segunda dosis, fue significativamente mayor en el grupo de la vacuna (48 [98%] de 49 pacientes) que en el grupo del grupo placebo (ninguno [0%] de 11 pacientes; $p < 0.0001$). La inmunogenicidad fue similar al evaluar la respuesta celular mediada por los linfocitos T CD4+ glicoproteína E-específicos. Se constató una respuesta humoral positiva (es decir, un título de anticuerpos cuatro veces superior al basal) en 48 (98%) de los 49 pacientes, similar a la observada en la población general (97%) (19), y superior a la observada en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (20). Los datos publicados referentes a la inmunogenicidad, obtenidos con la vacuna viva atenuada frente al VVZ son inferiores, si bien es cierto que no hay estudios que comparen ambas vacunas (21). En cualquier caso, Zotavax® ya no está disponible en España.

En resumen, parece que la eficacia de la vacuna conjugada en pacientes con LES es mayor que la de la vacuna atenuada. Los datos arrojados sugieran una eficacia de la vacuna similar a la que podemos encontrar en población general.

Seguridad

En el ECA previamente citado (18), único disponible hasta la fecha, los grupos de vacuna y placebo no difirieron sustancialmente en cuanto a las puntuaciones de actividad de la enfermedad. En particular, sólo un paciente del grupo placebo tuvo un brote de LES, definido según criterios BILAG-2004, mientras que en el grupo de la vacuna no se observó ningún brote. Los parámetros de laboratorio, como valores de complemento o niveles de anti-DNA no fueron diferentes significativamente entre los dos grupos. La vacuna fue bien tolerada, ningún paciente abandonó el estudio debido a efectos adversos graves

Los eventos adversos más frecuentes fueron los locales, como eritema o dolor en el punto de inyección.

En conclusión, el perfil de seguridad de Shingrix® es bueno, no habiendo diferencias con los eventos adversos recogidos en población general; y no observándose un aumento de la actividad del LES.

Posicionamiento de EULAR y otras sociedades científicas sobre la vacunación frente al herpes zóster

Diversas sociedades científicas internacionales han reconocido el mayor riesgo de reactivación del HZ en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor. Este riesgo se traduce en una mayor carga de morbilidad, complicaciones y hospitalización. En este contexto, tanto EULAR como el American College of Rheumatology (ACR) han emitido recomendaciones específicas que apoyan la vacunación en esta población (20,21).

EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology)

EULAR ha señalado la importancia de la vacunación frente al HZ en pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas, aunque en sus recomendaciones iniciales reconocía una falta de claridad y especificidad (22). Se promueve un enfoque individualizado, considerando la edad, el grado de inmunosupresión y el tratamiento inmunomodulador. La vacuna recombinante adyuvante Shingrix® es la opción preferida

por su eficacia y perfil de seguridad en pacientes inmunocomprometidos. En cambio, Zostavax®, al ser una vacuna viva atenuada, se desaconseja en pacientes con inmunosupresión moderada o grave.

A pesar de sus aportes, las recomendaciones de EULAR presentan ciertas limitaciones: el tono conservador y la falta de criterios concretos pueden generar incertidumbre clínica y llevar a una infra-utilización de la vacuna en pacientes que se beneficiarían de su protección. Además, no se aborda de manera específica la vacunación en menores de 50 años ni la estrategia ideal respecto al momento de administración en relación con los tratamientos inmunosupresores.

ACR (American College of Rheumatology)

En sus guías de práctica clínica de 2022, el ACR refuerza el posicionamiento a favor de la vacunación, alineándose con EULAR, pero ofreciendo recomendaciones más claras y operativas. El ACR recomienda firmemente el uso de la vacuna recombinante (Shingrix®) en pacientes mayores de 18 años que estén en tratamiento inmunosupresor, independientemente de su edad, siempre que presenten riesgo aumentado de infección. Asimismo, recomiendan la vacunación antes del inicio de terapias inmunosupresoras, cuando sea posible, para optimizar la respuesta inmune (23).

Estas recomendaciones se apoyan en estudios realizados en otras poblaciones inmunocomprometidas (trasplantados renales, pacientes oncohematológicos), en quienes Shingrix® ha demostrado ser segura y eficaz, incluso en menores de 50 años. Además, se menciona que la vacuna puede generar reactogenicidad leve (fiebre, dolor local), pero sin complicaciones graves, y con muy escasos brotes de la enfermedad coincidiendo con el momento de la vacunación.

Conclusiones y posicionamiento SER

En resumen, entre las enfermedades reumáticas inflamatorias, el LES es la que presenta el mayor riesgo de reactivación del VVZ en comparación con la población general, con una morbilidad significativamente mayor.

Este riesgo aumentado se atribuye tanto a la disfunción inmunológica intrínseca del LES como a otros factores como la actividad de la enfermedad, la edad, la presencia de comorbilidades (como diabetes, cáncer o enfermedad renal crónica) y el uso de tratamientos inmunosupresores, especialmente glucocorticoides a dosis elevadas.

En este contexto, la vacunación frente al herpes zóster representa una estrategia preventiva clave en pacientes con LES. Las recomendaciones actuales de sociedades científicas internacionales, como EULAR y ACR, coinciden en priorizar el uso de la vacuna recombinante inactivada (Shingrix®) en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo aquellos con LES, debido a su favorable perfil de seguridad y eficacia, y a la ausencia de virus vivo.

Recomendaciones

1. Se recomienda la vacunación frente al herpes zóster a todos los pacientes con LES mayores de 18 años, especialmente si reciben, o se prevé que vayan a recibir, terapias inmunosupresoras, incluyendo glucocorticoides a dosis altas, terapias biológicas como anifrolumab o rituximab o inhibidores de las JAK.
2. Siempre que sea posible, la vacuna debería administrarse cuando la enfermedad esté clínicamente estable. No obstante, en la práctica clínica esto no siempre es viable, por lo que se recomienda vacunar en cualquier fase de la enfermedad salvo en casos de brotes graves, en los que se aconseja posponer la vacunación hasta lograr un adecuado control clínico.
3. Se recomienda, cuando sea posible, administrar la vacuna antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor o biológico, con el objetivo de maximizar la respuesta inmunitaria. En caso de no ser factible, se recomienda igualmente la vacunación incluso en pacientes ya bajo tratamiento inmunosupresor.

Este documento ha sido elaborado por los Dres. Íñigo Rúa-Figueroa, Josefina Cortes y Anahy Brandy, y aprobado por los miembros de la Junta Directiva de la Sociedad Española (2024-2026) de Reumatología. Asimismo ha sido revisado por FELUPUS (Federación Española de Lupus) y cuenta con su visto bueno.

Bibliografía

1. Cortés Verdú R, Pego-Reigosa JM, Seoane-Mato D, Morcillo Valle M, Palma Sánchez D, Moreno Martínez MJ et al; Working Group Proyecto EPISER2016. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain: higher than previously reported in other countries? Rheumatology (Oxford). 2020 Sep 1;59(9):2556-2562.
2. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. Rheumatology (Oxford). 2020 Dec 5;59(Suppl5):v29-v38.

3. Rúa-Figueroa Í, López-Longo J, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Del Campo V, Olivé-Marqués A et al. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):38-45.
4. Pego-Reigosa JM, Nicholson L, Pooley N, et al. The risk of infections in adult patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):60-72.
5. Kwan A, Rayes HA, Lazova T, Anderson N, Bonilla D, Su J, Touma Z. Herpes zoster in SLE: prevalence, incidence and risk factors. *Lupus Sci Med*. 2022 Jan;9(1):e000574. doi: 10.1136/lupus-2021-000574. PMID: 35017186; PMCID: PMC8753438.
6. Chakravarty EF. Incidence and Prevention of Herpes Zoster Reactivation in Patients with Autoimmune Diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Feb;43(1):111-121.
7. Kawai K, Yawn BP. Risk Factors for Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2017 Dec;92(12):1806-1821.
8. Yun H, Yang S, Chen L, Xie F, Winthrop K, Baddley JW, Saag KG, Singh J, Curtis JR. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Sep;68(9):2328-37. doi: 10.1002/art.39670. PMID: 26990731; PMCID: PMC5396838.
9. Zamora LD, Collante MTM, Navarra SV. Risk factors for herpes zoster infection among Filipinos with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(2):197-202.
10. Garnier C, Ribes D, Chauveau D, et al. Zoster after Cyclophosphamide for Systemic Lupus Erythematosus or Vasculitis: Incidence, Risk Factors, and Effect of Antiviral Prophylaxis. *J Rheumatol*. 2018;45(11):1541-1548.
11. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Prevalence and risk factors of herpes zoster infection in patients with biopsy proven lupus nephritis undergoing immunosuppressive therapies. *Lupus*. 2020;29(8):836-844.
12. Park HB, Kim KC, Park JH, et al. Association of reduced CD4 T cell responses specific to varicella zoster virus with high incidence of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31:2151-5.

13. Lee TJ, Lu CH, Hsieh SC. Herpes zoster reactivation after mRNA-1273 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022 Apr;81(4):595-597.
14. Liu Z, Cheng R, Liu Y. Evaluation of anifrolumab safety in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis and systematic review. *Front Immunol*. 2022 Sep 23;13:996662.
15. McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes Zoster Risk in Immunocompromised Adults in the United States: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2020 Oct 23;71(7):e125-e134. doi: 10.1093/cid/ciz1090. PMID: 31677266; PMCID: PMC7195255.
16. http://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181272001/FT_1181272001.htm
17. <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/vacunas/profesionales/zoster.htm>
18. Park JK, Kim M, Jung JI, Kim JY, Jeong H, Park JW, Winthrop KL, Lee EB. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of two-dose adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in patients with systemic lupus erythematosus in South Korea: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2024 Jun;6(6):e352-e360.
19. Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, et al. Immune responses to a recombinant glycoprotein E herpes Zoster vaccine in adults aged 50 years or older. *J. Infect Dis*. 2018.
20. Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, et al. Safety and immunogenicity of three different formulations of and adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. *Vaccine* 2014.
21. Mok CC, Chan KH, Ho LY, Fung YF, Fung WF, Woo PCY. Safety and immune response of a live-attenuated herpes zoster vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2019 Dec;78(12):1663-1668.
22. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:39-52.
23. Anne R. Bass, Eliza Chakravarty, Elie A. Akl, Clifton O. Bingham, Leonard Calabrese, Laura C. Cappelli et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2023 Mar;75(3):333-348.

