

Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria

VACUNA RECOMBINANTE CONTRA HERPES ZÓSTER PARA USO EN ADULTOS MAYORES DE 50 AÑOS Y PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS



GOBIERNO DE LA PROVINCIA DEL NEUQUÉN

Gobernador de la Provincia del Neuquén
Cdor. Rolando Figueroa

Vice Presidenta Primera a cargo de la Honorable Legislatura de Neuquén
de la Provincia del Neuquén
Sra. Zulma Reina

MINISTERIO DE SALUD

Ministro de Salud
Martín Regueiro

Subsecretaria de Salud
Guadalupe Montero

Subsecretaria de Administración Sanitaria
Iris Alejandra Martín

TÍTULO: Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria:

VACUNA RECOMBINANTE CONTRA HERPES ZÓSTER PARA USO EN ADULTOS MAYORES DE 50 AÑOS Y PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

AUTORES:

MATURANO, Manuel Rodrigo

HASDEU, Santiago

Comité de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Provincia del Neuquén

FECHA: Junio de 2026

Contacto: biotecnologiasneuquen@gmail.com

Contenidos

[Declaración de conflictos de interés](#)

[Declaración de uso de Inteligencia Artificial Generativa](#)

[Resumen Ejecutivo](#)

[Generalidades](#)

[Antecedentes](#)

[Tecnología evaluada](#)

[Evidencia de eficacia y seguridad](#)

[Impacto presupuestario](#)

[Equidad](#)

[Recomendación](#)

[Introducción](#)

[Contexto del presente informe](#)

[Descripción del problema de salud](#)

[Descripción de las tecnologías disponibles](#)

[Vacuna contra el HZ basada en virus vivos atenuados: Zostavax](#)

[Vacuna contra el HZ basada en proteínas recombinantes: Shingrix](#)

[Situación regulatoria](#)

[FDA](#)

[Zostavax](#)

[Shingrix](#)

[EMA](#)

[Zostavax](#)

[Shingrix](#)

[ANMAT](#)

[Zostavax](#)

[Shingrix](#)

[Epidemiología del Herpes Zóster](#)

[A nivel mundial](#)

[A nivel local](#)

[Metodología](#)

[Resultados](#)

[Eficacia y seguridad de las tecnologías](#)

[Preguntas sobre eficacia](#)

[Preguntas sobre seguridad](#)

[Estrategia de búsqueda](#)

[Eficacia de las vacunas contra herpes zóster](#)

[En adultos mayores](#)

[En adultos con neoplasias hematológicas](#)

[En adultos con neoplasias sólidas](#)

[En adultos trasplantados](#)

[En adultos con diabetes mellitus](#)

[En adultos con VIH](#)

[En adultos tratados con fármacos biológicos](#)

En adultos con enfermedad renal crónica	
Seguridad de las vacunas contra herpes zóster	
Consideraciones generales	
Resumen de hallazgos	
Reactogenicidad y eventos comunes (resultados de ensayos clínicos)	
Señales de seguridad y vigilancia post-comercialización (fase IV)	
Seguridad de Zostavax	
Mecanismo de acción y consideraciones teóricas	
Señales de seguridad en los ensayos clínicos	
Señales de seguridad en la vigilancia post-comercialización	
Seguridad de Shingrix	
Mecanismo de acción y consideraciones teóricas	
Reactogenicidad	
Señales de seguridad en la vigilancia post-comercialización	
Eventos autoinmunes	
Eventos neurológicos y sensoriales	
Impacto presupuestario de las tecnologías	
Consideraciones generales	
Vacunas contra HZ para pacientes adultos mayores de 50 años	
Impacto presupuestario proyectado a cinco años	
Impacto estimado	
Estimación de escenarios	
Vacunas contra HZ para pacientes trasplantados de médula ósea	
Impacto presupuestario proyectado a cinco años	
Impacto estimado	
Estimación de escenarios	
Impacto en la equidad de las tecnologías	
Discusión	
Síntesis de los hallazgos	
Limitaciones críticas de la evidencia en otras poblaciones	
Seguridad y tolerabilidad	
Análisis de impacto presupuestario y sostenibilidad	
Consideraciones de equidad	
Fortalezas y limitaciones de esta evaluación	
Declaración final	
Recomendaciones a favor	
Prevención del HZ y la NPH en pacientes trasplantados de MO	
Reducción de la variabilidad en la práctica clínica	
Toma de decisiones informada y compartida	
Recomendaciones en contra	
Referencias	
Anexo	
Consolidado de agendas: Importación y procesamiento de datos	

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran ausencia actual y en el último trienio de interacciones financieras u otro tipo de relaciones con la industria de la salud que pudiesen tener influencia en su criterio científico.

Declaración de uso de Inteligencia Artificial Generativa

Durante la preparación de este informe, los autores utilizaron modelos de inteligencia artificial generativa (modelos de lenguaje de gran tamaño, específicamente Gemini 3.1 Pro y Flash, DeepSeek-V3, y Claude Sonnet 4.6) exclusivamente como herramienta de apoyo en las siguientes tareas:

- Revisión y corrección de estilo, gramática y coherencia redaccional.
- Refinamiento de código R para el procesamiento de datos.
- Asistencia en la formulación de tablas y gráficos a partir de datos proporcionados por los autores.

En ningún caso la inteligencia artificial generativa ha sido utilizada para:

- Realizar búsquedas bibliográficas sistemáticas o selección de estudios.
- Extraer, sintetizar o interpretar datos clínicos o epidemiológicos.
- Generar conclusiones, recomendaciones o juicios de valor.
- Redactar contenido original que no haya sido verificado y aprobado explícitamente por los autores.

Todos los contenidos sustantivos del informe (análisis de eficacia, seguridad, impacto presupuestario, equidad y recomendaciones) son obra exclusiva de los autores, quienes asumen la total responsabilidad por su exactitud, integridad e independencia. Las salidas generadas por la herramienta fueron revisadas críticamente, modificadas cuando se consideró necesario y validadas antes de su inclusión en el documento final.

En ningún caso se ha introducido información confidencial o no publicada en las interacciones con la herramienta, ni datos originados en pacientes.

Resumen Ejecutivo

Generalidades

Título: Evaluación de la vacuna recombinante contra herpes zóster (Shingrix®) para uso en adultos mayores de 50 años y pacientes inmunocomprometidos – Provincia del Neuquén

Fecha de solicitud: Septiembre de 2025

Fecha de publicación de informe: Junio de 2026

Elaborado por: Comité Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Neuquén

Antecedentes

El herpes zóster (HZ) es una neurodermatopatía causada por reactivación del virus varicela-zóster. Su complicación más frecuente es la neuralgia post-herpética (NPH), que produce dolor neuropático prolongado y afecta la calidad de vida. La incidencia de HZ aumenta con la edad y en situaciones de inmunocompromiso. Actualmente existe una vacuna recombinante adyuvada (Shingrix®), única disponible en Argentina, que no forma parte del calendario nacional ni es cubierta por obras sociales. Su alto costo y esquema de dos dosis limitan el acceso, generando inequidades.

Tecnología evaluada

Shingrix® (GSK): vacuna de subunidad recombinante (glicoproteína E) con adyuvante AS01B. Esquema de dos dosis (intervalo 2-6 meses). Contraindicada solo en alérgicos a componentes; puede usarse en inmunocomprometidos (a diferencia de la vacuna atenuada Zostavax®, discontinuada en 2022).

Evidencia de eficacia y seguridad

En adultos ≥ 50 años inmunocompetentes, la eficacia para prevenir HZ es $\sim 92\%$ (NNT=33 en 3,2 años) y para prevenir NPH $\sim 91\%$ (NNT=335, seguimiento $\sim 3,8$ años)¹. La vacuna es muy reactogénica: dolor local 78% (6,4% severo), mialgia/fatiga 45%, cefalea 38%. Eventos adversos graves son raros: síndrome de Guillain-Barré (3-6 casos por millón de dosis) y señales de autoinmunidad (artritis reumatoide, urticaria crónica) en vigilancia post-comercialización.

En trasplantados autólogos de médula ósea (única población inmunocomprometida con evidencia clínica de calidad), la eficacia fue del 68% para HZ (NNT=16 en 21 meses) y 90% para NPH (NNT=115 en 21 meses), con seguridad aceptable.

En trasplante de órgano sólido, neoplasias hematológicas, VIH, enfermedades autoinmunes en tratamiento biológico no existen ensayos clínicos que demuestren reducción de desenlaces clínicos (HZ o NPH); la evidencia disponible se limita a estudios de inmunogenicidad, por lo que no puede extrapolarse eficacia clínica.

¹ Los NNT reportados corresponden a estudios en adultos mayores de 60 años; en la franja de 50 a 59 años el beneficio absoluto esperado sería algo menor dado el menor riesgo basal de HZ en ese grupo (aproximadamente 3-5 casos por 1000 personas-año frente a 6-8 en mayores de 60). Ver apartado de eficacia de Shingrix en adultos mayores para un desarrollo de este aspecto.

Impacto presupuestario

Análisis de perspectiva social, horizonte de 5 años, inflación del 27% anual: vacunar a todos los adultos ≥ 50 años de Neuquén costaría 145.213 millones de pesos acumulados a 5 años y más de 10.000 millones en el 1er año. Este escenario es económicamente insostenible y desplazaría otras prioridades sanitarias. Restringir la cobertura a adultos ≥ 70 años reduciría el impacto a 36.930 millones de pesos, aproximadamente 3.600 millones en el 1er año, aún muy elevado.

La única población en la que el beneficio clínico absoluto demostrado es alto y el costo agregado es asequible es la de pacientes que reciben trasplante autólogo de médula ósea (unos 19 casos nuevos por año en Neuquén). El gasto estimado es de 6-8 millones de pesos anuales, con un NNT de 16 para prevenir un HZ y de 115 para prevenir una NPH.

Equidad

Actualmente la vacuna es accesible solo para quienes pueden acceder a la orden médica para colocarse la vacuna y luego pagar ~700.000 pesos para costear las dos dosis. La falta de cobertura pública genera inequidad horizontal (personas iguales reciben trato desigual). Sin embargo, la incorporación universal para mayores de 50 años sería inequitativa en sentido vertical (costo de oportunidad: se financiaría una vacuna de beneficio absoluto modesto en potencial detrimento de otras intervenciones con mayor impacto en morbilidad y mortalidad). Las poblaciones con menor acceso (zonas rurales, áreas marginales de la región Confluencia, bajo nivel educativo, pueblos originarios) quedarían aún más rezagadas si no hubiere estrategias específicas de captación.

Recomendación

- Se recomienda la provisión de vacuna recombinante adyuvada contra el herpes zóster ÚNICAMENTE para pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea, al menos dos meses después del trasplante, mayores de 18 años, mientras dure su condición de inmunocompromiso, y con monitoreo activo de la pérdida de seguimiento, incidencia de HZ y NPH postvacunación, y eventos adversos.
Al momento de publicación de este informe, la única alternativa disponible en el mercado es Shingrix®, de GSK. En un hipotético escenario futuro donde otra vacuna de esta u otra plataforma constituyera una alternativa viable, se deberá evaluar su eficacia, seguridad y costos de manera comparativa.
Se destaca que, si bien la demanda original emanó de un efector de trasplante de órgano sólido en un paciente menor de 50 años, la evidencia para este grupo se limita estrictamente a variables subrogadas de inmunogenicidad, sin demostrar reducción de la carga clínica de enfermedad, motivo por el cual no se recomienda su cobertura pública en este subgrupo.
- No se recomienda su incorporación para adultos mayores de 50 o 70 años sin inmunocompromiso, ni para trasplantados de órgano sólido, ni para otras poblaciones inmunocomprometidas sin evidencia clínica de eficacia (neoplasias hematológicas, VIH, terapias biológicas, diabetes), debido a la ausencia de desenlaces clínicos demostrados y al costo de oportunidad inaceptablemente alto. La decisión deberá reevaluarse cuando se disponga de nueva evidencia clínica (ensayos con desenlaces duros) y de precios negociados significativamente menores.
- Se recomienda definir claramente las poblaciones objetivo de esta vacuna y de otras no calendarizadas (ej. VPH en mujeres adultas), y adoptar medidas tendientes a homogeneizar

su prescripción tanto en el subsector público como privado, reduciendo la variabilidad injustificada detectada en la elaboración de este informe mediante diálogo con actores clave.

- Se recomienda disponibilizar información adecuada para pacientes, que incluya pictogramas que reflejen los números necesarios a vacunar para beneficiar y para dañar, tanto para esta vacuna como para las demás vacunas del adulto de naturaleza no universal ni gratuita y sin beneficio colectivo (es decir, otro que la disminución de riesgo absoluto del paciente individual que recibe la intervención) esperable.

Introducción

Contexto del presente informe

El día 2 de septiembre de 2025, el comité de evaluación de tecnologías sanitarias de la provincia del Neuquén recibió una solicitud de evaluación por parte de la Dirección de Inmunizaciones. La misma se había originado a partir de la indicación de vacunación contra herpes zóster (HZ) a un paciente varón adulto menor de 50 años recientemente trasplantado de hígado por parte de su médico tratante.

En la solicitud, se daba cuenta de que la dirección de inmunizaciones no cuenta con presupuesto propio para la compra de vacunas para huéspedes especiales; que la vacuna en cuestión no es provista por la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI) del Ministerio de Salud de la Nación; y que tampoco es cubierta por obras sociales. También se mencionaba que la vacuna contra HZ está indicada para adultos de 50 años o más y adultos de 18 años o más con un sistema inmunitario debilitado, que la misma era de elevado costo y requería de dos dosis.

Integrantes del Comité de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud de la Provincia del Neuquén comenzaron en octubre de 2025 con la evaluación que fundamenta el presente documento. En enero de 2026 se realizó una reunión con referentes de inmunizaciones y de infectología para presentar resultados provisionarios de eficacia y seguridad, y discutir perspectivas y preguntas PICO que no hubieran sido consideradas inicialmente. Se plantearon preguntas adicionales en torno a grupos específicos como pacientes en tratamiento con fármacos biológicos o dializados crónicos, y situaciones como la eficacia de la vacuna al ampliar el intervalo interdosas o al recibir una sola. En mayo de 2026 se realizó una nueva presentación de los resultados definitivos, frente a los sectores antes mencionados y además representantes de pacientes, personal del PNA, de epidemiología, trasplante, y otras áreas; en la que se recibieron sugerencias que fueron incorporadas al informe final.

Descripción del problema de salud

- El herpes zóster (HZ) es una neuro-dermatopatía que afecta a segmentos cutáneos que comparten una misma inervación sensitiva (dermatomas). Se manifiesta como una erupción eritemato-vesicular unilateral, antecedida de un pródromo caracterizado por prurito, dolor urente y/o alodinia local. Los dermatomas tienen simetría bilateral y no atraviesan la línea media del cuerpo, lo que da a las lesiones del HZ una distribución y apariencia característica. El pródromo dura unos 3 a 5 días, y las lesiones entre 7 y 10. El dolor es de intensidad variable, pudiendo ser muy intenso, y persiste generalmente hasta poco después de la curación de las lesiones. La fisiopatogenia consiste en inflamación de los ganglios sensitivos (ganglionitis) con la consecuente lesión de grupos discretos de neuronas, que se manifiesta con dolor de tipo neuropático (Forbes et al., 2015). Los factores que más aumentan el riesgo de desarrollar HZ son la edad avanzada, el antecedente de HZ en familiar de 1er grado, la infección por VIH y el cáncer. Otros relevantes son el sexo femenino, padecer enfermedades autoinmunes como el lupus o la artritis reumatoidea, respiratorias como asma y EPOC, o diabetes (Mirofsky et al., 2024).
- La complicación más frecuente del HZ es la neuralgia post-herpética (NPH). Se define como la persistencia de dolor tras un período más o menos prolongado después de la erupción, aunque no hay consenso sobre la duración e intensidad del mismo (varía entre uno y seis meses, según fuentes; Forbes et al., 2015; Mirofsky et al., 2024).² En algunos casos, la NPH puede comprometer significativamente la calidad de vida de quien la padece. Otras complicaciones posibles, son las infecciones bacterianas sobreañadidas a las lesiones primarias (impetiginización), e, infrecuentemente, afectación del sistema nervioso central (encefalitis, neuritis óptica, entre otras) (Panatto et al., 2015; Mirofsky et al., 2024).
- El agente etiológico de la enfermedad es el mismo que el de la varicela: se trata del virus varicela-zóster (VVZ), un virus ADN de la familia herpesviridae. Durante la primoinfección, el VVZ migra desde la unión dermo-epidérmica a través de las terminales sensitivas desnudas mediante transporte axonal retrógrado, y alcanza las neuronas sensitivas, donde acantona en un estado de latencia (similar a otros virus de la familia herpesviridae). La inmunidad celular mediada por células T, mucho más que la humoral, es crítica para la mantención de la latencia. La inmunosenescencia o inmunodepresión, cuando compromete el funcionamiento de las células T, puede llevar a la reactivación del virus y al desarrollo de HZ. La severidad de la enfermedad y la probabilidad de complicaciones se correlacionan positivamente con el grado de compromiso de la inmunidad celular (Orenstein et al., 2023, cap. 66).
- En Latinoamérica, para las personas con alto riesgo de desarrollar HZ (como las mayores de 50 años de edad, trasplantadas, con diagnóstico de VIH/SIDA o cáncer; o en tratamiento con corticoides, inmunosupresores o quimioterápicos), Bardach et al. (2021) estiman una incidencia de entre 6,4 y 36,5 casos cada 1000 años-persona; un 11% y un 22,9% de dichos casos, desarrollarían posteriormente NPH. Kawai et al. (2014) estiman cifras más conservadoras, de 6 a 8 casos cada 1000 años-persona, con un riesgo del 5% al 30% de progresar a NPH.

² En los ensayos clínicos pivotales de evaluación de eficacia de la vacuna recombinante contra HZ –Shingrix, ver más adelante–, se definió como un dolor que en su peor momento alcanzase al menos una intensidad de 3 en una escala del 1 al 10 que persistió o inició más de 90 días tras el inicio del rash.

- El tratamiento etiológico del HZ consiste en la administración de análogos de los nucleósidos, como el aciclovir, valaciclovir o famciclovir. La efectividad del tratamiento (tanto para disminuir el dolor como para limitar la progresión de la enfermedad) es mayor mientras más temprana sea su implementación.
- Existen dos vacunas para la prevención del HZ: Zostavax® (Merck), basada en virus vivos atenuados; y Shingrix® (GSK), de subunidad recombinante adyuvada. En cuanto a la inmunización pasiva, dado el rol marginal de la inmunidad humoral en la mantención de la latencia viral, la misma no es una medida preventiva útil.

Descripción de las tecnologías disponibles

Las dos vacunas que se han desarrollado para la prevención del HZ son Zostavax®, del laboratorio Merck, y Shingrix®, de GSK (en adelante serán referidas como Zostavax y Shingrix). Dichas vacunas se basan en tecnologías distintas, e hicieron su ingreso al mercado en momentos diferentes, de modo que en el presente informe se describirán por separado y en su orden de aparición. Si bien el empleo de Zostavax se discontinuó en la Argentina en 2022, se la describirá en este informe por estar aprobada por ANMAT para la comercialización en el país, y por su relevancia histórica y clínica como primera vacuna disponible contra el HZ.

Vacuna contra el HZ basada en virus vivos atenuados: Zostavax

Zostavax es una vacuna que contiene la cepa Oka del VVZ, la misma que se emplea en las vacunas actualmente licenciadas en la Argentina para la prevención de la varicela en niños (Varivax®, de Merck, y Varilrix®, de GSK). La vacuna contiene al menos 19.400 UFP (unidades formadoras de placa) del virus atenuado, además de excipientes (sucrosa, hidrolizado porcino, cloruro de sodio, L-glutamato monosódico, fosfato monobásico de potasio, cloruro de potasio). No contiene conservantes como timerosal, ni adyuvantes de ningún tipo (por tratarse de una vacuna de virus vivo atenuado). Se comercializa como polvo liofilizado junto con solvente para suspensión inyectable (generalmente en una jeringa precargada). Zostavax debe ser transportada y conservada entre 2-8°C (no puede congelarse), y debe utilizarse inmediatamente tras su reconstitución. Zostavax se administra en una única dosis, y no requiere dosis de refuerzo. Por tratarse de una vacuna de virus atenuados, Zostavax está contraindicada en pacientes con inmunodeficiencia primaria o adquirida, o que se encuentren bajo tratamiento inmunosupresor, especialmente en situaciones que comprometan la inmunidad celular (VIH/ SIDA, enfermedades malignas que afecten a la médula ósea, tratamiento con corticoides sistémicos u cualquier terapia inmunosupresora, etc. Este aspecto se desarrollará en detalle en un apartado futuro; European Medicines Agency, n.d.).

A partir del año 2020, Zostavax fue progresivamente discontinuada en la mayoría de los países del mundo, por su menor eficacia y mayor costo en relación a Shingrix (ver luego). Hasta su retiro del mercado en EEUU, su costo era de 188 dólares por dosis en el mercado privado, lo que la convertía en la vacuna más costosa de las recomendadas para adultos.

Vacuna contra el HZ basada en proteínas recombinantes: Shingrix

Shingrix es una vacuna compuesta por una proteína recombinante y un sistema adyuvante. La proteína recombinante es la glicoproteína E del VVZ, un componente de la cápside viral que se requiere para la replicación y el pasaje intercelular, y que es la principal diana de la respuesta inmune específica tanto de células B como de células T frente al VVZ. La vacuna está compuesta por 50 microgramos de glicoproteína E recombinante, y un sistema adyuvante llamado AS01B, compuesto por monofosforil lípido A (MPLA, un componente del lipopolisacárido bacteriano que actúa como agonista de los receptores tipo Toll 4, activando la inmunidad innata), y por QS-21 (un extracto de *Quillaja saponaria* que contiene glicósidos triterpénicos solubles en agua y que estimula la respuesta de células T), en una formulación liposomal. Además, contiene excipientes que contribuyen a la estabilidad y el pH de la vacuna, incluyendo sacarosa, polisorbato 80, sales, y dioleoil fosfatidilcolina (como parte del liposoma del sistema adyuvante). No contiene conservantes porque, al igual que Zostavax, se comercializa en dosis individuales, compuestas por dos viales (uno para el antígeno y otro para el adyuvante). También debe conservarse refrigerada entre 2-8°C, y debe utilizarse hasta 6

horas tras su reconstitución (aunque se recomienda hacerlo inmediatamente). El esquema primario de Shingrix consta de dos dosis, separadas por entre dos y seis meses, y (a la fecha) no están indicadas las dosis de refuerzo. No existe un intervalo interdosis máximo establecido y no debe reiniciarse el esquema en pacientes que hayan recibido una sola dosis aún pasados los seis meses (se completa el esquema iniciado con la segunda dosis independientemente del plazo transcurrido; Ministerio de Sanidad de España, n.d.). Una sola dosis confiere una protección significativamente menor que el esquema completo (Izurrieta et. al., 2021; Orenstein et al., 2023, cap. 66). En 2023, el costo en EEUU era de 162 dólares por dosis en el mercado privado, necesitándose dos para completar el esquema (Orenstein et al., 2023, cap. 66).

Situación regulatoria

FDA

Zostavax

En mayo de 2006, la FDA licenció la vacuna Zostavax para su empleo en adultos de 60 años o más de edad, independientemente de antecedente de HZ, para la prevención del HZ (pero no para su tratamiento, ni para el tratamiento de la NPH, ni para la prevención de la varicela). En esta aprobación, se aclaraba que Zostavax está contraindicada para individuos con alergia a cualquiera de sus ingredientes (incluyendo gelatina o neomicina), o que tuviesen un sistema inmune debilitado o empleasen dosis altas de corticoides, o estuviesen cursando o planeando un embarazo (Drugsite Trust, n.d.). En marzo de 2011, la indicación fue extendida a adultos mayores de 50 años de edad, en virtud de nueva evidencia clínica que mostraba eficacia en el grupo de adultos de 50 a 59 años (ver apartado de eficacia clínica).

Shingrix

En octubre de 2017, la FDA licenció la vacuna Shingrix, para la prevención del HZ en adultos de 50 años o más de edad. Se excluía la prevención de la varicela y el empleo terapéutico, y se contraindicaba en personas con historial de alergia a la vacuna o sus ingredientes, pero no en personas con inmunocompromiso. En julio de 2021, la indicación se extendió a adultos inmunocomprometidos, con un intervalo interdosis de uno a dos meses, tras la valoración de evidencia clínica que revelaba eficacia en esta población (ver apartado correspondiente). En julio de 2025, la agencia aprobó la presentación de jeringa precargada (Drugsite Trust, n.d.).

EMA

Zostavax

La autorización de mercado de Zostavax en la Unión Europea fue aprobada en mayo de 2006, para la prevención del herpes zóster y la neuralgia post-herpética en mayores de 50 años. Fue renovada dos veces por sendos períodos de cinco años, y, finalmente, en 2015 se concedió la validación ilimitada. La autorización fue revocada por la EMA en junio de 2025 tras una solicitud del titular (Merck), quien decidió discontinuar el producto en la UE por motivos comerciales (European Medicines Agency, n.d.).

Shingrix

En marzo de 2018, la EMA autorizó la comercialización de Shingrix para la prevención del HZ y la NPH, en adultos mayores de 50 años. En julio de 2020, la autorización se extendió a adultos de 18 o más años con riesgo aumentado para HZ (European Medicines Agency, n.d.).

ANMAT

Zostavax

En marzo de 2013, ANMAT autorizó la inscripción de Zostavax en la República Argentina mediante la disposición 1850/13 (ANMAT 2013), y, en junio de 2018, autorizó una actualización del prospecto y la información para el paciente que acompañaban a la vacuna (disposición 6281/18; (ANMAT, 2019).

Shingrix

En julio de 2022, la agencia autorizó a GSK la inscripción de Shingrix en la República Argentina mediante la disposición N° 5484/23 (ANMAT, 2023). La comercialización efectiva de la vacuna fue autorizada posteriormente por la Disposición N° 1651/23 en febrero de 2023, una vez verificados los requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación y Control (ANMAT, 2023); y, en octubre de 2023, autorizó una actualización del prospecto y la información para el paciente que acompañaban a la vacuna (disposición 8374/23; ANMAT, 2023).

Epidemiología del Herpes Zóster

A nivel mundial

La incidencia anual de herpes zóster en población general mayor de 50 años se estima entre 3 y 5 casos por 1000 personas-año a nivel global, aumentando con la edad hasta 6-8 por 1000 a los 60 años y 8-12 por 1000 a los 80 años (Kawai et al., 2014). Estos valores son coherentes con los observados en los grupos placebo de los ensayos clínicos de la vacuna recombinante, donde la incidencia anual fue de 8-9 por 1000 en adultos ≥ 50 -70 años, lo que equivale a un riesgo acumulado del 3,4% a 3,2 años (Cunningham et al., 2016; Lal et al., 2015). En poblaciones inmunodeprimidas, la incidencia anual es muy variable: desde 6,4 por 1000 en pacientes con lupus hasta 36,5 por 1000 en artritis reumatoide tratada con biológicos (Bardach et al., 2021), e incluso supera 90 por 1000 en trasplantados de médula ósea (Bastidas et al., 2019). La neuralgia post-herpética complica entre el 16% y el 22% de los casos, con una incidencia anual aproximada de 0,8-1,8 por 1000 en mayores de 50 años (Kawai et al., 2014).

A nivel local

Metodología

La estimación de la incidencia de HZ y sus complicaciones a nivel local resulta una tarea dificultosa. A diferencia de la varicela, el HZ no es un evento de notificación obligatoria, y no se identificaron registros sistemáticos existentes. A los fines de tener alguna aproximación a la carga de enfermedad local, se analizaron las prestaciones por consultorio externo tanto programadas como fuera de agenda de los años 2024 y 2025, para determinar cuántas correspondían a HZ y sus complicaciones. Esta metodología tiene la limitación de no contemplar todas las consultas por guardia, que podrían representar la mayoría de las prestaciones vinculadas a HZ y sus complicaciones. Dado que el sistema actual de registro no unifica las consultas por guardia del subsistema público provincial de salud en una única fuente, se solicitaron los registros de consultas por guardia de ambos años del Hospital Provincial Neuquén para complementar el análisis. Otros hospitales con registros de consulta por guardia fuera de Andes no fueron considerados para simplificar la obtención de los datos, y no fue posible acceder a registros de egreso hospitalario tras múltiples intentos fallidos por realizar exportaciones de internación a partir del sistema BI-Queries de Andes.

Los consolidados de consultas por agenda del sistema Andes constituyen conjuntos de datos relativamente voluminosos y de difícil análisis (el bienio estudiado se componía de aproximadamente 5 GB de datos en formato .csv con varias columnas de diagnósticos en CIE-10, Snomed, y texto libre, y más de una fila por paciente –una por consulta–). Para transparencia y reproducibilidad del análisis efectuado, y para referencia futura de personas que deban trabajar con esta fuente de datos, en el anexo se explicita el proceso efectuado para la consolidación y el filtrado de los datos obtenidos, utilizando el software libre de análisis estadístico estadístico R, versión 4.5.1.

Para el cálculo de los casos de HZ, se incluyeron registros que, en cualquier campo de diagnóstico, incluyeran los términos “zóster” o “zoster” y no incluyeran “vacuna” (por el concepto “Vacunación contra Virus Varicela-Zóster”). Para el cálculo de los de NPH se incluyeron registros que incluyeran “neuralgia” más “herp”, o “NPH”, o “pos” más “herp”. Los métodos de filtrado pueden consultarse en el anexo.

Resultados

En la tabla 1 se presentan las consultas según efector por HZ y NPH de pacientes atendidos en el subsector público provincial en los años 2024 y 2025.

Tabla 1. Consultas y pacientes atendidos por HZ y NPH - Subsector público, Provincia del Neuquén

Consultas y pacientes atendidos por HZ y NPH - Subsector público, Provincia del Neuquén

Origen	Año	Consultas (HZ)	Pacientes (HZ)	Consultas (NPH)	Pacientes (NPH)
Agenda	2,024	338	253	15	13
Fuera de agenda	2,024	840	102	21	3
Guardia HPN	2,024	123	109	12	11
Total provincial	2,024	1,301	464	48	27
Agenda	2,025	389	297	39	24
Fuera de agenda	2,025	812	100	42	5
Guardia HPN	2,025	91	86	5	5
Total provincial	2,025	1,292	483	86	34

No obstante, para el presente análisis nos limitaremos a la potencial población diana de la tecnología bajo evaluación, que son los mayores de 50 años.

Tabla 2. Consultas y pacientes atendidos por HZ y NPH, mayores de 50 años - Subsector público, Provincia del Neuquén

Consultas y pacientes atendidos por HZ y NPH, mayores de 50 años - Subsector público, Provincia del Neuquén

Origen	Año	Consultas (HZ)	Pacientes (HZ)	Consultas (NPH)	Pacientes (NPH)
Agenda	2,024	337	252	15	13
Fuera de agenda	2,024	406	48	21	3
Guardia HPN	2,024	73	62	9	8
Total provincial	2,024	816	362	45	24
Agenda	2,025	389	297	39	24
Fuera de agenda	2,025	315	39	35	4
Guardia HPN	2,025	48	45	4	4
Total provincial	2,025	752	381	78	32

Para estimar la población diana un potencial programa público de vacunación, se utilizaron como fuentes primarias la Dirección Provincial de Estadística y Censos de Neuquén para las proyecciones poblacionales, y la Encuesta Permanente de Hogares (EPH) para el conglomerado Neuquén-Plottier

(segundo trimestre de 2025; Infodash, n.d.). Según la EPH, el 17% de los mayores de 50 años de la provincia posee cobertura de salud pública exclusiva. Aplicando este porcentaje a la proyección poblacional de 169.019 personas de 50 años o más, se obtiene una población objetivo de 28.711 individuos para el análisis desde la perspectiva del financiador público.

A partir del análisis de los registros sanitarios provinciales (consultas programadas y fuera de agenda), se identificó un promedio anual de 372 casos de herpes zóster en este subgrupo poblacional durante el bienio 2024-2025. Esto arroja una incidencia de 13 casos por cada 1.000 personas-año. Este valor se encuentra por encima de la media reportada en la literatura internacional para población general mayor de 50 años (5 a 8 por 1.000; Kawai et al., 2014), lo cual puede explicarse por varios factores:

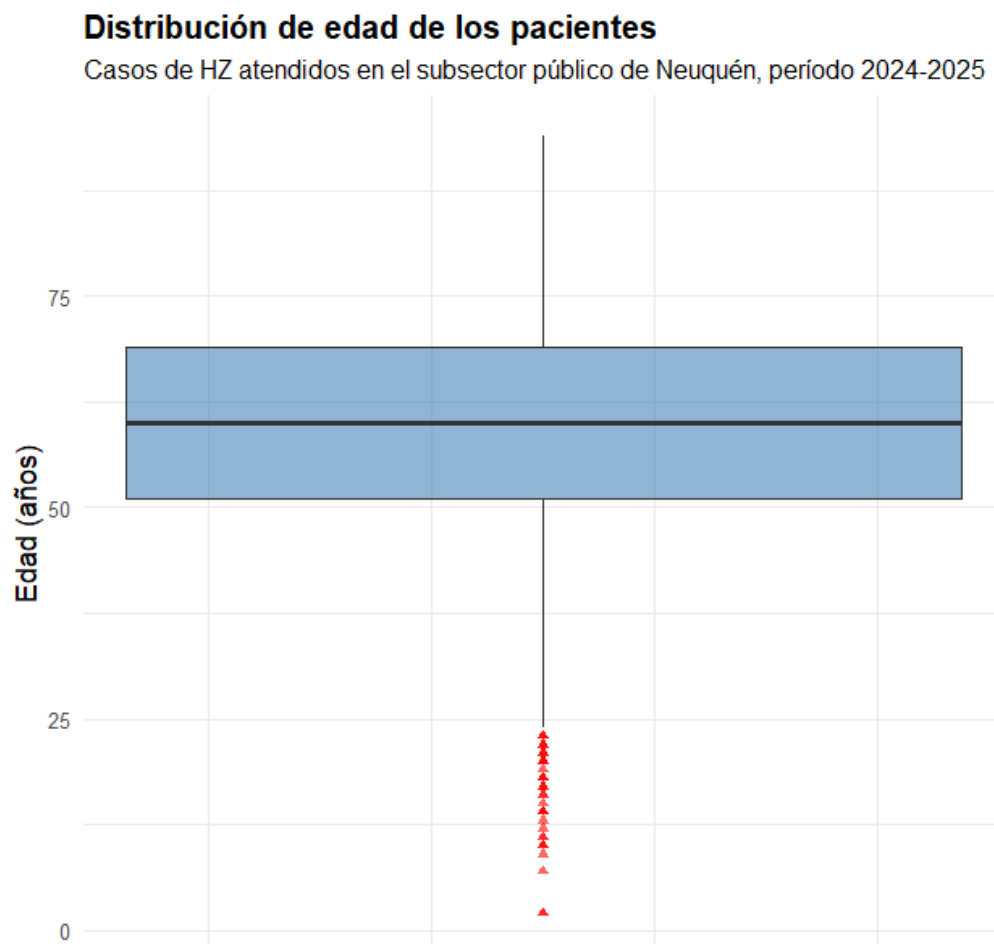
- Perfil de la población objetivo: El análisis se circunscribe al subgrupo con cobertura pública exclusiva, el cual podría presentar un perfil sociosanitario diferente al de la población general, con mayor prevalencia de comorbilidades y, por tanto, un riesgo basal más elevado para desarrollar herpes zóster.
- Subestimación del denominador real: La población efectivamente atendida por los efectores públicos podría ser sustancialmente mayor que la que declara cobertura exclusiva. En el interior provincial, es frecuente que personas con obra social utilicen el sistema público por falta de efectores privados, por razones de afinidad o en situaciones de urgencia. Una nota periodística reciente (La Angostura Digital, noviembre de 2025) señaló que el 71% de la población neuquina es asistida habitualmente en el sistema público, lo que sugiere que el denominador del 17% podría subestimar de manera importante la población real que demanda atención en el subsector público.
- Posible duplicación de registros: Una limitación del análisis es la imposibilidad técnica de eliminar potenciales duplicaciones entre pacientes que pudieron haber consultado tanto por agenda programada como por demanda espontánea, dado que los identificadores en ambas bases de datos (DNI e ID de paciente) no son homologables. Esto podría estar generando una leve sobreestimación del número de casos.

Para abordar esta incertidumbre, en el análisis de sensibilidad del impacto presupuestario se explorarán escenarios con incidencias de entre 5 y 13 por 1.000, cubriendo tanto el rango inferior de la literatura como el hallazgo local y sus posibles desvíos superiores.

En cuanto a la neuralgia postherpética (NPH), los registros locales mostraron una proporción de casos del 7,5% sobre el total de HZ, significativamente inferior al 16-22% reportado en la literatura (Forbes et al., 2015; Bardach et al., 2021). Esta discrepancia se atribuye principalmente a la escasa representación de pacientes mayores de 75 años (más propensos a complicaciones) en la base de datos del subsector público, dado que este grupo etario posee mayoritariamente cobertura de PAMI (Programa de Atención Médica Integral, la obra social de jubilados y pensionados) y, por tanto, sus episodios de NPH podrían no quedar registrados en las bases del sistema público provincial. En efecto, en los datos locales analizados la mediana de edad de los casos fue de 60 años, y sólo el 13% de los mismos tenía al menos 75 años.

En el gráfico 1 se presenta la distribución por edad de los pacientes con HZ en el registro.

Gráfico 1. Distribución por edad de los pacientes con HZ (subsector público, 2024-2025)



Dado que la NPH es la complicación más gravosa en términos clínicos y económicos, y que su incidencia aumenta marcadamente con la edad, utilizar el dato local podría infraestimar, incluso sustancialmente, el beneficio potencial de la vacuna. Por ello, para el análisis de impacto presupuestario se adoptará la proporción del 18% (rango 16-22%) proveniente de la literatura, a fin de reflejar adecuadamente la carga esperada de esta complicación en una campaña de vacunación dirigida a mayores de 50 años.

Eficacia y seguridad de las tecnologías

Para el análisis de la eficacia y seguridad de las vacunas disponibles para la prevención del HZ, la estrategia empleada se estructuró a partir de las siguientes pregunta en formato PICO:

Preguntas sobre eficacia

- En pacientes adultos mayores de 50 años de edad, las diferentes vacunas contra HZ, en comparación con recibir un placebo, ¿reducen la incidencia de HZ y NPH?
- En pacientes adultos mayores de 50 años de edad, las diferentes vacunas contra HZ, en comparación con recibir un placebo, ¿reducen la mortalidad por todas las causas?
- En pacientes adultos mayores de 18 años de edad con inmunodeficiencia primaria o adquirida, las diferentes vacunas contra HZ, en comparación con recibir un placebo, ¿reducen la incidencia de HZ y NPH?
- En pacientes adultos mayores de 18 años de edad con inmunodeficiencia primaria o adquirida, las diferentes vacunas contra HZ, en comparación con recibir un placebo, ¿reducen la mortalidad por todas las causas?
- En pacientes adultos mayores de 18 años de edad en tratamiento con fármacos biológicos, las diferentes vacunas contra HZ, en comparación con recibir un placebo, ¿reducen la incidencia de HZ y NPH?
- En pacientes adultos mayores de 18 años de edad en tratamiento con fármacos biológicos, las diferentes vacunas contra HZ, en comparación con recibir un placebo, ¿reducen la mortalidad por todas las causas?

Preguntas sobre seguridad

- En pacientes adultos mayores de 50 años de edad, las diferentes vacunas contra HZ, en comparación con recibir un placebo, ¿incrementan el riesgo de efectos adversos sistémicos?
- En pacientes adultos mayores de 18 años de edad con inmunodeficiencia primaria o adquirida, las diferentes vacunas contra HZ, en comparación con recibir un placebo, ¿incrementan el riesgo de efectos adversos sistémicos?
- En pacientes adultos mayores de 18 años de edad en tratamiento con fármacos biológicos, las diferentes vacunas contra HZ, en comparación con recibir un placebo, ¿incrementan el riesgo de efectos adversos sistémicos?

Estrategia de búsqueda

Para la valoración de la eficacia, las preguntas de interés se centran en dos poblaciones principales: adultos de 50 años o más, y personas de 18 años o más con compromiso del sistema inmunitario.

Es importante señalar que la categoría de "inmunocomprometidos" no es homogénea; abarca un universo de individuos con condiciones de salud que varían en severidad, etiología (maligna, autoinmune, infecciosa, iatrogénica, entre otras) y duración; y que no son necesariamente

comparables ni en su riesgo de desarrollar HZ o sus complicaciones, ni en su potencial respuesta a la inmunización. Esta heterogeneidad, sumada al hecho de que el mecanismo de acción de estas vacunas depende principalmente de la respuesta inmunitaria celular (difícil de medir y sin correlatos validados de respuesta humoral para esta patología), hace que la evidencia sobre la eficacia y seguridad de las vacunas contra el HZ en un subgrupo no se pueda extrapolar directamente a otro.

Conscientes de esta complejidad, la estrategia de búsqueda se orientó a identificar la mejor evidencia disponible para distintos grupos de pacientes inmunocomprometidos sin limitarse a una condición específica.

Primero, se realizó una búsqueda en la **Cochrane Library** para identificar revisiones sistemáticas existentes. Se utilizaron los términos de búsqueda "zoster", "postherpetic neuralgia", "vaccine", y "vaccination". Se encontraron cinco revisiones sistemáticas; tres de ellas eran pertinentes para el análisis de las vacunas en la población de interés, mientras que las dos restantes se excluyeron por estar desactualizadas (anteriores a la disponibilidad de la vacuna recombinante).

Para complementar estos hallazgos, se efectuó una búsqueda en **MEDLINE/PubMed** con los términos "herpes zoster vaccination" y "herpes zoster vaccine", aplicando los filtros de "revisión sistemática" y "meta-análisis". De manera similar, se buscaron revisiones de literatura en **LILACS** usando el término "herpes zoster". La búsqueda arrojó un total de 142 referencias. Tras el cribado, se excluyeron 116 artículos por duplicación o falta de pertinencia y 6 por estar desactualizados. Finalmente, se incluyeron 20 referencias de revisiones sistemáticas para el análisis del presente informe.

Además, se incluyeron evaluaciones de tecnologías sanitarias de las agencias de Francia, Bélgica, Austria, Andalucía (España), Suecia e Irlanda.

Para la valoración de seguridad, se incluyeron además estudios observacionales, por motivos que se comentan en el apartado correspondiente. Se realizó una búsqueda en PubMed con los términos Mesh: ("Herpes Zoster Vaccine"[Mesh]) AND ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Adverse Drug Reaction Reporting Systems"[Mesh] OR "Long Term Adverse Effects"[Mesh] OR "adverse effects" [Subheading]). Además, búsquedas con los términos: "shingles vaccine safety", "shingles vaccine vaers", "zoster vaccine safety", "zoster vaccine adverse events" y "zoster vaccine vaers". Además, se realizó una búsqueda en LILACS con los términos "vacuna zoster". Se obtuvieron 1608 resultados, de los cuales 546 se eliminaron por estar duplicados. Otros 899 se descartaron por alguno de los siguientes criterios de exclusión: a) artículos sobre la vacuna pediátrica contra la varicela, b) artículos sobre metodologías de vigilancia de seguridad en vacunas (sin resultados específicos sobre vacuna contra herpes zóster), c) artículos sobre herpes zóster como reacción adversa de otras vacunas, d) artículos sobre estudios in vitro o en animales. Finalmente fueron incluidos 163 artículos para el análisis definitivo.

Eficacia de las vacunas contra herpes zóster

Consideraciones generales

La literatura científica uniformemente reporta una mayor eficacia de Shingrix frente a Zostavax en las poblaciones en que se han implementado ambas vacunas, tanto para la prevención del HZ como de la NPH (McGirr et al., 2019). Este hecho, junto con la posibilidad de aplicar la vacuna recombinante a inmunocomprometidos pero no así la atenuada, explica el desplazamiento que Shingrix hizo de Zostavax progresivamente en distintos mercados, hasta llegar a la situación actual donde es prácticamente la única vacuna disponible para la prevención del HZ y sus complicaciones no sólo en la Argentina sino también en la mayoría de los países del mundo.

A pesar de la eficacia demostrada en ensayos clínicos rigurosos (ver apartados siguientes de este capítulo), el número de personas que es necesario vacunar para prevenir un episodio de HZ y, sobre todo, uno de NPH, se considera relativamente alto (Zeevaert et al., 2023). Este parámetro (en adelante NNT, por *número necesario a tratar*) indica el beneficio absoluto (no sólo el relativo) de la intervención, y es relevante para evaluar la racionalidad de la implementación de una tecnología que puede tener un gran número de potenciales usuarios. Además, es posible que no signifique el mismo beneficio potencial para todos ellos, dado que su riesgo basal de desarrollar HZ y sus complicaciones puede ser heterogéneo. Los efectos serían mucho más importantes en las poblaciones con alto riesgo de enfermedad que en los individuos con riesgo bajo (Bengolea et al., 2024).

La definición de NPH no es uniforme en la literatura. En los ensayos clínicos pivotaes de evaluación de eficacia de Shingrix, se la definió como un dolor que en su peor momento alcanzase al menos una intensidad de 3 en una escala del 1 al 10 que persistió o inició más de 90 días tras el inicio del rash.

Finalmente, es importante considerar que gran parte de la evidencia, especialmente en subpoblaciones como pacientes bajo terapia biológica, se basa en estudios de inmunogenicidad más que en desenlaces clínicos. Estos estudios evalúan principalmente dos ramas: la inmunidad humoral (anticuerpos IgG específicos) y la inmunidad celular mediada por linfocitos T CD4+ contra el VZV. Según el modelo establecido por Plotkin (Orenstein et al., 2023, cap. 66), en huéspedes inmunocompetentes, la inmunidad celular se considera necesaria y suficiente para prevenir la reactivación del virus latente, siendo el correlato de protección primario. Por el contrario, la respuesta de anticuerpos actuaría principalmente como un correlato no mecanístico o un marcador de "capacidad de respuesta" del sistema inmunológico, que se correlaciona con la protección sin ser su efector directo.

Sin embargo, es fundamental destacar dos limitaciones críticas para la interpretación de estos datos: primero, no existe un umbral de protección validado (un valor numérico de corte) para ningún marcador que garantice eficacia clínica; y segundo, la correlación entre la magnitud de la respuesta celular y la humoral es incierta y no lineal. Por lo tanto, en poblaciones inmunocomprometidas o con sistemas inmunes modificados, la detección de una respuesta positiva en estos marcadores debe interpretarse con extrema precaución. La presencia cuantitativa de anticuerpos o células T no asegura su funcionalidad cualitativa in vivo, ni permite extrapolar directamente las altas tasas de eficacia clínica observadas en los ensayos con población general sana. Esta distinción es clave para contextualizar los hallazgos de los estudios en poblaciones especiales que se presentan a continuación.

Resumen de hallazgos

Prevención del HZ y la NPH en adultos mayores de 50 años

Vacuna recombinante contra herpes zóster comparado con ninguna intervención para prevención del HZ y la NPH en pacientes mayores de 50 años**Paciente o población :** prevención del HZ y la NPH en pacientes mayores de 50 años**Configuración:****Intervención:** vacuna recombinante contra herpes zóster**Comparación:** ninguna intervención

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con ninguna intervención	La diferencia de riesgo con vacuna recombinante contra herpes zóster
Herpes zóster (HZ)	22022 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊙ Moderado ^a	RR 0.08 (0.03 a 0.23)	34 por 1000	32 menos por 1000 (de 33 menos a 27 menos)
Neuralgia post-herpética (NPH)	27916 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊙ Moderado ^a	RR 0.09 (0.24 a 0.02)	3 por 1000	3 menos por 1000 (de 3 menos a 2 menos)

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Los revisores de Cochrane detectaron un alto riesgo de sesgo en el enmascaramiento (ciego) de la evaluación de resultados (blinding of outcome assessment) para Cunningham et al., 2016; y alto riesgo de sesgo de atrición para Cunningham et al., 2016 y para Lal et. al., 2015.

Nota: Los valores absolutos expresados en esta tabla corresponden a eventos observados durante el período de seguimiento del ensayo clínico (media: 3,2 años para HZ y 3,8 años para NPH). En el texto narrativo los mismos datos se expresan como tasas por 1.000 personas-año, lo que permite comparar el beneficio absoluto entre estudios con diferentes duraciones de seguimiento. El número necesario a tratar (NNT) derivado de cada fuente no es directamente comparable sin ajustar por el horizonte temporal.

Prevención del HZ y la NPH en mayores de 18 años trasplantados de médula ósea

Vacuna recombinante contra herpes zóster comparado con ninguna intervención para prevención del HZ y la NPH en pacientes mayores de 18 años trasplantados de médula ósea

Paciente o población : prevención del HZ y la NPH en pacientes mayores de 18 años trasplantados de médula ósea

Configuración:

Intervención: vacuna recombinante contra herpes zóster

Comparación: ninguna intervención

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con ninguna intervención	La diferencia de riesgo con vacuna recombinante contra herpes zóster
Herpes zóster (HZ)	851 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 0.32 (0.22 a 0.44)	159 por 1000	108 menos por 1000 (de 124 menos a 89 menos)
Neuralgia post-herpética (NPH)	851 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	RR 0.11 (0.00 a 0.78)	11 por 1000	9 menos por 1000 (de 2 menos a -)

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. La estimación de magnitud del efecto es muy imprecisa en virtud de la infrecuencia con que se presentó la NPH tanto en vacunados como en no vacunados.

Nota: Los valores absolutos expresados en esta tabla corresponden a eventos observados durante el período de seguimiento del ensayo clínico (media: 21 meses). En el texto narrativo los mismos datos se expresan como tasas por 1.000 personas-año, lo que permite comparar el beneficio absoluto entre estudios con diferentes duraciones de seguimiento.

En adultos mayores

Zostavax

Las vacunas de virus atenuado, por su mecanismo de acción, se estudiaron e implementaron principalmente en pacientes inmunocompetentes. Para la prevención del herpes zóster en adultos inmunocompetentes mayores de 60 años, una revisión sistemática de Cochrane actualizada en 2022 encontró una eficacia del 51% en comparación con un placebo salino (RR: 0,49; IC 95%: 0,43 a 0,56; DR: 2%; NNT = 50; un estudio, 38.546 participantes, media de seguimiento de 3,1 años, diagnóstico clínico o de laboratorio, certeza de la evidencia moderada; Oliveira Gomes et al., 2023). No se observaron diferencias en la mortalidad entre el grupo vacunado y no vacunado (RR: 1,1; IC 95%: 0,92 a 1,11; 32 cada 1000; cinco estudios, 50.820 participantes, media de seguimiento de 3,1 años, certeza de la evidencia moderada). Se encontró un ECA que evaluó la eficacia de Zostavax para la prevención de la NPH en participantes mayores de 60 años, donde fue del 91.2% (RR: 0,09; IC 95%: 0,003 a 0,24; DR: 0,00092; NNT = 1087; un estudio, 38,546 pacientes, mediana de seguimiento de 3,12 años, diagnóstico clínico o de laboratorio; Oxman et al., 2005).

Shingrix

La misma revisión Cochrane encontró que, para la prevención del HZ en adultos inmunocompetentes mayores de 60 años, las vacunas recombinantes mostraron una eficacia del 92% en comparación con placebo (RR: 0,08; IC 95%: 0,03 a 0,23; DR 3%; NNT = 33; dos estudios, 22.022 pacientes, media de seguimiento de 3,2 años, diagnóstico clínico o de laboratorio, certeza de la evidencia moderada). El metaanálisis mostró una heterogeneidad alta (I^2 : 82%), pero esta debe interpretarse con cautela dada la baja cantidad de estudios incluidos ($n = 2$; Oliveira Gomes et al., 2023). En la búsqueda bibliográfica se encontró un ensayo clínico aleatorizado (ECA) finalizado y publicado con fecha posterior a la actualización de la revisión sistemática, que evaluaba la eficacia de Shingrix contra placebo salino para la prevención de HZ en adultos mayores de 50 años en China. La dirección y magnitud de efecto hallados no contradijeron los de la revisión en cuestión (eficacia: 100%; IC 95%: 89,82% a 100%; DR: 1%; NNT = 96; 6.138 pacientes; media de seguimiento de 15,2 meses; Diana Alexandra Echeverria Proano et al., 2024). Se encontró un ECA que evaluó la eficacia de la vacuna recombinante para la prevención de la neuralgia post-herpética en participantes mayores de 50 años. En el mismo, para el desenlace de NPH, los autores realizaron un análisis agrupado (pooled analysis) de los estudios ZOE-50 y ZOE-70 para aumentar la potencia estadística, lo que explica el mayor tamaño muestral respecto al análisis de HZ (27.916 vs 22.022). La vacuna mostró una eficacia del 91.2% en comparación con placebo (RR: 0,09; IC 95%: 0,02 a 0,24; incidencia: 0,1 vs 0,9 por 1000 años-persona; DR: 0,0008; NNT: 335; 27.916 participantes, seguimiento medio de 3.8 años, diagnóstico clínico o de laboratorio). En el subgrupo de adultos ≥ 70 años, la eficacia fue del 88.8% (IC 95%: 68.7% a 97.1%; Cunningham et al., 2016).

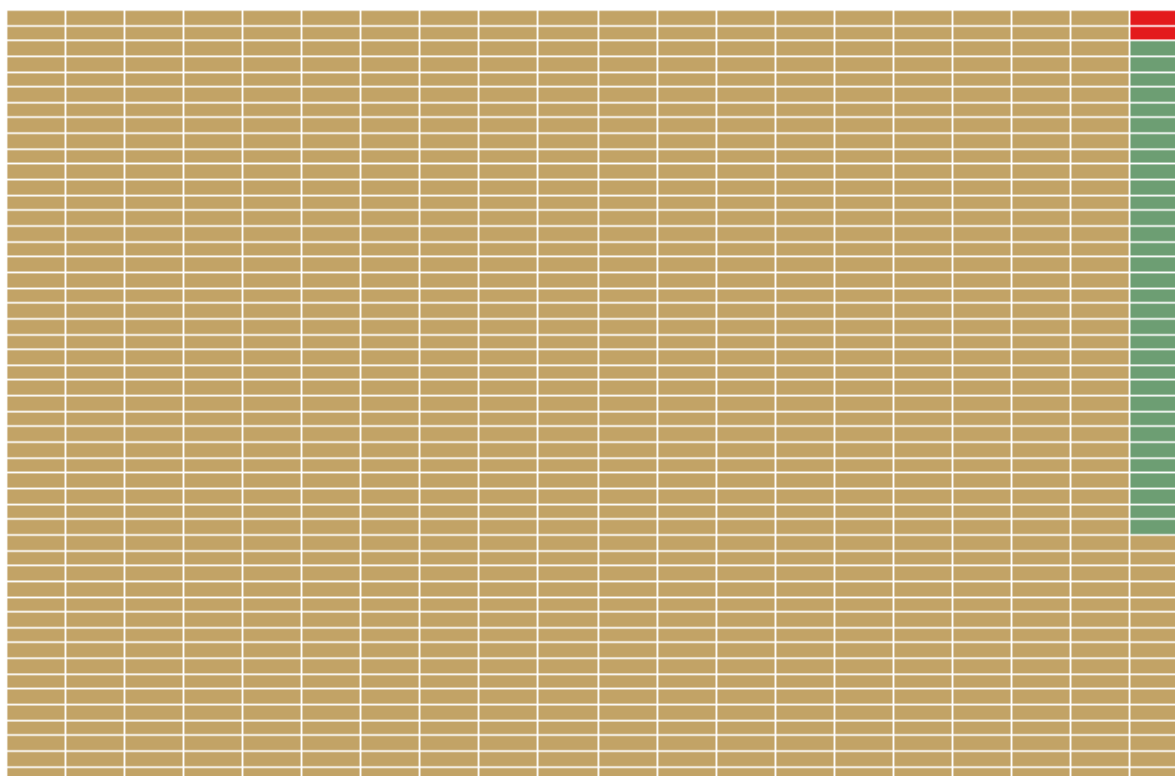
Cabe señalar que el NNT de 33 para la prevención del HZ y el de 335 para la NPH, derivados del metaanálisis de la revisión Cochrane (Oliveira Gomes et al., 2023), corresponden a una población de adultos inmunocompetentes mayores de 60 años y no deben extrapolarse sin reservas al rango etario de 50 a 59 años. En este subgrupo más joven, la incidencia basal de HZ es menor (aproximadamente 3-5 casos por 1000 personas-año frente a 6-8 en mayores de 60), lo que implica que, a eficacia relativa similar, el beneficio absoluto esperado sería menor y el NNT correspondiente sería más alto. Un metaanálisis que incorporara el ECA realizado en población china de 50 años o más (Diana Alexandra Echeverria Proano et al., 2024) y otros estudios con ese corte etario permitiría una estimación más precisa, pero excede los objetivos y el alcance temporal del presente informe. Por

este motivo, a lo largo de esta evaluación se utilizan los NNT derivados de la evidencia disponible en mayores de 60 años como aproximación conservadora, teniendo presente que los valores reales para la franja de 50 a 59 años podrían ser menos favorables.

Los hallazgos en torno a eficacia en adultos inmunocompetentes se resumen en los gráficos 2 a 5.

Gráfico 2. Eficacia de la vacuna recombinante contra HZ en adultos mayores de 50 años**Eficacia de la vacuna recombinante contra Herpes Zóster (HZ)**

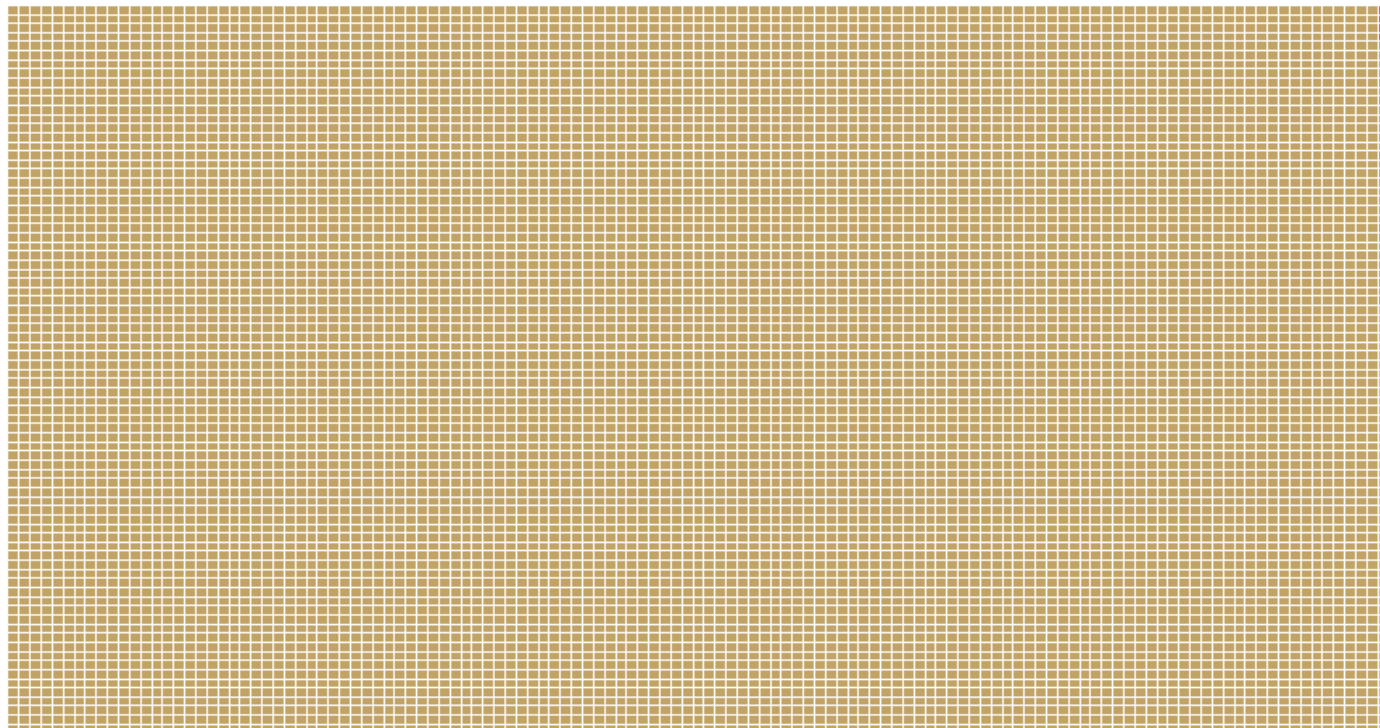
Población: 1.000 adultos ≥ 50 años
Cada celda representa una persona (media de seguimiento: 3,2 años)



-  No desarrollará el evento (vacunado o no)
-  No desarrollará el evento gracias a la vacuna
-  Desarrollará el evento a pesar de estar vacunado

Gráfico 3. Eficacia de la vacuna recombinante contra NPH en adultos mayores de 50 años**Eficacia de la vacuna recombinante contra Neuralgia Post-herpética (NPH)**

Población: 10.000 adultos ≥ 50 años
Cada celda representa una persona (media de seguimiento: 3,8 años)

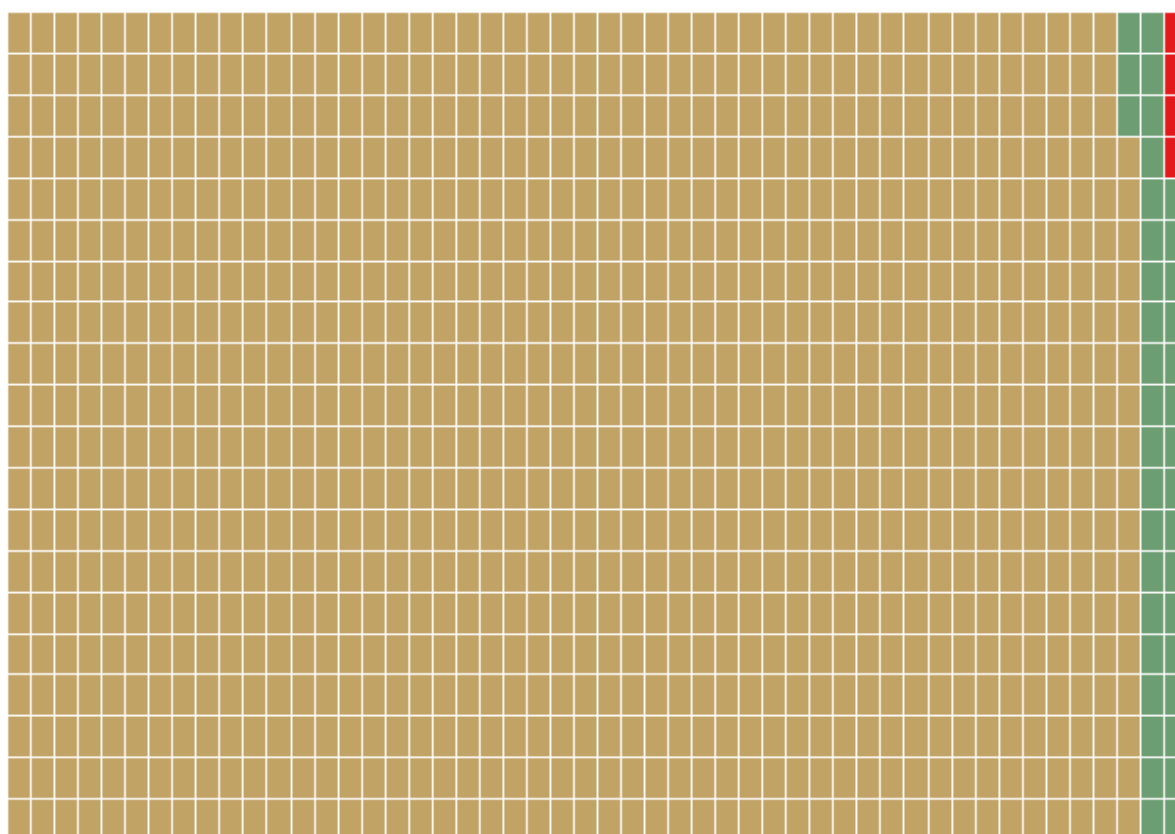


	No desarrollará el evento (vacunado o no)
	No desarrollará el evento gracias a la vacuna
	Desarrollará el evento a pesar de estar vacunado

Gráfico 4. Eficacia de la vacuna recombinante contra HZ en adultos mayores de 70 años**Eficacia contra Herpes Zóster en adultos ≥ 70 años**

Población: 1.000 personas

Cada celda representa una persona (media de seguimiento: 3,7 años, NNT: 26)



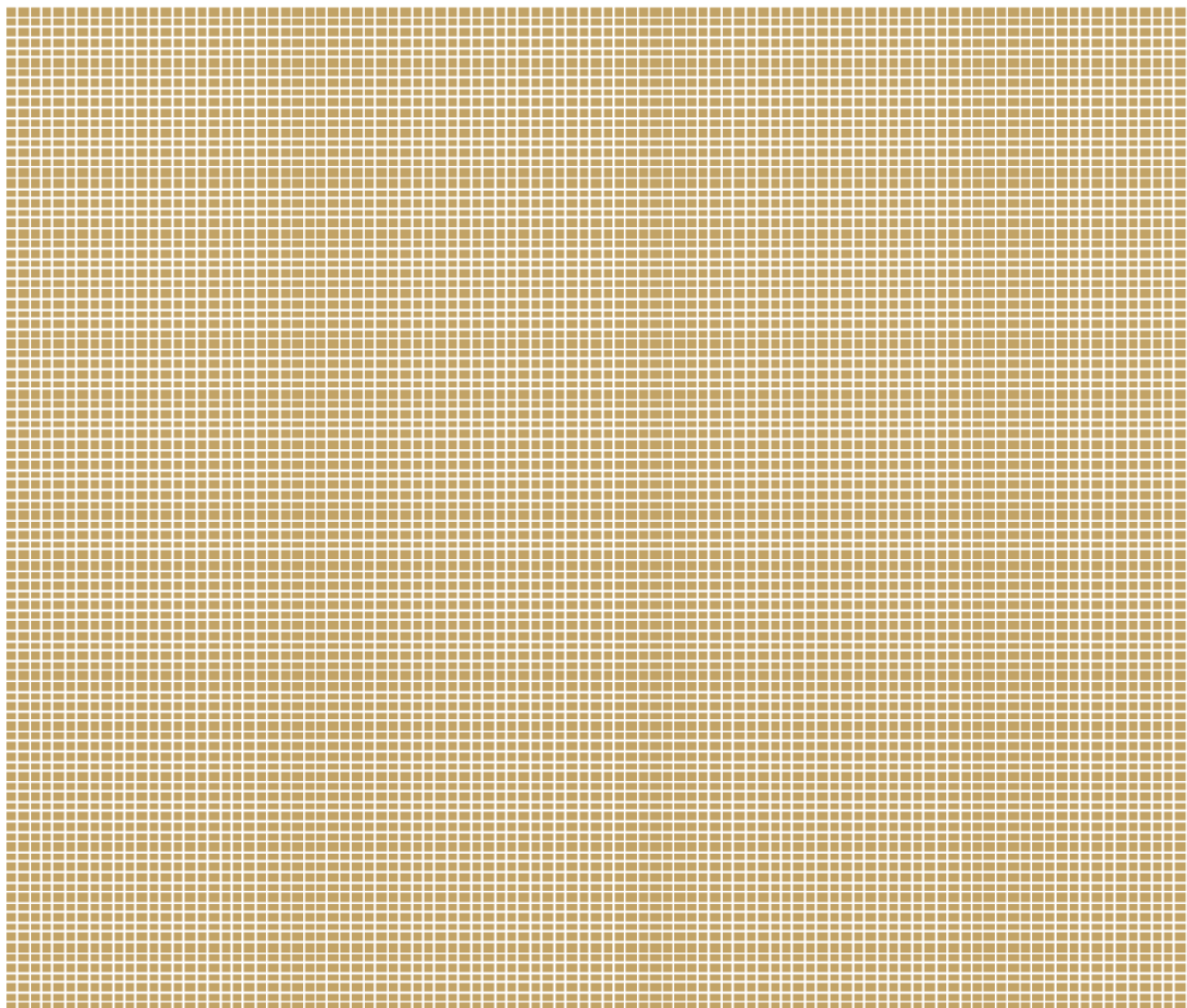
- No desarrollará el evento (vacunado o no)
- No desarrollará el evento gracias a la vacuna
- Desarrollará el evento a pesar de estar vacunado

Gráfico 5. Eficacia de la vacuna recombinante contra NPH en adultos mayores de 70 años

Eficacia contra Neuralgia Post-herpética en adultos ≥ 70 años

Población: 10.000 personas

Cada celda representa una persona (media de seguimiento: 4,0 años, NNT: 250)



-  No desarrollará el evento (vacunado o no)
-  No desarrollará el evento gracias a la vacuna
-  Desarrollará el evento a pesar de estar vacunado

En adultos con neoplasias hematológicas

Shingrix

Una revisión sistemática de Cochrane actualizada en diciembre de 2024 encontró que, para la prevención del HZ en adultos mayores de 18 años con neoplasias hematológicas, las vacunas recombinantes mostraron una eficacia del 60% en comparación con placebo, pero el hallazgo no fue estadísticamente significativo (RR: 0,40, IC 95%: 0,07 a 2,23; DR 2%; dos estudios, 3.067 pacientes, media de seguimiento de 21 meses, certeza de la evidencia baja; Zorger et al., 2025). La revisión encontró un ligero aumento en la mortalidad a 28 días en los vacunados (3%), que no resultó estadísticamente significativo (2,7% versus 2,6%; RR 1,03, IC 95%: 0,65 a 1,64; 2548 participantes; certeza de la evidencia moderada). No se encontraron ECAs publicados con fecha posterior a la actualización de la revisión sistemática que evaluaran la vacuna en esta población.

En adultos con neoplasias sólidas

Shingrix

Una revisión sistemática con metaanálisis de Cochrane actualizada en diciembre de 2024 analizó la prevención del HZ en adultos mayores de 18 años con neoplasias sólidas mediante vacunas. El metaanálisis combinó resultados de ensayos clínicos de vacunas recombinantes con inactivadas por calor. La eficacia fue del 63% en comparación con placebo (RR: 0,37, IC 95%: 0,23 a 0,59; 1,7% versus 4,5%, DR: 2,8%, NNT: 35; 3.067 pacientes, media de seguimiento de 29,4 meses, certeza de la evidencia alta; Hirsch et al., 2025). La revisión encontró un aumento del 17% en la mortalidad a 30 días en los vacunados, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 1,17; IC 95%: 0,91 a 1,50; 9,2% vs 7,8%; 2 ECAs, 2744 participantes; certeza moderada), y no se reportaron otros desenlaces de interés, como NPH.

Estos resultados deben interpretarse con cautela, dado que sólo uno de los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis comparó vacuna recombinante contra placebo (Vink et al., 2019), y en dicho estudio los desenlaces primarios reportados no fueron clínicos sino de inmunogenicidad, lo que limita de manera importante la interpretabilidad de los resultados del metaanálisis para valorar la eficacia de Shingrix en este subgrupo.

No se encontraron ECAs publicados con fecha posterior a la actualización de la revisión sistemática que evaluaran la vacuna en esta población.

En adultos trasplantados

Shingrix

Una revisión sistemática analizó la eficacia de la inmunización con vacuna recombinante contra HZ en diversas situaciones de inmunocompromiso, incluyendo pacientes oncológicos y trasplantados. Los autores afirmaron que el riesgo basal de desarrollo de HZ es superior y la eficacia vacunal inferior en afectados de neoplasias o trasplantes del sistema hematopoyético en comparación con los equivalentes de los órganos sólidos, lo que es compatible con los resultados expuestos en los apartados previos (Marra et al., 2024).

Se encontraron cuatro ECAs que estudiaron el efecto de vacunas contra el HZ en pacientes trasplantados de médula ósea. Uno de ellos no tuvo desenlaces primarios clínicos sino de respuesta inmune (Stadtmauer et al., 2014), y dos estudiaron una formulación que no llegó nunca a comercializarse (vacuna de virus inactivados, cuatro dosis; Hata et al., 2002 y Winston et al., 2018), de modo que fueron excluidos. El ensayo restante evaluó la eficacia de dos dosis de vacuna recombinante en participantes que habían recibido trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (Bastidas et al., 2019). En él, la eficacia para prevenir el HZ fue de 68% (RR: 0,32; IC 95%: 0,22 a 0,44; 30 vs 94 casos cada 1000 personas-año, NNT: 16; 1.846 participantes, mediana de seguimiento de 21 meses), y, para la NPH, del 90% (RR: 0,11; IC 95%: <0,01 a 0,78; 0,5 vs 4,9 casos cada 1000 personas año, NNT: 115). La mortalidad fue similar en ambos grupos (2,2%, IC 95% 1,3 a 3,3; vs 2.1%, IC 95% 1,2 a 3,2).

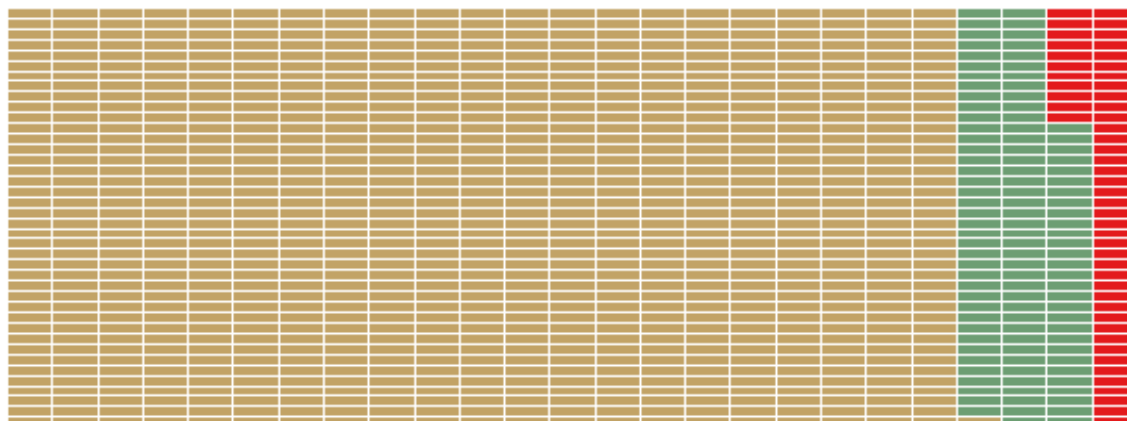
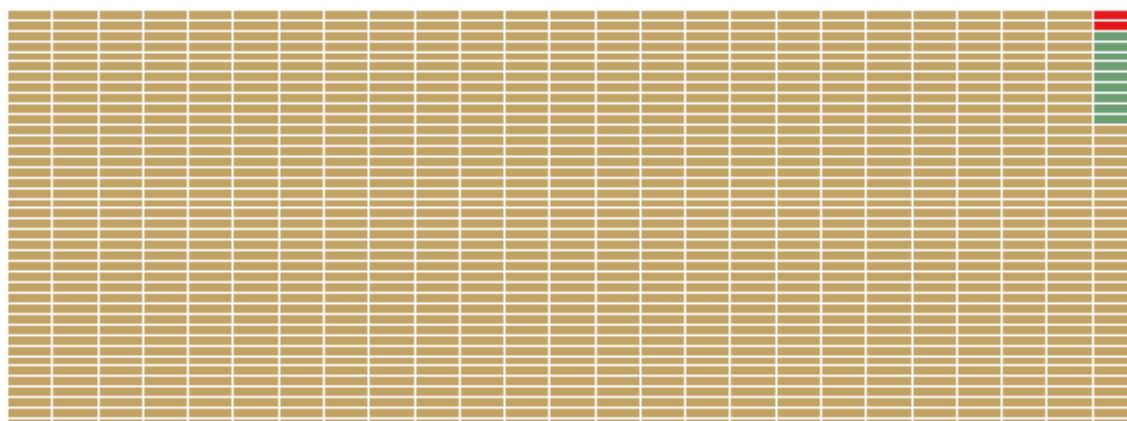
Los pacientes trasplantados de médula ósea mediante trasplante autólogo no deben suspender anticipadamente el tratamiento profiláctico con aciclovir o valaciclovir por el sólo hecho de ser vacunados contra HZ. El tratamiento antiviral los protege contra infecciones por otros virus herpes (ej: VHS-1 y VHS-2), y reduce su riesgo de desarrollar HZ durante el período de ventana entre la vacunación y la generación de inmunidad celular eficaz, o en caso de fallo vacunal. Los pacientes trasplantados mediante trasplante heterólogo y los menores de 18 años no han sido representados en los ensayos clínicos, de modo que la evidencia disponible no es extrapolable a sus casos.

Un ECA estudió el efecto de Shingrix en pacientes post-transplante de riñón, pero no evaluó desenlaces primarios clínicos sino de inmunogenicidad (Vink et al., 2020).

Gráfico 6. Eficacia de la vacuna recombinante contra HZ en trasplantados de MO

Eficacia de la vacuna recombinante contra HZ y NPH

Población: 1.000 adultos trasplantados de médula ósea
Cada celda representa una persona (media de seguimiento: 21 meses)

Herpes Zóster**Neuralgia Post-herpética**

-  No desarrollará el evento (vacunado o no)
-  No desarrollará el evento gracias a la vacuna
-  Desarrollará el evento a pesar de estar vacunado

En adultos con diabetes mellitus

Zostavax

Se encontró un único ECA que comparó esta vacuna contra placebo en pacientes diabéticos. El ensayo fue pequeño (27 participantes en cada brazo), y no incluyó desenlaces clínicos sino de inmunogenicidad (Hata et al., 2015). Se encontró también una revisión sistemática de estudios experimentales y observacionales sobre vacunación contra HZ en pacientes diabéticos, que metaanalizó tres estudios de cohorte retrospectivos basados en registros, encontrando una efectividad del 48% en comparación con placebo (RR: 0,52; IC 95%: 0,49 a 0,56, $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$; 149.458 pacientes, 861.577 años-persona; calidad de la evidencia baja; Silverii et al., 2023).

Shingrix

La misma revisión sistemática mencionada previamente incluyó un análisis post-hoc del subgrupo de pacientes diabéticos de dos ensayos clínicos de vacuna recombinante en adultos (mayores de 70 y mayores de 50 años, respectivamente), en que se encontró una eficacia para la prevención del HZ del 91% en comparación con placebo (OR: 0,09; IC 95%: 0,04 a 0,19; 0,8 vs 9,1 cada 1000 pacientes-año, NNT: 120; $n = 4.722$; calidad de la evidencia moderada). La mortalidad por todas las causas fue de 7,3 (IC 95%: 6,3 a 8,4) cada 1000 pacientes-año en el grupo de la vacuna recombinante, en comparación con 8,3 (IC 95%: 7,2 a 9,4) por 1000 pacientes-año en el grupo placebo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Silverii et al., 2023).

En adultos con VIH

No se encontraron ensayos clínicos ni revisiones sistemáticas que describiesen los desenlaces primarios de interés. Se encontró un ensayo clínico que evaluó inmunogenicidad tras la aplicación de Shingrix en adultos con VIH, pero no describió la incidencia de HZ ni de NPH en los pacientes tratados (Berkowitz et al., 2014). En este estudio se describió la implementación de un esquema de tres dosis de vacuna recombinante, que habría generado respuesta humoral y celular en comparación con placebo salino, sostenida por 18 meses tras la 3ra dosis.

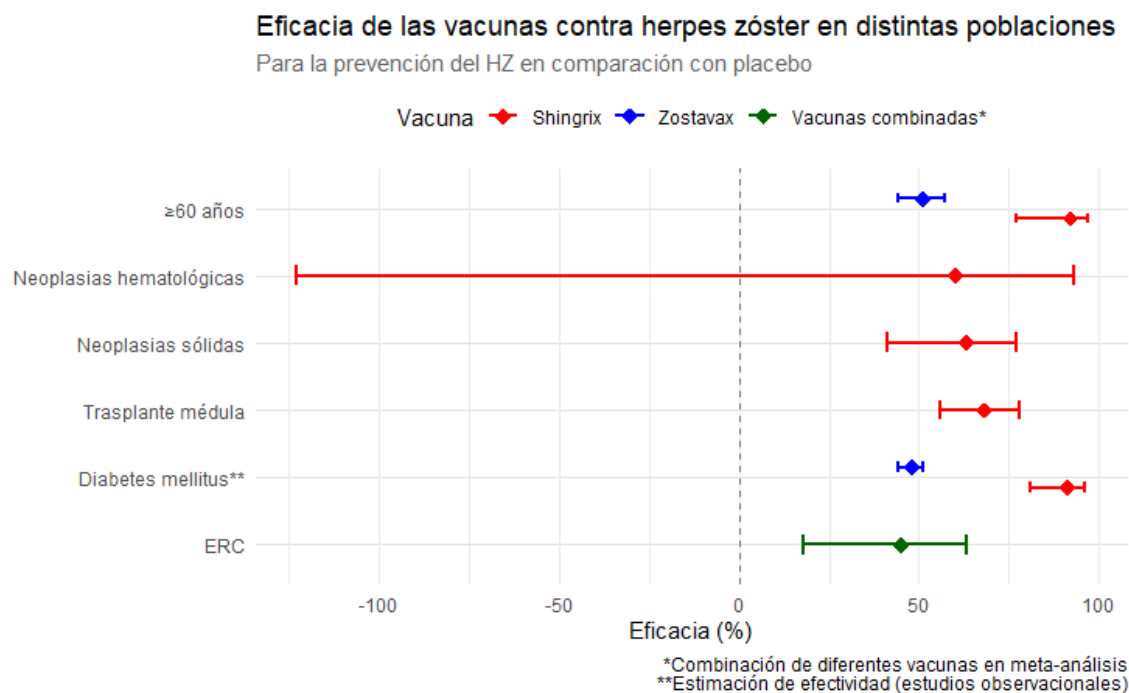
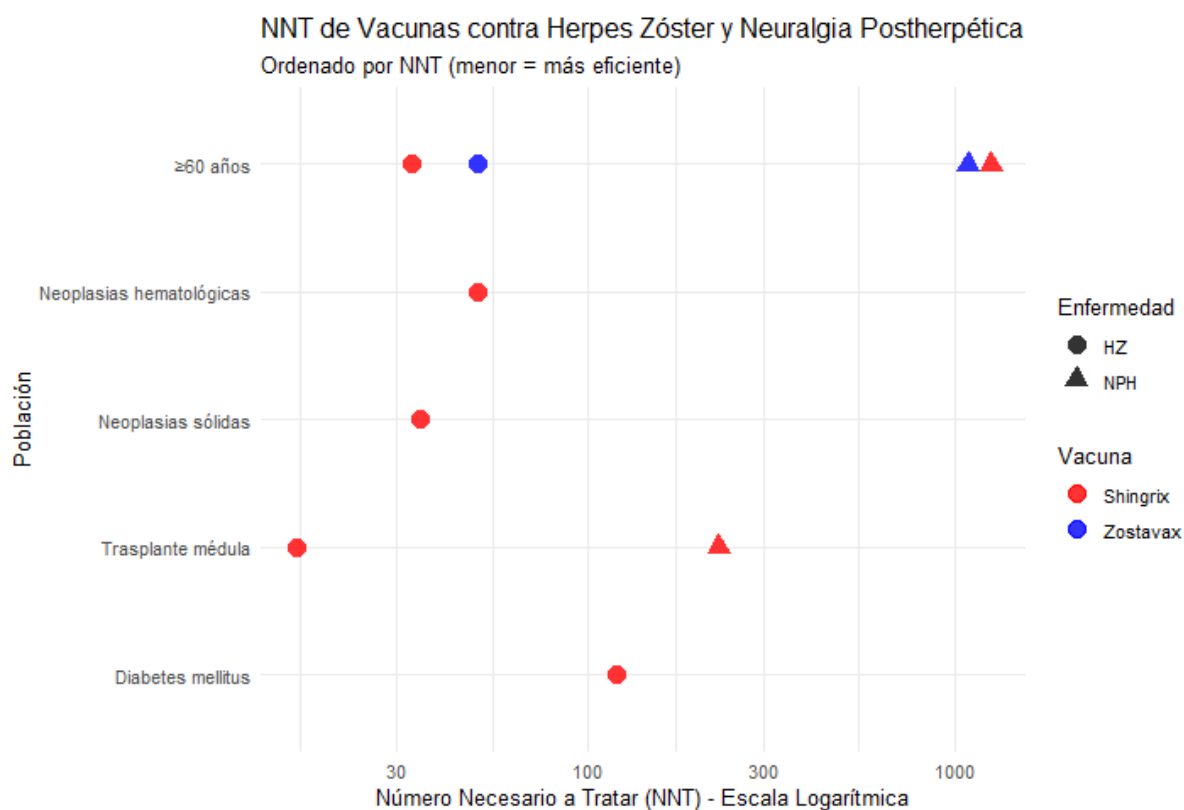
En adultos tratados con fármacos biológicos

En una reunión con expertos locales se puso de manifiesto el interés por conocer la respuesta a la vacuna en pacientes adultos tratados con medicamentos biológicos, dada la creciente frecuencia de uso de este tipo de terapias.

No se encontraron ensayos clínicos que abordasen directamente la eficacia de vacuna recombinante contra HZ en pacientes con enfermedades autoinmunes o tratados con medicamentos biológicos. Una guía de práctica clínica del Colegio Americano de Reumatología recomienda la vacunación contra HZ en mayores de 18 años que estén en tratamiento con inmunosupresores (American College of Rheumatology, 2023) y también lo hace el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de los CDC de EEUU (Advisory Committee on Immunization Practices, 2022). Un estudio de cohorte analizó la seguridad de esta vacuna en pacientes reumatológicos en terapia inmunosupresora (Lenfant et al., 2021; ver sección de seguridad), pero no evaluó puntos finales de eficacia ni incluyó un grupo control; en tanto que otro evaluó sólo inmunogenicidad, encontrando elevación de los marcadores celulares y humorales tras la vacunación en estos pacientes (Kojima et al., 2024).

En adultos con enfermedad renal crónica

Una revisión sistemática con metaanálisis combinó los resultados de 3 ECA y 5 estudios observacionales que compararon cualquier vacunación contra HZ versus placebo o no intervención para la prevención del HZ en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). La eficacia de la intervención fue del 45% (HR: 0,55; IC 95%: 0,37 a 0,82; 8 estudios, 404.561 participantes; heterogeneidad alta, $I^2 = 88\%$, $p < 0,01$; Hamad et al., 2021). La heterogeneidad no sólo de resultados, sino de intervenciones y de diseños de estudio, hace que estos resultados deban ser interpretados con precaución.

Gráfico 7. Eficacia de la vacuna recombinante contra HZ en distintas poblaciones**Gráfico 8. Número necesario a tratar para prevenir un caso de HZ y de NPH con la vacuna recombinante en distintas poblaciones**

Seguridad de las vacunas contra herpes zóster

Consideraciones generales

Dado que las vacunas se prescriben generalmente a personas sanas, se espera un estándar de seguridad mayor por parte de las mismas que de otras intervenciones médicas. Si bien en el caso bajo estudio muchas poblaciones objetivo no están constituidas por personas sanas, esta consideración se mantiene, porque no se trata de una intervención con intencionalidad terapéutica sobre una condición ya asentada, sino de una que persigue prevenir una enfermedad sobreañadida que puede o no presentarse, y que generalmente no produce afectación grave de la salud o riesgo de vida. Por lo dicho, y por el hecho de que las vacunas se prescriben a muchas más personas que las intervenciones terapéuticas, es de interés detectar eventos adversos incluso bastante infrecuentes.

Los ensayos clínicos de pre-licencia (fase II-III) determinan su tamaño muestral principalmente en base a mediciones de eficacia, para lo cual generalmente bastan cantidades de entre algunos cientos y hasta decenas de miles de individuos. La duración del seguimiento en los mismos es muy variable, desde unos pocos meses hasta varios años, y los métodos de recolección de información sobre efectos adversos pueden no aplicarse de manera uniforme durante todo ese tiempo (por ejemplo, puede que se soliciten activamente durante los primeros tiempos del estudio y que luego se recaben de manera pasiva por autoreporte). Así, generalmente sólo son observables tasas de ciertas reacciones locales y sistémicas relativamente comunes en este tipo de estudios. Además, los ensayos clínicos generalmente reclutan pacientes que no son representativos de todos los que luego recibirán la intervención (en este caso, algunos pacientes que podrían recibir la vacuna en el mundo real, como los pacientes con enfermedades autoinmunes o los trasplantados de órgano sólido, no han estado representados en los ECA pivotaes de las vacunas).

Por lo antedicho, eventos adversos relativamente raros (frecuencia menor a 1/1000), o que tengan una latencia importante, o que sólo se produzcan en determinadas subpoblaciones, podrían no ser detectados previo a la aprobación y comercialización de la vacuna, de modo que la evaluación de seguridad de post-licencia es crítica, y se lleva a cabo mediante estudios observacionales que se conocen como estudios de fase IV (Orenstein et al., 2023, cap. 83).

Por ello, en esta sección, además de los resultados de ECAs y revisiones sistemáticas basadas en los mismos, se incluirán resultados de estudios observacionales de fase IV (de cohorte, de casos y controles), de evaluaciones de sistemas de vigilancia pasivos de eventos adversos atribuidos a vacunas (ej: VAERS), e incluso series y reportes de casos clínicos. Se hace la salvedad de que en algunos casos estos estudios observacionales no son suficientes para establecer causalidad, y que generalmente no permiten estimar la frecuencia con que se pudiera presentar el efecto adverso aún si estuviere causado por la vacuna.

Resumen de hallazgos

Reactogenicidad y eventos comunes (resultados de ensayos clínicos)

Tabla 3. Reactogenicidad de las vacunas contra HZ

Tipo de Evento	Shingrix (recombinante)	Zostavax (virus atenuado)
Dolor en sitio de inyección	Muy frecuente (78% vs 11% en placebo)	Frecuente (Aumento respecto a placebo)
Fatiga / Mialgia	Frecuente (~45% de los vacunados)	No se destaca como señal principal
Cefalea	37,7% (Alta notificación en VAERS)	Poco frecuente
Eventos Grado 3 (Severos)	6,4% de los vacunados (principalmente dolor)	No se detectó aumento significativo
Duración de síntomas	Generalmente autolimitados (2 a 3 días)	Leves y de corta duración

Señales de seguridad y vigilancia post-comercialización (fase IV)

Tabla 4. Señales de seguridad de las vacunas contra HZ

Categoría	Shingrix (recombinante)	Zostavax (virus atenuado)
Riesgo por inmunocompromiso	Segura: No contiene virus vivo	Contraindicada: Riesgo de enfermedad diseminada y muerte
Eventos Neurológicos	Síndrome de Guillain-Barré (3-6 casos por millón de dosis)	Casos de necrosis retinal y queratitis
Eventos Autoinmunes	Señales de artritis reumatoide, urticaria crónica, lupus inducido, psoriasis, y otros (todos muy infrecuentes)	Penfigoide bulloso y vasculitis (reportes de casos)
Errores Programáticos	Frecuentes por esquema de 2 dosis y reconstitución	Poco frecuentes
Riesgo de HZ post-vacunal	Aumento transitorio en los primeros 21 días	Posible reactivación de la cepa vacunal Oka

Seguridad de Zostavax

Mecanismo de acción y consideraciones teóricas

Zostavax es una vacuna basada en la cepa Oka del VVZ, un virus vivo atenuado de ADN bicatenario, que está también presente en las vacunas contra la varicela (Varivax®, de Merck, y Varilrix®, de GSK). El virus vacunal es capaz de incorporarse a los núcleos celulares de las neuronas de la persona vacunada (es decir, de desarrollar latencia), compartiendo el nicho biológico, y frecuentemente coexistiendo, con el VVZ salvaje. Este escenario plantea incógnitas tanto sobre el potencial del virus vacunal de reactivarse (causando enfermedad), como de interactuar e intercambiar material genético con el virus salvaje (por recombinación), lo que podría afectar la virulencia de uno u otro (Arroyo, 2012).

Señales de seguridad en los ensayos clínicos

Los ensayos clínicos que compararon Zostavax contra placebo no detectaron una señal de seguridad vinculada a aumento de eventos adversos serios ni a defunciones en los pacientes vacunados en comparación con los que recibieron placebo. En cambio, sí encontraron un aumento de efectos adversos locales, incluyendo eritema, dolor local, y edema; y de efectos adversos sistémicos vinculados a la vacuna y de, incluyendo rash y rash similar a varicela (Oliveira Gomes et al., 2023; Popmihajlov et al., 2018). Los efectos locales como edema, dolor local y eritema, también serían la clase de reacción adversa más frecuente en estudios de vigilancia post comercialización (Totterdell et al., 2020).

Señales de seguridad en la vigilancia post-comercialización

La reactivación del virus vacunal Oka es un fenómeno documentado. Se han descrito casos de HZ e incluso de enfermedad diseminada por VVZ en adultos vacunados –tanto inmunocompetentes como inmunocomprometidos– donde se ha identificado genoma de la cepa Oka en las lesiones (Harada et al., 2017; Ortiz-Brizuela et al., 2019; Scotch et al., 2016; Tseng et al., 2014). Algunos de estos episodios han tenido desenlaces graves, incluyendo óbitos (Alexander et al., 2018; Bhalla et al., 2015; Costa et al., 2016; Dubey & MacFadden, 2019). También existe evidencia de transmisión de persona a persona de la cepa Oka, aunque principalmente documentada en el contexto de la vacunación pediátrica contra la varicela (Marin et al., 2019).

La enfermedad diseminada por el virus vacunal, no obstante, parece constituir una complicación infrecuente. El sistema australiano de farmacovigilancia, por ejemplo, recibió 854 notificaciones de eventos adversos vinculados a Zostavax entre 2016 y 2020, tras administrar aproximadamente 1,1 millones de dosis. De dichas notificaciones, sólo 14 correspondieron a enfermedad diseminada. Aunque estas cifras deben interpretarse con cautela debido a la subnotificación inherente a los sistemas de farmacovigilancia, el riesgo absoluto parece ser bajo. Además, el riesgo se concentraría en poblaciones específicas, principalmente en personas con inmunocompromiso, y a menudo los casos descritos se debieron a errores de administración, ya que la vacuna está formalmente contraindicada en estos pacientes (Li-Kim-Moy et al., 2023).

Las reacciones adversas que más frecuentemente se encontraron en los reportes de caso e informes de vigilancia fueron de dos tipos: cutáneas y sensoriales.

Entre las cutáneas, se describieron casos post-vacunales de penfigoide bulloso (Chacón & Sinha, 2011), dermatitis granulomatosa (Ferencz et al., 2014), vasculitis leucocitoclástica (Puram et al., 2018), y liquen plano (Lai & Yew, 2017).

A nivel sensorial, el compromiso oftálmico fue el problema más frecuentemente reportado, incluyendo queratitis (Hwang Jr et al., 2013; Jastrzebski et al., 2017; Khalifa et al., 2010) , necrosis retinal (Ali et al., 2021; Charkoudian et al., 2011; Heath et al., 2017; Menghini et al., 2021) y uveítis (Sham & Levinson, 2012). También se encontró un reporte de caso de sordera de inicio súbito post-vacunal (Baxter et al., 2016). Algunos casos reportados se atribuyeron a reactivación de infección previa o exacerbación de la respuesta inmune, pero en otros se constató la acción directa del virus Oka (Heath et al., 2017).

Finalmente, como ocurre con otras vacunas, se han documentado casos de anafilaxia tras la administración de Zostavax (Pennisi et al., 2025; Stone et al., 2016).

Seguridad de Shingrix

Mecanismo de acción y consideraciones teóricas

Shingrix es una vacuna recombinante que utiliza un sistema adyuvante conocido como AS01B. Este adyuvante es propiedad intelectual de GSK (por lo que no está presente en vacunas desarrolladas por otros laboratorios) y uno muy similar (AS01E) está presente en Arexvy, su vacuna para adultos contra el Virus Sincicial Respiratorio, licenciada para la comercialización en Argentina por ANMAT en 2024 (ANMAT, 2024). Este sistema adyuvante sería el responsable de la alta eficacia demostrada por Shingrix para la prevención del HZ, pero también de su importante reactogenicidad, y de una preocupación teórica de aumento de riesgo de eventos autoinmunes (Orenstein et al., 2023, cap. 66). En consecuencia, el perfil de seguridad de Shingrix se describirá en dos dimensiones clave: la reactogenicidad (eventos comunes, predecibles, leves a moderados) y la vigilancia de eventos adversos raros (serios, impredecibles, detectados post-comercialización).

Reactogenicidad

En los ensayos clínicos pivotaes que compararon Shingrix contra placebo para la prevención del HZ, no se encontró ninguna señal de seguridad en torno a eventos adversos graves o defunciones, pero la reactogenicidad fue marcada. Se reportó dolor en el sitio de inyección en 78% del grupo vacunado contra 11% en el grupo placebo; y hubo presencia de mialgia, fatiga y cefalea en 44,7%, 44,5%, y 37,7% de los participantes vacunados respectivamente; contra 11,7%, 16,5%, and 15,5% en el grupo placebo. La gravedad de los síntomas fue generalmente leve o moderada, aunque el dolor de grado 3 (severo) se presentó en 6,4% de los vacunados y 0,3% del grupo placebo (Fiore et al., 2021; Oliveira Gomes et al., 2023). Debe tenerse presente que el dolor de grado 3 se define como dolor que impide la actividad diaria (incapacitante). Esta pérdida transitoria de autonomía funcional debe ser considerada especialmente en poblaciones de edad avanzada, donde puede actuar como un factor de riesgo para eventos en cascada (caídas o descompensaciones).

Tabla 5. Reactogenicidad de Shingrix

Evento Adverso	Shingrix (%)	Placebo (%)	Observación Clave
Dolor en el sitio de inyección	78,00%	11,00%	Evento más frecuente. El dolor severo (grado 3) se presentó en 6,4% de vacunados vs. 0,3% en placebo.
Mialgia	44,70%	11,70%	Común y sistémico.
Fatiga	44,50%	16,50%	Común y sistémico.
Cefalea	37,70%	15,50%	Común y sistémico.

Fuente: Elaboración propia a partir de Fiore et al., 2021

La cefalea es un evento frecuentemente descrito tras la inmunización en general, pero parece ser considerablemente más frecuente con las vacunas contra HZ que con otras vacunas. Por ejemplo, en un análisis de 30 años de datos de VAERS, las vacunas contra HZ fueron las que más notificaciones de cefalea justificaron (Cocores et al., 2023).

Esta información es crucial para informar a los usuarios sobre las expectativas de efectos secundarios post-vacunación. Por ejemplo, aunque estos síntomas son generalmente leves o moderados y de corta duración (2-3 días), su alta frecuencia puede influir en la adherencia a la

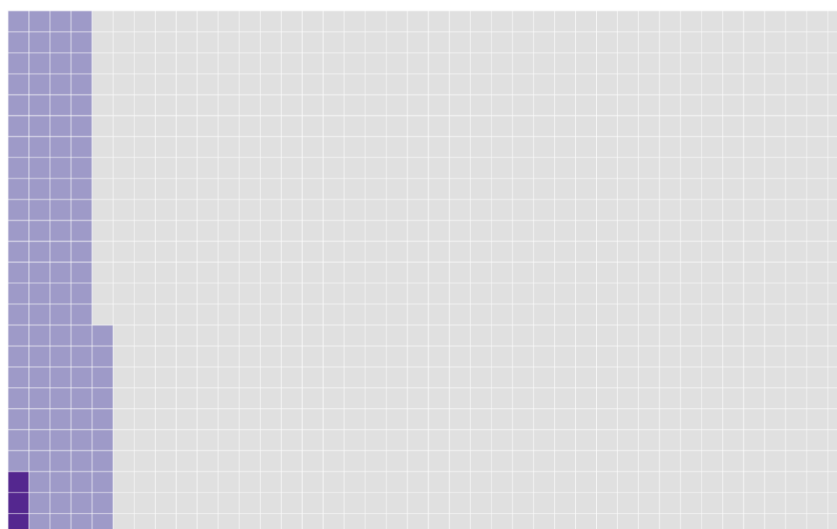
segunda dosis del esquema, lo cual debe ser considerado en la implementación de un programa de vacunación. También, quienes participan en el proceso de atención y cuidado de los pacientes vacunados, deben tener en cuenta que la reactogenicidad no es un predictor de eficacia (Callegaro et al., 2022).

Gráfico 9. Reactogenicidad de la vacuna recombinante contra HZ

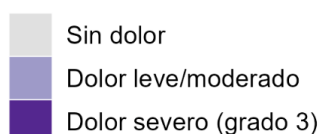
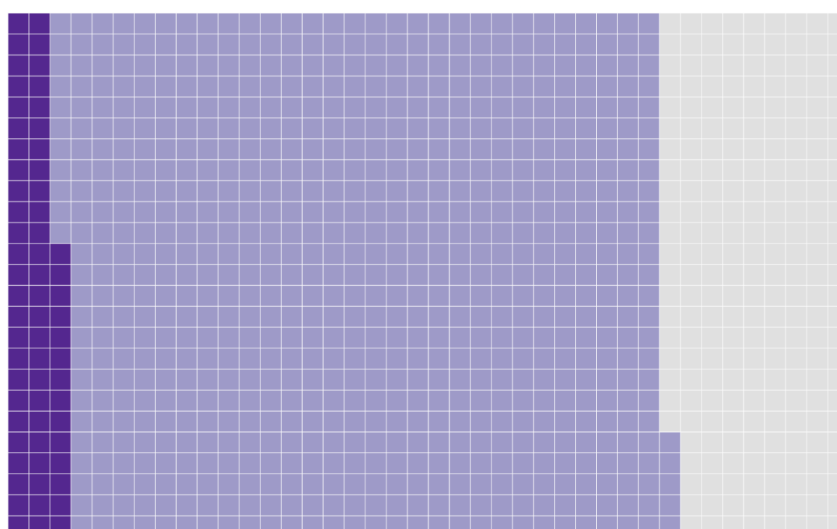
Reactogenicidad de la vacuna recombinante contra HZ

Frecuencia y severidad del dolor local cada 1.000 personas vacunadas

Grupo control (placebo)



Grupo vacunado (Shingrix)



Señales de seguridad en la vigilancia post-comercialización

Las reacciones adversas que más frecuentemente se encontraron en los reportes de caso e informes de vigilancia fueron de dos tipos: vinculados a autoinmunidad y/o a afectación neurológica y sensorial.

Eventos autoinmunes

Dentro de los eventos autoinmunes que se han vinculado a la aplicación de Shingrix, uno de los mejor estudiados es el síndrome de Guillain-Barré (SGB). Un estudio de farmacovigilancia de tipo cohorte retrospectivo encontró un RR de 2,84 de desarrollar dicha patología en los usuarios de Shingrix y un RA de tres casos por millón de dosis en los 42 días post-vacunación (Goud et al., 2021). Adicionalmente, un comité asesor especializado estimó el RA de SGB post-vacunal en una cifra similar (3 a 6 casos por millón de dosis; Janusz et al., 2022).

También, un metaanálisis de estudios observacionales que abordó la relación entre vacunación y desarrollo de artritis reumatoidea (AR), encontró un RR de 2,70 (IC 95% de 1,70 a 4,29) para el desarrollo de AR en los pacientes vacunados contra herpes zóster (fue la única vacuna que presentó alguna señal de alarma para este problema; Pan et al., 2025). Otro estudio de farmacovigilancia detectó una señal de riesgo para urticaria crónica, con un odds-ratio de reporte de 2,28 (IC 95% de 1,32 a 3,93; Kang et al., 2024).

Otros problemas autoinmunes presentaron señales de seguridad, aunque de menor intensidad. Entre ellos, se detectó un reporte de caso de lupus inducido por la vacuna, que además desmejoró con la segunda dosis (Arévalo-Cañas et al., 2025). También se ha descrito desarrollo post-vacunal de anticuerpos anti HLA del donante en un paciente en lista de trasplante renal (Kakodkar et al., 2025), trombocitopenia aguda de origen inmune (Schmidt & Maitland, 2021), exacerbación de psoriasis (Alotaibi, 2024), dermatopatía vesicular autoinmune (Bell et al., 2020; Pirrota et al., 2021), y miastenia gravis (Asada et al., 2025).

En pacientes con enfermedad autoinmune de base, un estudio de cohortes encontró un incremento transitorio en el riesgo de flares (brotes o reactivaciones; Lenfant et al., 2021).

Eventos neurológicos y sensoriales

El riesgo de HZ parece aumentar transitoriamente en el período post-vacunal. Una serie de casos autocontrolados encontró un RR de 10,96 (IC 95 de 10,34 a 11,62; $p < 0,0001$) en la presentación de HZ en los 21 días tras la primera dosis en pacientes mayores de 65 años (Shetty et al., 2025). El HZ post-vacunal fue el evento adverso más reportado a VAERS en relación a Shingrix en el bienio tras su comercialización, con 2,2 reportes cada 100.000 dosis distribuidas (Tavares-Da-Silva et al., 2020).

Otro de los eventos mejor descritos, es el riesgo de herpes zóster oftálmico. Un estudio de cohorte encontró que, en pacientes que habían tenido episodios previos de esta patología, la vacunación con Shingrix incrementaba el riesgo de recurrencia en comparación con no recibir ninguna vacuna (HR ajustado de 1,64; IC 95% de 1,01 a 2,67; $p = 0,04$; Walia et al., 2024). Otros eventos adversos reportados a nivel oftálmico son la necrosis retiniana (Chen et al., 2020; Ralhan & Al-Mehiawi, 2024), queratitis (Lehmann & Matoba, 2018), rechazo de trasplante corneal (Matoba, 2022), neuritis óptica (Younes et al., 2021), y parálisis del nervio oculomotor (Sanchez et al., 2024).

Se han descrito casos post-vacunales de encefalitis tanto de naturaleza autoinmune (Madani et al., 2025) como por VVZ (Pane et al., 2024), como así también de neuropatía progresiva (Wons et al.,

2024), parálisis de cuerdas vocales (Talmor et al., 2021), y síntomas neuromusculares prolongados (Hollar et al., 2024).

Los errores en la vacunación con Shingrix podrían ser más frecuentes que con otras vacunas, por su presentación de dos componentes y su esquema multidosis (Samad et al., 2020). Entre 2017 y 2019, se distribuyeron en EEUU unos 9 millones de dosis de la vacuna, y VAERS recibió 15.638 reportes espontáneos de eventos adversos. Casi un 23% de los mismos fue sobre errores en la vacunación, incluyendo errores en la preparación y reconstitución de la vacuna (27,7%), en la periodicidad o en la completitud del esquema (26,7%), en la vía de administración (16,4%) y en el almacenamiento (12,9%). La magnitud de este fenómeno debe ser tomada en cuenta; por ejemplo, en 2018 se identificó una señal de seguridad global, debido a que más de la mitad de los ESAVI notificados a nivel mundial se debían a errores en la vacunación (Tavares-Da-Silva et al., 2020). Los errores en la administración (no sólo con Shingrix) pueden causar formas específicas de daño, como lesiones de hombro tipo SIRVA (Hirai et al., 2022).

Impacto presupuestario de las tecnologías

Consideraciones generales

El presente análisis de impacto presupuestario (AIP) sigue la metodología propuesta por Brosa et al. (2005) y tiene como objetivo estimar la variación neta en el gasto del sistema sanitario público de la provincia del Neuquén ante la eventual incorporación de la vacuna recombinante contra herpes zóster (Shingrix, única disponible en el mercado) para las distintas poblaciones objetivo.

El análisis adopta una perspectiva social, que integra la totalidad de los costos relevantes independientemente de quién los asuma. De esta manera, se incluyen tanto los costos sanitarios directos (vacunación, consultas, internaciones y medicación), con independencia de si son financiados por el subsector público, las obras sociales o directamente por los pacientes, como los costos indirectos asociados a la pérdida de productividad laboral y al tiempo de cuidados no remunerados por parte de familiares, estimados a partir de estudios de carga de enfermedad (Rampakakis et al., 2017).

Este enfoque integral permite dimensionar el retorno económico y social de la intervención para la provincia en su conjunto, más allá de la compartimentalización del gasto entre distintos financiadores. Al incluir los gastos de bolsillo de los pacientes y las pérdidas de productividad, se visibiliza el impacto real de la enfermedad y el beneficio pleno de la vacunación, ofreciendo a los decisores una medida más completa y relevante para la asignación de recursos públicos.

La metodología básica implica, en primera instancia, realizar un análisis de costo unitario (costo de vacunar versus costo de no vacunar por paciente). Dada la incertidumbre inherente a diversos parámetros —como la incidencia real de HZ, la cobertura de vacunación alcanzable y la evolución de los costos— se definieron tres escenarios para cada población objetivo: optimista, base y pesimista. Los parámetros de cada escenario se detallan en las tablas correspondientes a cada subgrupo en los apartados siguientes.

Un parámetro particularmente difícil de estimar es la cobertura inicial y acumulada que podría alcanzar un programa de vacunación contra HZ en la provincia. Diversos países ofrecen cobertura para Shingrix en adultos mayores y personas de riesgo —entre ellos Alemania, Australia, Canadá, España y Reino Unido—. Este último país publica cifras actualizadas de cobertura, que se tomarán como referencia para este apartado (UK Health Security Agency, 2026).

Además, la pérdida de seguimiento (pacientes que reciben la primera dosis pero no la segunda) puede ser un fenómeno de gran magnitud con Shingrix, por ejemplo en virtud de la reactogenicidad de la vacuna y el intervalo requerido entre dosis. Según datos aportados por la Dirección de Inmunizaciones de la provincia, hacia fines de 2025 en Neuquén 201 personas habían recibido la primera dosis y 148 habían completado el esquema, lo que representa una proporción de incompletitud del 26,4%. Este valor ascendía al 37% en Río Negro y al 43,5% en La Pampa. En el Reino Unido, las cifras eran aún más elevadas, con pérdidas de seguimiento que oscilaban entre el 40,3% y el 60,8%, según el grupo etario y la región analizados (UK Health Security Agency, 2026). Una posible explicación para esta variabilidad es que, en nuestro país, las personas que inician el esquema podrían constituir una subpoblación altamente motivada, con mayor nivel adquisitivo y mejor acceso al sistema de salud, dado que se trata de individuos que han optado por adquirir una vacuna costosa por sus propios medios. Este grupo estaría, por tanto, más inclinado a completar el

esquema que el promedio de la población general —que es la que inicia la vacunación en sistemas con cobertura universal, como el del Reino Unido—.

Finalmente, para esta evaluación se creó una [calculadora de impacto presupuestario *ad hoc*](#), que puede ser empleada en futuras evaluaciones económicas, y se incluyó una estimación de inflación del 27% anual, basada en notas periodísticas especializadas (EFE, 2026), y una proyección poblacional y crecimiento interanual basadas en las proyecciones para el período 2024-2025 de la dirección provincial de estadísticas y censos.

Vacunas contra HZ para pacientes adultos mayores de 50 años

En primera instancia se presenta el análisis de impacto presupuestario para la incorporación de la vacuna recombinante contra HZ en caso de que fuera indicada y cubierta para todos los adultos mayores de 50 años de la provincia. Este escenario es extremadamente ambicioso por las dimensiones de la población considerada, y prácticamente ningún sistema de salud en el mundo cubre esta vacuna para todos los mayores de 50 años. Por ejemplo, en Reino Unido la cobertura universal gratuita se reserva para adultos mayores de 65 años, o para mayores de 50 años con inmunocompromiso. Adicionalmente, este primer modelo incluye a todos los adultos mayores de 50 años independientemente de su estado de cobertura social. Por lo tanto, se trata de un escenario de máxima cobertura y gasto, por lo que se presentarán también escenarios más acotados donde la cobertura se limite a adultos de mayor edad o sin cobertura social.

Impacto presupuestario proyectado a cinco años

Tabla 6. Componentes del análisis de impacto presupuestario, vacuna recombinante contra HZ en adultos mayores de 50 años

Parámetro	Valor	Fuente
Población ≥ 50 años (Neuquén)	178.746	DGEyC Neuquén, proyección 2025
Crecimiento poblacional	3,3%	Aumento interanual 2024-2025 en la población mayor de 50 años proyectada por provincia
Incidencia anual de HZ	8 / 1000	Kawai et al. 2014, Bardach et al. 2021
Proporción de NPH	20%	Bardach et al. 2021
Eficacia vacunal contra HZ	91%	Estudios ZOE (Cunningham et al. 2016)
Eficacia vacunal contra NPH	92%	Estudios ZOE (Cunningham et al. 2016)
Costo directo de tratamiento por caso de HZ (ARS)	\$ 1.597.743,35	Rampakakis et al. 2017*
Costo indirecto de tratamiento por caso de HZ (ARS)	\$ 1.124.480,35	Rampakakis et al. 2017*
Costo directo de tratamiento por caso de NPH (ARS)	\$ 2.126.526,50	Rampakakis et al. 2017*
Costo indirecto de tratamiento por caso de NPH (ARS)	\$ 2.000.877,90	Rampakakis et al. 2017*
Costo de vacuna por dosis (ARS)	\$ 347.518,48	Precio de lista
Costo programático por vacuna (ARS)	\$ 4.807	Portnoy 2020
Inflación anual	27%	Supuesto de los autores, basado en fuentes periodísticas especializadas
Valor del dólar	\$ 1.435	Valor oficial a marzo de 2026
Cobertura de vacunación anual (años 1 a 5)	15%, 20%, 30%, 35%, 35%	Supuesto de los autores, basado en experiencia internacional (Reino Unido)
Pérdida de seguimiento	30%	Supuesto de los autores, basado en experiencia internacional (Reino Unido) y local

* Los costos de tratamiento se basan en el estudio de Rampakakis et al. 2017 para Argentina, ajustados por inflación estadounidense a 2025 (<https://www.usinflationcalculator.com/>) y convertidos a pesos argentinos al tipo de cambio oficial vendedor de \$1.435 ARS/USD. Incluyen costos directos e indirectos.

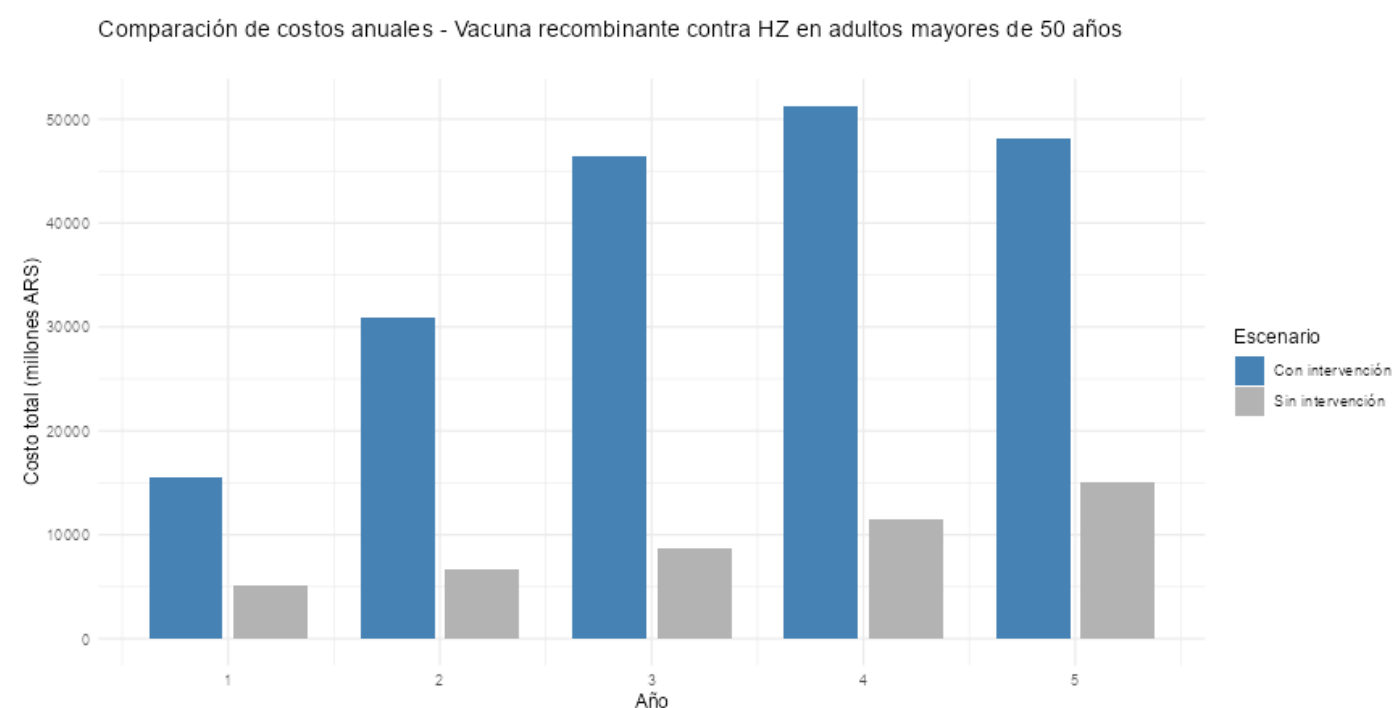
Nota sobre los costos de tratamiento: Los valores de Rampakakis et al. (2017) corresponden a la carga de enfermedad en Argentina para pacientes ≥50 años. Se han utilizado los valores para pacientes sin NPH (\$811 directos + \$571 indirectos, ajustados) y para pacientes con NPH (\$1.079 directos + \$1.016 indirectos, ajustados). Representan el costo promedio por episodio, incluyendo consultas, medicación, internaciones y pérdida de productividad.

Nota sobre el costo de vacunación: El costo por persona incluye el precio de lista de las dos dosis de Shingrix (\$347.518,48 cada una) y un costo programático estimado de \$4.800 ARS por persona (\$3,35 USD ajustados por inflación y convertidos), basado en la literatura internacional para costos de entrega de vacunas en países de ingresos medios altos (Portnoy et al., 2020). En el escenario optimista se asume una negociación que reduce el precio de compra en un 20%, y en el pesimista un aumento del 20% o un mayor costo programático.

Impacto estimado

El impacto presupuestario estimado quinquenal acumulado de cubrir la vacuna recombinante contra HZ en los pacientes mayores de 50 años de la provincia sería de AR\$ 145.213.248.879 (considerando una inflación interanual del 27%). La distribución del gasto anual estimado si se incorporase la vacuna y su comparación con el gasto en el tratamiento del HZ y sus complicaciones de sostenerse escenario actual se presentan en el próximo gráfico.

Gráfico 10. Comparación de costos de la estrategia de vacunación contra no vacunar: adultos mayores de 50 años



En este escenario, se evitarían 112 casos de HZ en el primer año, 267 en el segundo, 462 en el tercero, 632 en el cuarto, y 754 en el quinto, alcanzando entonces un total de 103.613 personas con esquema vacunal completo (un 61% de los adultos mayores de 50 años de la provincia).

Estimación de escenarios

Se propone un análisis de sensibilidad donde se evalúen otros dos escenarios, uno de mayor impacto económico de la implementación de la estrategia de inmunización, (llamado “escenario de máximo impacto”) y uno de menor impacto (denominado “escenario conservador”). Para ello, se introducen cambios en determinadas variables que afectan este desenlace: por ejemplo, si la incidencia de HZ y NPH fuese mayor a la prevista, el impacto económico sería más favorable a la vacunación (porque se evitarían más casos, produciendo mayor ahorro), en tanto que si más gente se vacunase, y/o si más vacunados no volviesen a por la segunda dosis, el impacto sería más desfavorable (porque el gasto en dosis es mayor, y además se asume que la protección no se produce si el esquema no se completa).

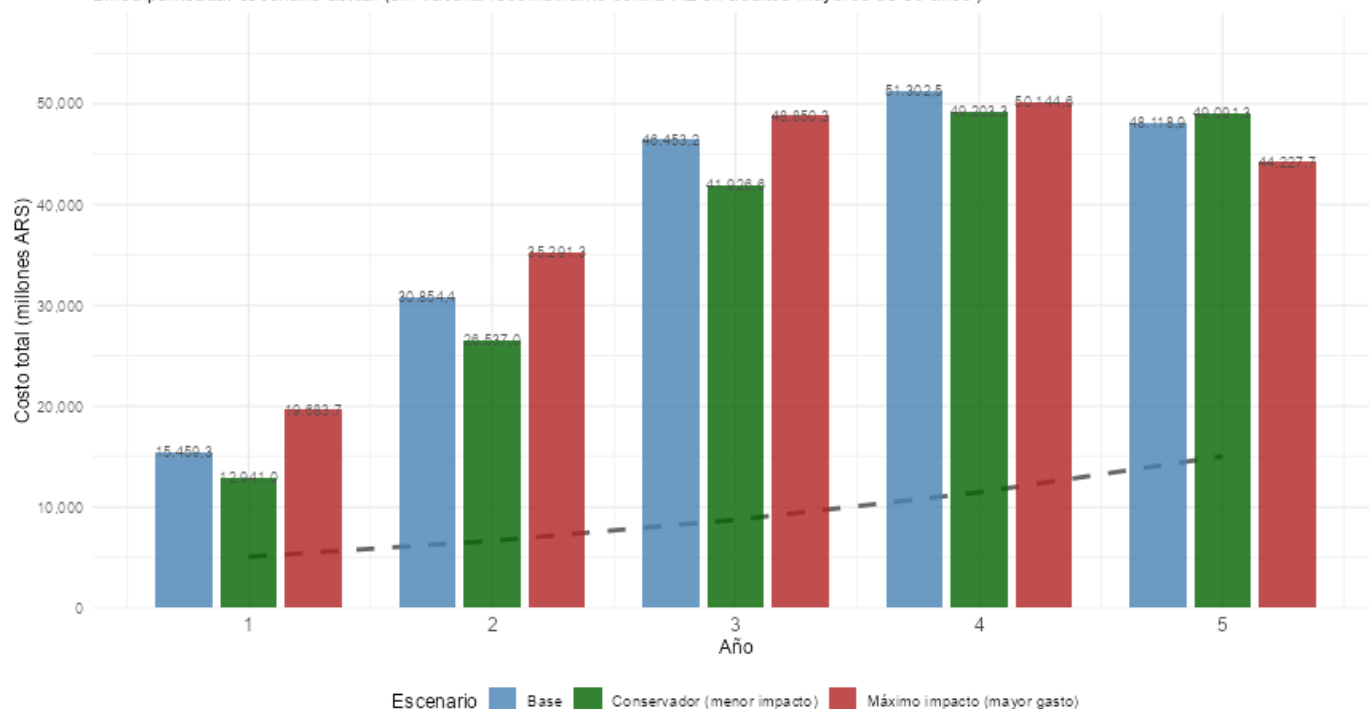
En la tabla 7 se presentan los parámetros de estos modelos, y en el gráfico 8 el impacto en cada caso.

Tabla 7. Componentes del análisis de impacto presupuestario, vacuna recombinante contra HZ en adultos mayores de 50 años

Parámetro	Escenario Base	Escenario Conservador (menor impacto)	Escenario de Máximo Impacto (mayor gasto)	Fuente
Población ≥ 50 años (Neuquén)	178.746	178.746	178.746	DGEyC Neuquén, proyección 2025
Crecimiento poblacional	3,3%	3,3%	3,3%	Aumento interanual 2024- 2025 en la población mayor de 50 años proyectada por provincia
Incidencia anual de HZ	8 / 1000	12 / 1000	5 / 1000	Kawai et al. 2014, Bardach et al. 2021
Proporción de NPH	20%	22%	16%	Bardach et al. 2021
Eficacia vacunal contra HZ	91%	95%	85%	Estudios ZOE (Cunningham et al. 2016)
Eficacia vacunal contra NPH	92%	95%	85%	Estudios ZOE (Cunningham et al. 2016)
Costo directo de tratamiento por caso de HZ (ARS)	\$ 1.597.743,35	\$ 1.917.292,02	\$ 1.278.194,68	Rampakakis et al. 2017*
Costo indirecto de tratamiento por caso de HZ (ARS)	\$ 1.124.480,35	\$ 1.349.376,42	\$ 899.584,28	Rampakakis et al. 2017*
Costo directo de tratamiento por caso de NPH (ARS)	\$ 2.126.526,50	\$ 2.551.831,80	\$ 1.701.221,20	Rampakakis et al. 2017*
Costo indirecto de tratamiento por caso de NPH (ARS)	\$ 2.000.877,90	\$ 2.401.053,48	\$ 1.600.702,32	Rampakakis et al. 2017*
Costo de vacuna por dosis (ARS)	\$ 347.518,48	\$ 278.014,78	\$ 417.022,18	Precio de lista
Costo programático por vacuna (ARS)	\$ 4.807	\$ 3.845,80	\$ 5.768,70	Portnoy 2020
Inflación anual	27%	27%	27%	Supuesto de los autores, basado en fuentes periodísticas especializadas
Valor del dólar	\$ 1.435	\$ 1.435	\$ 1.435	Valor oficial a marzo de 2026
Cobertura de vacunación anual (años 1 a 5)	15%, 20%, 30%, 35%, 35%	5%, 15%, 25%, 30%, 30%	15%, 25%, 35%, 40%, 40%	Supuesto de los autores, basado en experiencia internacional (Reino Unido)
Pérdida de seguimiento	30%	25%	45%	Supuesto de los autores, basado en experiencia internacional (Reino Unido) y local

Gráfico 11. Comparación de costos de la estrategia de vacunación contra HZ vs no vacunar en distintos escenarios - Adultos mayores de 50 años
Análisis del impacto presupuestario a 5 años - Vacuna recombinante contra HZ en adultos mayores de 50 años

Línea punteada: escenario actual (sin Vacuna recombinante contra HZ en adultos mayores de 50 años)



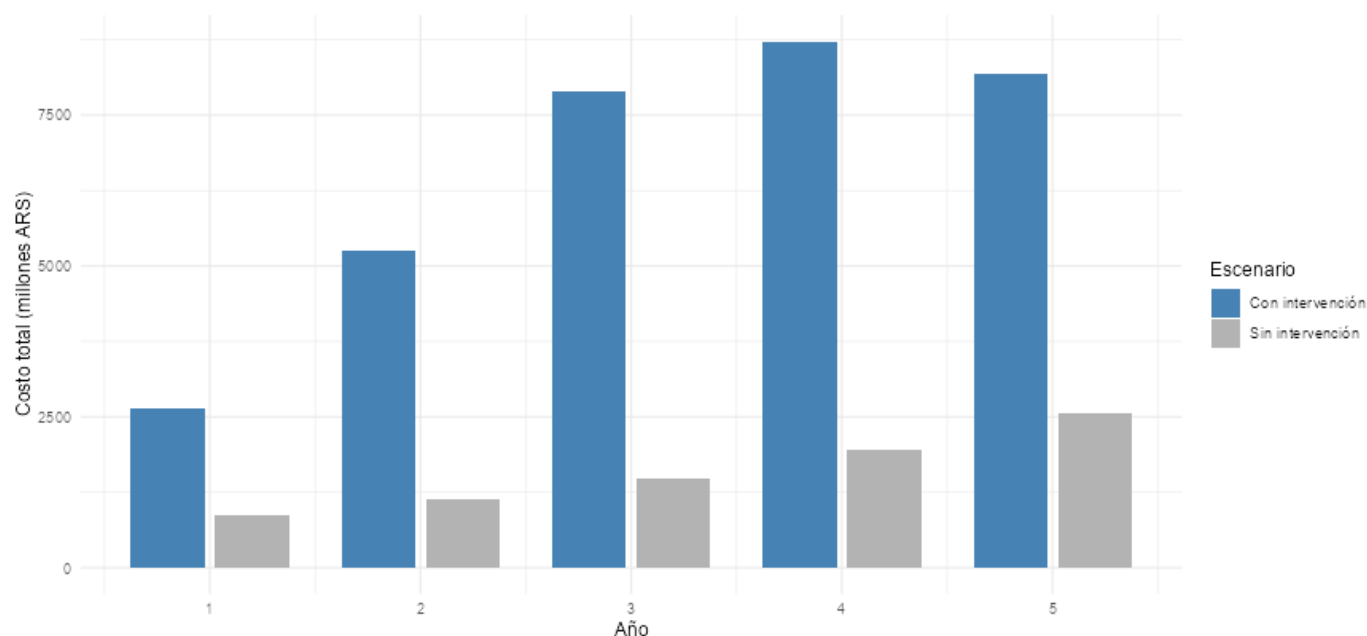
escenario	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Base	10382.6	24194.3	37715.7	39839.7	33080.8
Conservador	7864.3	19876.9	33189.1	37740.5	34053.2
Máximo impacto	14607.0	28631.2	40112.8	38681.8	29189.6

Como se mencionó, la cobertura a todos los adultos mayores de 50 años sería un escenario de máximo gasto que no refleja la práctica real de los países donde el Estado financia la vacuna recombinante contra HZ.

Si la misma se limitase a los adultos mayores de 50 años con cobertura exclusiva de salud pública, asumiendo que representan un 17% del total –según cifras de la encuesta permanente de hogares–, el impacto acumulado a cinco años sería de AR\$ 24.686.398.541

Gráfico 12. Comparación de costos de la estrategia de vacunación contra no vacunar: adultos mayores de 50 años con salud pública exclusiva

Comparación de costos anuales - Vacuna recombinante contra HZ en adultos ≥ 50 años salud pública exclusiva



Sin embargo, restringir la cobertura a pacientes sin obra social ni cobertura prepaga sería un enfoque de difícil implementación, por contrariar la tradición de cobertura universal de vacunas de nuestro país. Otra alternativa a explorar, es la cobertura a grupos de mayor edad. El grupo etario que constituyó la primera población objetivo de la intervención son los adultos mayores de 70 años, una población con mayor incidencia de HZ y complicaciones. En la tabla 8 se presentan los componentes del análisis de impacto en esta población.

Tabla 8. Componentes del análisis de impacto presupuestario, vacuna recombinante contra HZ en adultos mayores de 70 años

Parámetro	Valor	Fuente
Población ≥ 70 años (Neuquén)	42.625	DGEyC Neuquén, proyección 2025
Crecimiento poblacional	3,30%	Aumento interanual 2024-2025 en la población mayor de 50 años proyectada por provincia
Incidencia anual de HZ	11 / 1000	Kawai et al. 2014, Bardach et al. 2021
Proporción de NPH	25%	Bardach et al. 2021
Eficacia vacunal contra HZ	89%	Estudios ZOE (Cunningham et al. 2016)
Eficacia vacunal contra NPH	89%	Estudios ZOE (Cunningham et al. 2016)
Costo directo de tratamiento por caso de HZ (ARS)	\$ 1.597.743,35	Rampakakis et al. 2017*
Costo indirecto de tratamiento por caso de HZ (ARS)	\$ 1.124.480,35	Rampakakis et al. 2017*
Costo directo de tratamiento por caso de NPH (ARS)	\$ 2.126.526,50	Rampakakis et al. 2017*
Costo indirecto de tratamiento por caso de NPH (ARS)	\$ 2.000.877,90	Rampakakis et al. 2017*
Costo de vacuna por dosis (ARS)	\$ 347.518	Precio de lista
Costo programático por vacuna (ARS)	\$ 4.807	Portnoy 2020
Inflación anual	27%	Supuesto de los autores, basado en fuentes periódicas especializadas
Valor del dólar	\$ 1.435	Valor oficial a marzo de 2026
Cobertura de vacunación anual (años 1 a 5)	15%, 20%, 30%, 35%, 35%	Supuesto de los autores, basado en experiencia internacional (Reino Unido)
Pérdida de seguimiento	30%	Supuesto de los autores, basado en experiencia internacional (Reino Unido) y local

* Los costos de tratamiento se basan en el estudio de Rampakakis et al. 2017 para Argentina, ajustados por inflación estadounidense a 2025 (<https://www.usinflationcalculator.com/>) y convertidos a pesos argentinos al tipo de cambio oficial vendedor de \$1.435 ARS/USD. Incluyen costos directos e indirectos.

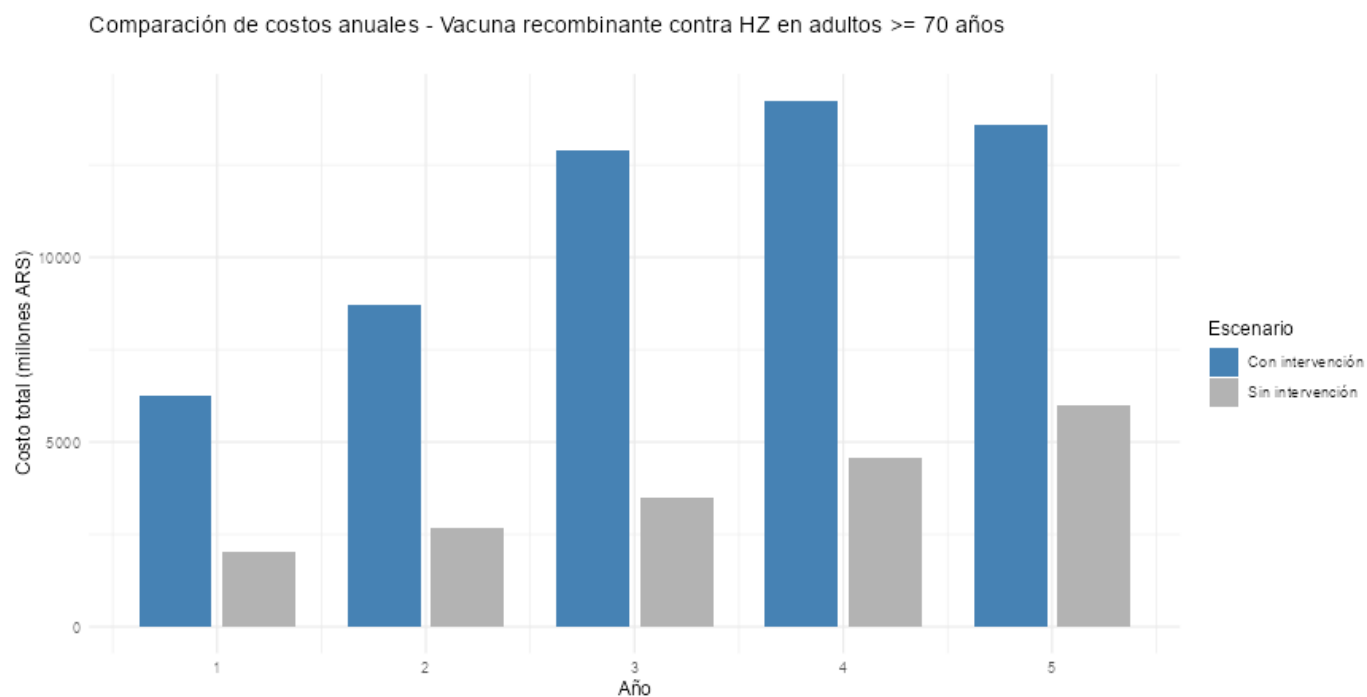
Nota sobre los costos de tratamiento: Los valores de Rampakakis et al. (2017) corresponden a la carga de enfermedad en Argentina para pacientes ≥50 años. Se han utilizado los valores para pacientes sin NPH (\$811 directos + \$571 indirectos, ajustados) y para pacientes con NPH (\$1.079 directos + \$1.016 indirectos, ajustados). Representan el costo promedio por episodio, incluyendo consultas, medicación, internaciones y pérdida de productividad.

Nota sobre el costo de vacunación: El costo por persona incluye el precio de lista de las dos dosis de Shingrix (\$347.518,48 cada una) y un costo programático estimado de \$4.800 ARS por persona (\$3,35 USD ajustados por inflación y convertidos), basado en la literatura

internacional para costos de entrega de vacunas en países de ingresos medios altos (Portnoy et al., 2020). En el escenario optimista se asume una negociación que reduce el precio de compra en un 20%, y en el pesimista un aumento del 20% o un mayor costo programático.

Si se decidiese cubrir a esta población, el impacto acumulado a cinco años sería de AR\$ 36.930.527.158

Gráfico 13. Comparación de costos de la estrategia de vacunación contra no vacunar: adultos mayores de 70 años



Vacunas contra HZ para pacientes trasplantados de médula ósea

El día 3 de marzo de 2026 se realizó una consulta al módulo CRESI de la plataforma SINTRA de INCUCAI para conocer la cantidad de pacientes adultos oriundos de Neuquén que recibían trasplante de médula ósea (MO) cada año (INCUCAI, s.d.). Hubo 11 trasplantes autólogos en 2025 (de 18 totales), 20 autólogos (de 26 totales) en 2024, 17 (de 28) en 2023, 28 (de 33) en 2022, y 17 (de 22) en 2021, con un promedio de 18,6 trasplantes autólogos anuales (y 25,4 totales) en el quinquenio. La financiación de los tratamientos en ese período fue en un 19% a cargo del subsector público, un 62% a cargo de la seguridad social (sólo el ISSN financió el 35% del total), y el 19% restante a cargo del subsector privado. Estas proporciones fueron independientes del tipo de trasplante.

No sólo la población de adultos trasplantados de MO es bastante reducida, sino que el número necesario de pacientes a vacunar para prevenir un caso de HZ e incluso uno de NPH es relativamente bajo: 16 en el primer caso y 115 en el segundo. Estos elementos vuelven plausible la posibilidad de cubrir la vacuna en pacientes que reciben esta terapéutica.

Para el cálculo del impacto presupuestario debe tenerse en cuenta que los adultos trasplantados de MO constituyen una cohorte dinámica (año tras año se añade una cantidad más o menos fija de casos, y los pacientes ya trasplantados de MO no dejan de serlo), de modo que la calculadora confeccionada para poblaciones con crecimiento vegetativo no pudo utilizarse para esta estimación y se adaptó la metodología ad hoc.

Impacto presupuestario proyectado a cinco años

En la tabla 9 se muestran los componentes del análisis básico y del de sensibilidad, similar al realizado para adultos mayores en el apartado anterior.

Tabla 9. Componentes del análisis de impacto presupuestario, vacuna recombinante contra HZ en adultos trasplantados autólogos de médula ósea

Parámetro	Escenario Base	Escenario Conservador (menor impacto)	Escenario de Máximo Impacto (mayor gasto)	Fuente
Trasplantados de MO (autólogos, Neuquén)	19	15	25	SINTRA (INCUCAI)
Incidencia anual de HZ	94 / 1000	120 / 1000	60 / 1000	Bastidas et al., 2019
Proporción de NPH	5%	8%	3%	Bastidas et al., 2019
Eficacia vacunal contra HZ	68%	78%	58%	Bastidas et al., 2019
Eficacia vacunal contra NPH	90%	95%	70%	Bastidas et al., 2019
Costo directo de tratamiento por caso de HZ (ARS)	\$ 1.597.743,35	\$ 1.917.292,02	\$ 1.278.194,68	Rampakakis et al. 2017*
Costo indirecto de tratamiento por caso de HZ (ARS)	\$ 1.124.480,35	\$ 1.349.376,42	\$ 899.584,28	Rampakakis et al. 2017*
Costo directo de tratamiento por caso de NPH (ARS)	\$ 2.126.526,50	\$ 2.551.831,80	\$ 1.701.221,20	Rampakakis et al. 2017*
Costo indirecto de tratamiento por caso de NPH (ARS)	\$ 2.000.877,90	\$ 2.401.053,48	\$ 1.600.702,32	Rampakakis et al. 2017*
Costo de vacuna por dosis (ARS)	\$ 347.518,48	\$ 278.014,78	\$ 417.022,18	Precio de lista
Costo programático por vacuna (ARS)	\$ 4.807	\$ 3.846	\$ 5.769	Portnoy 2020
Inflación anual	27%	27%	27%	Supuesto de los autores, basado en fuentes periodísticas especializadas
Valor del dólar	\$ 1.435	\$ 1.435	\$ 1.435	Valor oficial a marzo de 2026
Cobertura de vacunación anual (años 1 a 5)	70%, 70%, 80%, 90%, 90%	50%, 50%, 60%, 70%, 70%	80%, 80%, 90%, 95%, 95%	Supuesto de los autores
Pérdida de seguimiento	20%	25%	45%	Supuesto de los autores, basado en experiencia internacional (Reino Unido) y local

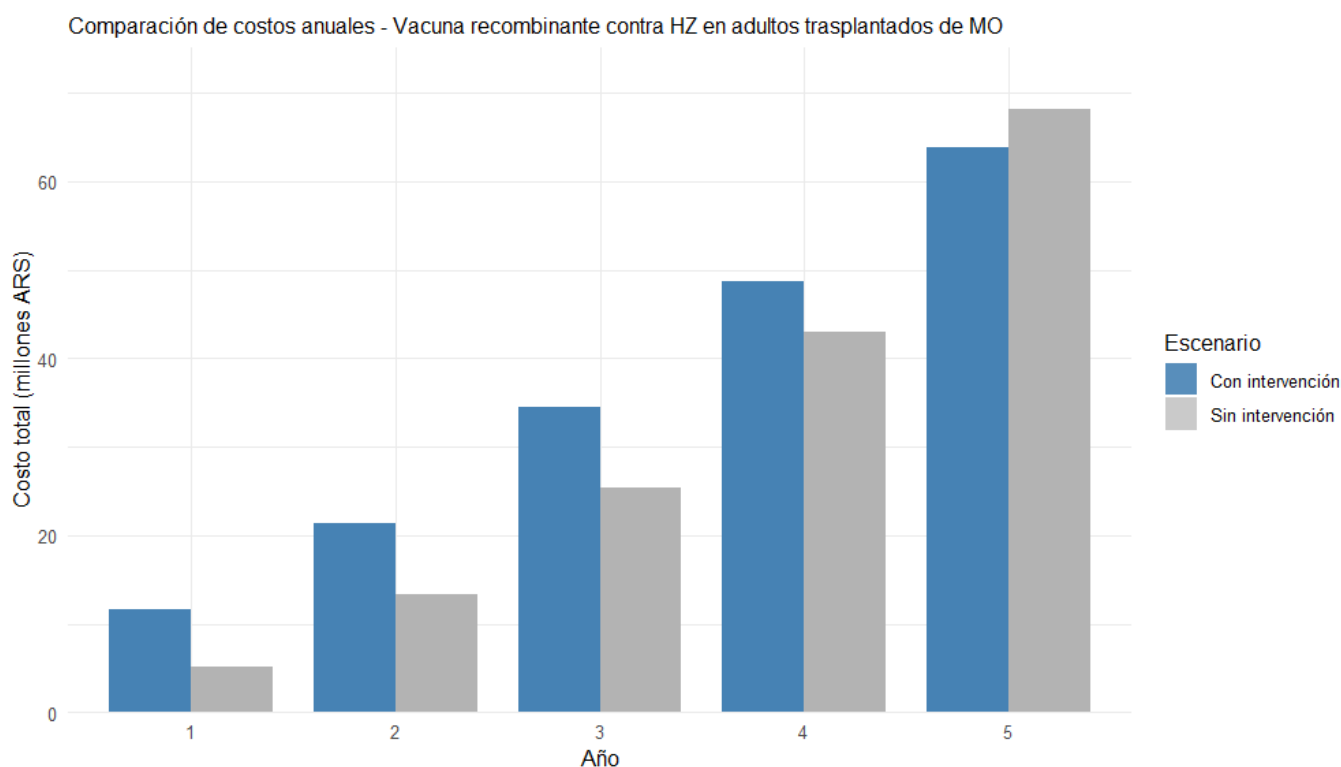
* Los costos de tratamiento se basan en el estudio de Rampakakis et al. (2017) para Argentina, ajustados por inflación estadounidense a 2025 (<https://www.usinflationcalculator.com/>) y convertidos a pesos argentinos al tipo de cambio oficial vendedor de \$1.435 ARS/USD. Incluyen costos directos e indirectos.

Nota sobre los costos de tratamiento: Los valores de Rampakakis et al. (2017) corresponden a la carga de enfermedad en Argentina para pacientes ≥ 50 años. Se han utilizado los valores para pacientes sin NPH (\$811 directos + \$571 indirectos, ajustados) y para pacientes con NPH (\$1.079 directos + \$1.016 indirectos, ajustados). Representan el costo promedio por episodio, incluyendo consultas, medicación, internaciones y pérdida de productividad.

Nota sobre el costo de vacunación: El costo por persona incluye el precio de lista de las dos dosis de Shingrix (\$347.518,48 cada una) y un costo programático estimado de \$4.800 ARS por persona (\$3,35 USD ajustados por inflación y convertidos), basado en la literatura internacional para costos de entrega de vacunas en países de ingresos medios altos (Portnoy et al., 2020). En el escenario optimista se asume una negociación que reduce el precio de compra en un 20%, y en el pesimista un aumento del 20% o un mayor costo programático.

Impacto estimado

Gráfico 14. Comparación de costos de la estrategia de vacunación contra no vacunar: adultos trasplantados autólogos de médula ósea

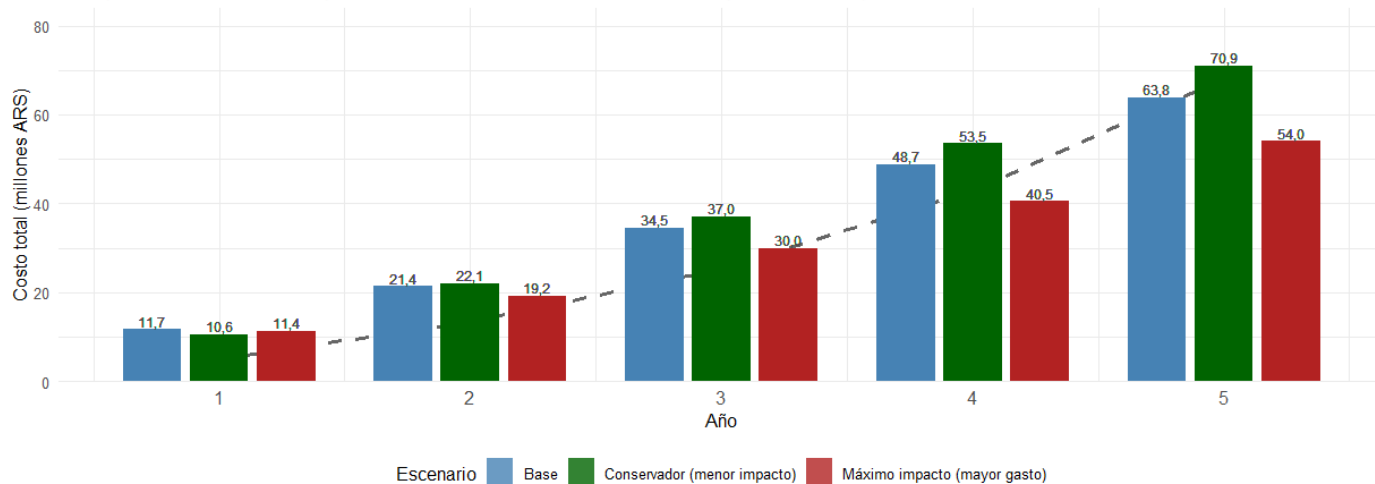


En esta estimación, la vacuna evitaría 1 caso de HZ al segundo año, 2 al tercero, 3 al cuarto y 4 al quinto año, al cabo del cual habrían completado esquema 60 individuos.

Estimación de escenarios

Gráfico 15. Comparación de costos de la estrategia de vacunación contra HZ vs no vacunar en distintos escenarios - Adultos trasplantados autólogos de médula ósea**Análisis del impacto presupuestario a 5 años - Vacuna recombinante contra HZ en adultos trasplantados de MO**

Línea punteada: escenario actual (sin Vacuna recombinante contra HZ en adultos trasplantados de MO)



Escenario	1	2	3	4	5
Base	6,4	8,1	9,1	5,8	-4,5
Conservador	2,3	0,8	-3,4	-14,9	-37,7
Máximo impacto	8,8	12,6	17,5	19,2	20,3

Nota: La línea punteada representa únicamente los costos sin vacuna del escenario base. Las barras de cada escenario tienen su propia epidemiología subyacente (incidencia, proporción de NPH, eficacia vacunal), por lo que el impacto neto de cada uno debe calcularse comparándolo con su propio contrafactual, no con la línea base. Los valores de impacto neto por escenario que se muestran en la tabla surgen de esta comparación y reflejan el impacto esperable.

Impacto en la equidad de las tecnologías

Para el presente análisis se hará referencia a dos dimensiones del análisis de equidad, generalmente referidas como horizontal y vertical. Mooney y Jan (1997) definen a la equidad horizontal como *el trato igualitario de los iguales*, y a la vertical como *el trato diferencial, pero equitativo, de los diferentes*. También señalan que el primer aspecto, es decir el de equidad horizontal, tradicionalmente fue el más atendido por los tomadores de decisiones en salud, y que esto entraña inconvenientes importantes a la hora de asignar racionalmente recursos escasos.

En el presente caso, debe considerarse que, si bien la vacuna no es cubierta por la salud pública ni otros financiadores, sí es indicada por sus médicos a pacientes de la provincia que deben adquirirla de manera particular. Desde una perspectiva de equidad horizontal esto representa un problema evidente, dado que no todos los pacientes candidatos a recibir la vacuna pueden hacerlo, por diferencias tanto en el acceso a la prescripción de la misma como en sus posibilidades de adquirirla. Definir la población objetivo en la provincia tendería a homogeneizar el criterio de prescripción y el proceso de captación de los pacientes candidatos; y financiarla desde la salud pública, a universalizar su cobertura para ellos. Así, hay aquí una oportunidad de *tratar igualitariamente a los iguales*, es decir, ofrecer el mismo acceso a todos los pacientes de la población objetivo de la vacuna.

El acrónimo PROGRESS se utiliza frecuentemente en el estudio del impacto en equidad de las tecnologías sanitarias, sobre todo en el nivel horizontal. Permite pesquisar potenciales inequidades en relación a diferentes factores de estratificación social (O'Neill et. al. 2014), a saber el lugar de residencia, la etnia, ocupación, género, religión, educación, estatus socioeconómico y capital social. En el caso de la vacunación contra HZ, es importante considerar que las poblaciones con acceso limitado al sistema de salud (personas residentes en áreas pobres o periféricas de la región metropolitana, pertenecientes a pueblos indígenas, o con bajo nivel educativo) podrían quedar por fuera de un programa de vacunación que no considerase estrategias específicas para su captación, lo que podría acentuar la inequidad en lugar de mitigarla. Incorporar la vacunación podría beneficiar especialmente a las mujeres, porque tienen una incidencia de HZ ligeramente mayor, pero sobre todo porque el rol de cuidado de los pacientes enfermos recae con mayor frecuencia sobre ellas, de modo que la prevención de casos podría contribuir a reducir dicha carga.

El nivel vertical, implica considerar el impacto que cubrir esta vacuna para los pacientes de la población objetivo tendría en los que no pertenecen a ella. Este aspecto se vincula a la noción de *costo de oportunidad*, que implica la ponderación de resultados de escenarios contrafácticos donde una cantidad dada de recursos económicos, logísticos y humanos, fuese destinada a diferentes fines. En nuestro análisis de impacto presupuestario, estimamos que cubrir esta vacuna para los adultos mayores de 50 años de la provincia tendría un costo aproximado de 10.382 millones de pesos en el primer año y 24.194 en el segundo (con una adopción baja, del 15% y 20% en cada año); en el de los mayores de 70 años, de 3.667 millones en el primer año y 5.175 en el segundo; y en el de los trasplantados de MO, de 6,4 y 8,1 millones. Referentes de la dirección de abastecimiento informaron que la última licitación general de medicamentos, que incluye la compra de unos 350 fármacos de uso frecuente (excluyendo oncológicos y parenterales) destinados a cubrir las necesidades de todo el subsector público provincial por al menos cinco meses, y que representa uno de los principales gastos en bienes de los que tiene el ministerio, tuvo un costo aproximado de ARS 13.000 millones. La incorporación de Shingrix para todos los adultos mayores de 50 años podría entonces tener un

impacto muy significativo y desviar fondos que serían útiles para tratamientos de probado impacto sobre la morbilidad de toda la población.

Discusión

Síntesis de los hallazgos

El presente informe de evaluación de tecnología sanitaria confirma que la vacuna recombinante adyuvada contra herpes zóster (Shingrix®) posee una eficacia relativa muy elevada (~90%) en adultos inmunocompetentes mayores de 50 años para prevenir tanto el HZ como la NPH. No obstante, el número necesario a tratar (NNT) para evitar un episodio de HZ es de 33, y para evitar una NPH asciende a 335 en un seguimiento de 3,8 años, lo que refleja un beneficio absoluto modesto en poblaciones con riesgo basal bajo. En contraste, en pacientes que han recibido un trasplante autólogo de médula ósea –una población con incidencia anual de HZ superior a 90 por 1.000 personas-año– el NNT es de 16 para HZ y 115 para NPH en un seguimiento de 21 meses, lo que constituye un beneficio absoluto sustancialmente más relevante.

Limitaciones críticas de la evidencia en otras poblaciones

Es necesario enfatizar que la evidencia clínica de eficacia es limitada o inexistente para la mayoría de los grupos inmunocomprometidos que podrían ser candidatos a la vacuna:

- Trasplante de órgano sólido (riñón, hígado, etc.): los únicos ensayos publicados evaluaron exclusivamente inmunogenicidad (respuesta de anticuerpos y linfocitos T CD4+), no desenlaces clínicos como incidencia de HZ o NPH. No existe un umbral validado de protección, y la correlación entre respuesta inmune medida en laboratorio y eficacia clínica real es incierta. Por lo tanto, no se puede afirmar que la vacuna sea clínicamente eficaz en esta población.
- Neoplasias hematológicas activas (leucemias, linfomas, mieloma no trasplantado): una revisión Cochrane actualizada (2025) encontró una eficacia estadísticamente no significativa (RR 0,40; IC 95% 0,07–2,23) y evidencia de muy baja calidad. Tampoco hay datos sobre NPH.
- VIH/SIDA, diabetes, enfermedades autoinmunes en tratamiento biológico: ausencia de ensayos clínicos con desenlaces duros. Los estudios publicados son de inmunogenicidad o post-hoc de subgrupos con bajo poder estadístico.
- Pacientes en diálisis por enfermedad renal crónica: la evidencia proviene de metaanálisis con alta heterogeneidad que mezclan vacunas de distinta tecnología (incluyendo Zostavax), sin poder aislar el efecto de Shingrix.

Por lo tanto, cualquier recomendación que extendiera la vacuna a estos grupos se basaría en una extrapolación no validada y podría generar gastos sin beneficio demostrable.

Seguridad y tolerabilidad

Shingrix presenta una reactogenicidad importante (78% dolor local, 6,4% severo, 44% mialgia), lo cual tiene implicancias prácticas: puede reducir la adherencia a la segunda dosis (se ha documentado hasta 60% de pérdida de seguimiento en programas universales). En la provincia, la pérdida observada fue del 26% en un contexto de pacientes altamente motivados (compra privada). En un programa de cobertura pública con población general, la adherencia podría ser aún menor, disminuyendo la efectividad real.

Los eventos adversos graves son raros pero existen: síndrome de Guillain-Barré (3-6 por millón de dosis), señales de artritis reumatoide, urticaria crónica, y casos aislados de necrosis retiniana, queratitis y otras complicaciones oftálmicas. Si bien la relación beneficio-riesgo sigue siendo favorable en poblaciones con alto riesgo de HZ, en poblaciones de bajo riesgo (adultos sanos >50 años) el balance se vuelve más estrecho.

Análisis de impacto presupuestario y sostenibilidad

El cálculo realizado muestra que vacunar a todos los adultos ≥ 50 años de Neuquén insumiría más de 145.000 millones de pesos en cinco años, con un costo de oportunidad inaceptable, y que aún limitando la cobertura a adultos ≥ 70 años, el gasto superaría los 36.900 millones de pesos. El costo de cubrir a los pacientes trasplantados de médula ósea sería miles de veces menor y en la mayoría de los escenarios proyectados la política produciría ahorro neto al cabo de pocos años (por la cantidad de casos de HZ evitados). Debe considerarse también que, una vez implementada una política de cobertura universal, si los resultados no fuesen los esperados o el impacto presupuestario la tornase insostenible, el costo político de su retiro podría ser muy alto, lo que abona la idea de comenzar con grupos pequeños con alto beneficio absoluto demostrado.

Consideraciones de equidad

Desde una perspectiva de equidad horizontal, es inaceptable que hoy sólo accedan a la vacuna los pacientes que obtienen una prescripción médica para la misma y además pueden pagarla. Sin embargo, en términos de equidad vertical, la cobertura a grupos poblacionales masivos (como todos los adultos mayores de la provincia) podría desviar recursos necesarios para garantizar el acceso a toda la población a tecnologías con un impacto mucho más tangible sobre la morbilidad y mortalidad (ver apartado de costo de oportunidad en evaluación de impacto económico).

Así, para abordar la inequidad sin sacrificar otras intervenciones más prioritarias, la estrategia recomendada es focalizar el gasto público en aquellos pacientes donde el beneficio absoluto es máximo (trasplantados autólogos de MO) y, eventualmente, negociar precios reducidos para ampliar progresivamente la indicación hacia otros grupos.

Fortalezas y limitaciones de esta evaluación

Fortalezas: búsqueda bibliográfica sistemática, análisis de impacto presupuestario con múltiples escenarios, incorporación de datos epidemiológicos locales (registros del sistema Andes e intranet de HPN), discusión explícita de equidad y costo de oportunidad, discusión con actores claves incluyendo a representantes de pacientes y especialistas.

Limitaciones: incertidumbre en la incidencia real de HZ y NPH en la provincia (posible subregistro de casos que se atienden en PAMI o en el sector privado), costos de tratamiento basados en datos de 2017 (ajustados por inflación pero sin validación local reciente), supuestos de cobertura vacunal basados en experiencia internacional, y no en datos locales de adherencia para esta vacuna, y ausencia de análisis de costo-efectividad (ICER) formal, que excede los objetivos de este informe.

Declaración final

La vacuna recombinante adyuvada contra el HZ (Shingrix®, GSK) es una intervención eficaz y con un perfil de seguridad aceptable en poblaciones seleccionadas de alto riesgo. A diferencia de plataformas anteriores, es empleable en pacientes inmunocomprometidos, lo que representa un notable avance en la inmunización contra HZ. Sin embargo, la decisión de incorporarla al financiamiento público no puede ser universal, sino que debe basarse en la mejor evidencia disponible sobre desenlaces clínicos, en el beneficio absoluto (número necesario a tratar, NNT) y en un uso racional de los recursos sanitarios escasos, respetando los principios de equidad horizontal y vertical.

Recomendaciones a favor

Prevención del HZ y la NPH en pacientes trasplantados de MO

Se recomienda la provisión universal con financiamiento público de la vacuna recombinante contra herpes zóster exclusivamente para pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea (TAMO), según los siguientes criterios:

- Edad ≥ 18 años.
- Inicio del esquema al menos dos meses después del trasplante.
- Mientras persista la condición de inmunocompromiso asociada al TAMO.
- Sin fijar un intervalo máximo entre dosis.
- Bajo monitoreo activo por parte de las entidades coordinadoras de inmunizaciones y de trasplante, con registro sistemático de:
 - cobertura de primera y segunda dosis,
 - incidencia de herpes zóster y neuralgia postherpética postvacunación,
 - eventos adversos graves,
 - pérdida de seguimiento (incompletitud del esquema) e
 - impacto presupuestario real.

En esta población, la evidencia clínica de mayor calidad (ensayo clínico aleatorizado; Bastidas et al., 2019) demuestra una eficacia del 68% para prevenir HZ (NNT = 16) y del 90% para prevenir NPH (NNT = 115). Nuestro análisis de impacto presupuestario estimó un costo agregado anual estimado de 6-8 millones de pesos argentinos en la provincia del Neuquén (promedio de 19 nuevos casos anuales), lo que resulta asumible dentro del presupuesto sanitario y no genera un costo de oportunidad inaceptable, proyectándose incluso un ahorro neto en cinco años en la mayoría de los escenarios por el ahorro en tratamientos de casos de HZ y NPH en estos pacientes.

Reducción de la variabilidad en la práctica clínica

Se recomienda definir las poblaciones objetivo de esta vacuna y de otras no calendarizadas (ej. VPH en mujeres adultas), y adoptar medidas tendientes a homogeneizar su prescripción tanto en el subsector público como privado, reduciendo la variabilidad injustificada detectada en la elaboración de este informe mediante diálogo con actores clave.

Toma de decisiones informada y compartida

Se recomienda disponibilizar materiales informativos imparciales y sencillos destinados a pacientes, que incluyan pictogramas que reflejen los números necesarios a vacunar para beneficiar (NNT) y para dañar, tanto para esta vacuna como para, si las hubiere, otras vacunas del adulto que no sean universales ni gratuitas, y cuyo potencial beneficio sea estrictamente individual (sin inmunidad colectiva).

Recomendaciones en contra

No se recomienda la incorporación de esta vacuna al financiamiento público para ninguna otra población, en las condiciones actuales de precio y evidencia:

- En adultos mayores de 50 o 70 años sin inmunocompromiso, a pesar de una eficacia relativa elevada (~90%), el beneficio absoluto es modesto (NNT para NPH = 335, tras seguimiento de 3,2 años) y el impacto presupuestario de una cobertura universal resulta insostenible (más de 145.000 millones de pesos a 5 años para ≥ 50 años; más de 36.900 millones para ≥ 70 años). Esto implicaría un costo de oportunidad inaceptablemente alto, desviando fondos necesarios para intervenciones de mayor impacto en morbilidad poblacional.
- En pacientes trasplantados de órgano sólido (riñón, hígado, etc.): los únicos ensayos publicados evaluaron exclusivamente inmunogenicidad (respuesta de anticuerpos y linfocitos T CD4+), no desenlaces clínicos como incidencia de HZ o NPH. No existe un umbral validado de protección, por lo que no puede afirmarse eficacia clínica.
- En pacientes con neoplasias hematológicas activas (no trasplantados): la revisión Cochrane más actualizada (2025) no encontró eficacia estadísticamente significativa (RR 0,40; IC 95% 0,07-2,23) y la certeza de la evidencia es baja.
- En pacientes con neoplasias sólidas, VIH/SIDA, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes en tratamiento biológico, enfermedad renal crónica en diálisis: ausencia total de ensayos clínicos con desenlaces duros; la evidencia disponible se limita a estudios de inmunogenicidad o análisis post-hoc de subgrupos, sin poder demostrar reducción de la carga clínica de enfermedad.

Estas recomendaciones deben revisarse en los siguientes escenarios:

- Publicación de nuevos ensayos clínicos aleatorizados con desenlaces clínicos primarios (incidencia de HZ o NPH) en alguna de las poblaciones actualmente excluidas
- Negociación de un precio de adquisición sustancialmente reducido respecto del precio de lista actual, lo que podría hacer costo-efectiva la vacunación por ejemplo en mayores de 70 años.
- Disponibilidad de financiamiento específico (no proveniente del presupuesto general de medicamentos esenciales) que permita ampliar la indicación sin generar desplazamiento de otras prioridades.

Referencias

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT). (2024). *Disposición 1508/24*.

https://boletin.anmat.gob.ar/febrero_2024/Dispo_1508-24.pdf

Advisory Committee on Immunization Practices. (2022, Enero 21). Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71(3), 80-84.

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7103a2>

Alexander, K. E., Tong, P. L., Macartney, K., Beresford, R., Sheppeard, V., & Gupta, M. (2018, Junio 22). Live zoster vaccination in an immunocompromised patient leading to death secondary to disseminated varicella zoster virus infection. *Vaccine*, 36(27), 3890-3893.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.078>

Ali, A., Kirschenbaum, M. D., Sharma, S., & Wandel, T. L. (2021). ACUTE RETINAL NECROSIS AND CONTRALATERAL CUTANEOUS ERUPTION AFTER THE SHINGLES VACCINE. *RETINAL CASES & BRIEF REPORTS*, 15(1), 43-44. <https://doi.org/10.1097/icb.0000000000000729>

Alotaibi, M. K. (2024, Diciembre). Acute psoriasis exacerbation by recombinant zoster vaccine: a case report. *Acta Dermatovenereologica*, 33, 205-206. 0.15570/actaapa.2024.20

American College of Rheumatology. (2023, Enero 4). 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care & Research*, 75(3), 449–464. <https://doi.org/10.1002/acr.25045>

ANMAT. (2013). *DISPOSICIÓN N° 1850*. Retrieved 2025, from

https://boletin.anmat.gob.ar/marzo_2013/Dispo_1850-13.pdf

ANMAT. (2019, Agosto 22). *Disposición 6781/2019*. Argentina.gob.ar. Retrieved Diciembre 12, 2025, from <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-6781-2019-327229>

ANMAT. (2023). *DISPOSICIÓN N° 8374*.

https://boletin.anmat.gob.ar/octubre_2023/Dispo_8374-23.pdf

ANMAT. (2023). *DISPOSICIÓN N° 1651/23*. Retrieved 2025, from

https://boletin.anmat.gob.ar/febrero_2023/Dispo_1651-23.pdf

ANMAT. (2023). *DISPOSICIÓN N° 5484/23*.

https://boletin.anmat.gob.ar/febrero_2023/Dispo_1651-23.pdf

Arévalo-Cañas, C., Arévalo-Serrano, J., & Álvarez de Mon-Soto, M. (2025, Junio 11). First case of lupus induced by the Shingrix vaccine: a case report and literature review. *Clinical Rheumatology*, 44, 3119–3125. <https://doi.org/10.1007/s10067-025-07529-2>

Arroyo, J. C. (2012). Unsettled Issues of Zostavax Vaccine. *Clinical Infectious Diseases*, 55(6), 889–890. <https://doi.org/10.1093/cid/cis546>

Asada, S., Odera, H., Morishita, K., & Mori, S. (2025, Mayo 04). Myasthenia Gravis Presenting With Vocal Cord Paralysis As the Initial Symptom Occurring One Week Following Herpes Zoster Vaccination: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*, 17(5), e83454. <https://doi.org/10.7759/cureus.83454>

Bardach, A. E., Palermo, C., Alconada, T., Sandoval, M., Balan, D. J., Nieto Guevara, J., Gómez, J., & Ciapponi, A. (2021, 8 12). Herpes zoster epidemiology in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 16(8), e0255877. [0.1371/journal.pone.0255877](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255877).

Bastidas, A., de la Serna, J., El Idrissi, M., Oostvogels, L., Quittet, P., López-Jiménez, J., Vural, F., Pohlreich, D., Zuckerman, T., Issa, N. C., Gaidano, G., Lee, J.-J., Abhyankar, S., Solano, C., Perez de Oteyza, J., Satlin, M. J., Schwartz, S., Campins, M., Rocci, A., ... Sullivan, K. M. (2019, Julio 09). Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 322(2), 123-133. [doi:10.1001/jama.2019.9053](https://doi.org/10.1001/jama.2019.9053)

Baxter, R., Lewis, N., Bohrer, P., Harrington, T., Aukes, L., & Klein, N. P. (2016, Marzo 29). Sudden-Onset Sensorineural Hearing Loss after Immunization: A Case-Centered Analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 155(1), 81–86. <https://doi.org/10.1177/0194599816639043>

Bell, H., Kamal, N., & Wong, U. (2020, Noviembre 03). Blistering autoimmune skin reaction following SHINGRIX vaccination in an ulcerative colitis patient: Case report and literature review. *Vaccine*, 38(47), 7455-7457. [10.1016/j.vaccine.2020.09.073](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.073).

Bengolea, A., Chamorro, F., Ramos, J. T., Rada, G., Catalano, H. N., & Izcovich, A. (2024).

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE RECOMBINANT HERPES ZOSTER VACCINE
INDIFFERENT POPULATION GROUPS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.
MEDICINA (Buenos Aires), 84, 959-970.

<https://www.medicinabuenosaires.com/PMID/39399936.pdf>

Berkowitz, E. M., Moyle, G., Stellbrink, H.-J., Schürmann, D., Kegg, S., Stoll, M., El Idrissi, M.,
Oostvogels, L., Heineman, T. C., Brockmeyer, N., deJesus, E., Esser, S., Hawkins, T., Lalezari,
J., Orkin, C., & Schneider, S. (2014, Noviembre 03). Safety and Immunogenicity of an
Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Candidate Vaccine in HIV-Infected Adults: A Phase 1/2a
Randomized, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Infectious Diseases*, 211(8),
1279–1287. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu606>

Bhalla, P., Forrest, G. N., Gershon, M., Zhou, Y., Chen, J., LaRussa, P., Steinberg, S., & Gershon, A.
A. (2015, Julio 1). Disseminated, Persistent, and Fatal Infection Due to the Vaccine Strain of
Varicella-Zoster Virus in an Adult Following Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious
Diseases*, 60(7), 1068–1074. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu970>

Brosa, M., Gisbert, R., Rodriguez, J., & Soto, J. (2005, Marzo 07). Principios, métodos y aplicaciones
del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *PharmacoEconomics Spanish
Research Articles*, 2, 65–78. <https://doi.org/10.1007/BF03320900>

Callegaro, A., Burny, W., Hervé, C., Kim, J. H., Levin, M. J., Zahaf, T., Cunningham, A. L., &
Didierlaurent, A. M. (2022, Diciembre 01). Association Between Immunogenicity and
Reactogenicity: A Post Hoc Analysis of 2 Phase 3 Studies With the Adjuvanted Recombinant
Zoster Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*, 226(11), 943–1948.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiab536>

Chacón, G. R., & Sinha, A. A. (2011, Noviembre). Bullous pemphigoid after herpes zoster vaccine
administration: association or coincidence? *Journal of Drugs in Dermatology*, 10(11),
1328-1330.
<https://jddonline.com/articles/bullous-pemphigoid-after-herpes-zoster-vaccine-administration-a-ssociation-or-coincidence-S1545961611P1328>

- Charkoudian, L. D., Kaiser, G. M., Steinmetz, R. L., & Srivastava, S. K. (2011, Noviembre). Acute Retinal Necrosis After Herpes Zoster Vaccination. *JAMA Ophthalmology*, 129(11), 1495-1497. 10.1001/archophthalmol.2011.320
- Chen, R. I., Deaner, J. D., Srivastava, S. K., & Lowder, C. Y. (2020, Diciembre). Acute retinal necrosis following recombinant subunit varicella-zoster virus vaccine. *American Journal of Ophthalmology: Case Reports*, 20. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100962>
- Cocores, A. N., Goadsby, P. J., & Monteith, T. S. (2023, Febrero). Post-vaccination headache reporting: Trends according to the Vaccine Adverse Events Reporting System. *Headache*, 63(2), 275-282. <https://doi.org/10.1111/head.14458>
- Costa, E., Buxton, J., Brown, J., Templeton, K. E., Breuer, J., & Johannessen, I. (2016, Mayo). Fatal disseminated varicella zoster infection following zoster vaccination in an immunocompromised patient. *BMJ Case Reports*. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-212688>
- Cunningham, A. L., Lal, H., Kovac, M., Chlibek, R., Hwang, S.-J., Díez-Domingo, J., Godeaux, O., Levin, M. J., McElhaney, J. E., Puig-Barberà, J., Abeele, C. V., Vesikari, T., Watanabe, D., Zahaf, T., Ahonen, A., Athan, E., Barba-Gomez, J. F., Campora, L., de Looze, F., ... Heineman, T. C. (2016, Septiembre 15). Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *The New England Journal of Medicine*, 375(11), 1019-1032. 10.1056/NEJMoa1603800
- Diana Alexandra Echeverria Proano, Zhu, F., Sun, X., Zoco, J., Soni, J., Parmar, N., & Ali, S. O. (2024, Junio 05). Efficacy, reactogenicity, and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine for the prevention of herpes zoster in Chinese adults ≥ 50 years: A randomized, placebo-controlled trial. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 20(1). <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2351584>
- Drugsite Trust. (n.d.). *Shingrix (zoster vaccine recombinant, adjuvanted) FDA Approval History*. Drugs.com. Retrieved December 12, 2025, from <https://www.drugs.com/history/shingrix.html>
- Drugsite Trust. (n.d.). *Zostavax (zoster vaccine live) FDA Approval History*. Drugs.com. Retrieved Diciembre 12, 2025, from <https://www.drugs.com/history/zostavax.html>

- Dubey, V., & MacFadden, D. (2019, Septiembre 16). Disseminated varicella zoster virus infection after vaccination with a live attenuated vaccine. *Canadian Medical Association Journal*, 191(37), E1025–E1027. <https://doi.org/10.1503/cmaj.190270>
- EFE. (2026, Marzo 05). Las proyecciones de inflación en Argentina suben al 26,1 % para 2026. *SWI*. <https://www.swissinfo.ch/spa/las-proyecciones-de-inflaci%C3%B3n-en-argentina-suben-a-l-26%-252C1-%2525-para-2026/91048220>
- EMA Europa. (n.d.). Zostavax, INN-shingles-(herpes-zoster)-vaccine-(live). Retrieved Diciembre 11, 2025, from https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/zostavax-epar-product-information_es.pdf
- EMA Europa. (n.d.). *Shingrix, INN-Herpes zoster vaccine (recombinant, adjuvanted)*. EMA. Retrieved December 11, 2025, from https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_es.pdf
- European Medicines Agency. (n.d.). *Shingrix | European Medicines Agency (EMA)*. EMA. Retrieved December 12, 2025, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix>
- European Medicines Agency. (n.d.). *Zostavax | European Medicines Agency (EMA)*. EMA. Retrieved December 12, 2025, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zostavax>
- Ferenczi, K., Berke, A., Cichon, D., Jurzyk, R., & Somach, S. C. (2014, Octubre). Varicella-zoster virus vaccination–induced granulomatous dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(4), e131–e132. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.045>
- Fiore, J., Co-van der Mee, M. M., Maldonado, A., Glasser, L., & Watson, P. (2021, Noviembre 30). Safety and reactogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: experience from clinical trials and post-marketing surveillance. *Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy*. <https://doi.org/10.1177/25151355211057479>
- Forbes, H. J., Thomas, S. L., Smeeth, L., Clayton, T., Farmer, R., Bhaskaran, K., & Langan, S. M. (2015, Diciembre 23). A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain*, 157(1), 30–54. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000307>

- Goud, R., Lufkin, B., Duffy, J., Whitaker, B., Wong, H.-L., Liao, J., Lo, A.-C., Parulekar, S., Agger, P., Anderson, S. A., Wernecke MaCurdy, M., Weintraub, E., Kelman, e. A., & Forshee, R. A. (2021, Noviembre 1). Risk of Guillain-Barré Syndrome Following Recombinant Zoster Vaccine in Medicare Beneficiaries. *JAMA Internal Medicine*, 181(12), 1-8.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6227>
- Hamad, M. A., Allam, H., Sulaiman, A., Murali, K., & Cheikh Hassan, H. I. (2021, Mayo). Systematic Review and Meta-analysis of Herpes Zoster Vaccine in Patients With CKD. *Kidney International Reports*, 6(5), 1254-1264. 10.1016/j.ekir.2021.02.024
- Harada, K., Heaton, H., Chen, J., Vazque, M., & Meyer, J. (2017, Agosto). Zoster vaccine-associated primary varicella infection in an immunocompetent host. *BMJ Case Reports*.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221166>
- Hata, A., Asanuma, H., Rinki, M., Sharp, M., Wong, R. M., Blume, K., & Arvin, A. M. (2002, Julio 04). Use of an Inactivated Varicella Vaccine in Recipients of Hematopoietic-Cell Transplants. *The New England Journal of Medicine*, 347(1), 26-34. 10.1056/NEJMoa013441
- Hata, A., Inoue, F., Hamamoto, Y., Yamasaki, M., Fujikawa, J., Kawahara, H., Kawasaki, Y., Honjo, S., Koshiyama, H., Moriishi, E., Mori, Y., & Ohkubo, T. (2015, Noviembre 25). Efficacy and safety of live varicella zoster vaccine in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetic Medicine*, 33(8), 1094-1101. <https://doi.org/10.1111/dme.13038>
- Heath, G., Depledge, D. P., Brown, J. R., Hale, A. D., Tutil, H., Williams, R., & Breuer, J. (2017, Diciembre 15). Acute Retinal Necrosis Caused by the Zoster Vaccine Virus. *Clinical Infectious Diseases*, 65(12), 2122–2125. <https://doi.org/10.1093/cid/cix683>
- Hirai, J., Yamaoka, T., Takahashi, T., & Mikamo, H. (2022, Abril 30). Shoulder Injury Related to Zoster Vaccine Administration. *Internal Medicine*, 61(23), 3631–3632.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9484-22>
- Hirsch, C., Zorger, A.-M., Baumann, M., Park, Y. S., Bröckelmann, P. J., Mellinghoff, S., Monsef, I., Skoetz, N., & Kreuzberger, N. (2025, Abril 16). Vaccines for preventing infections in adults with solid tumours. *Cochrane Database of Systematic reviews*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD015551.pub2>

- Hollar, S., Khalid, A., Brooks, B. D., & Wons, M. (2024, Octubre). Prolonged Neurological and Musculoskeletal Symptoms Following Shingrix Vaccination. *Reports (MDPI)*, 7(4), 83. 10.3390/reports7040083.
- Hwang Jr, C. W., Steigleman, W. A., Saucedo-Sanchez, E., & Tuli, S. S. (2013, Abril). Reactivation of herpes zoster keratitis in an adult after varicella zoster vaccination. *Cornea*, 32(4), 508-509. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e318277acae>
- INCUCAI. (n.d.). *INCUCAI - Sistema nacional de información*. INCUCAI - Sistema nacional de información. Retrieved Marzo 3, 2026, from <https://cresi.incucal.gov.ar/Inicio.do>
- Infodash. (n.d.). *Encuesta Permanente de Hogares*. Inodash - Encuesta Permanente de Hogares. Retrieved 02 20, 2026, from <https://infodash.org/tableros/encuesta-permanente-de-hogares/>
- Izurieta, H. S., Wu, X., Forshee, R., Lu, Y., Sung, H.-M., Ehrlich Agger, P., Chillarige, Y., Chillarige, Y., Link-Gelles, R., Lufkin, B., Wernecke, M., MaCurdy, T. E., Kelman, J., & Dooling, K. (2021, Septiembre 15). Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clinical Infectious Diseases*, 73(6), 15. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab125>
- Janusz, C. B., Anderson, T. C., Leidner, A. J., Lee, G. M., Dooling, K., & Prosser, L. A. (2022, Abril 27). Projected risks and health benefits of vaccination against herpes zoster and related complications in US adults. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 18(5). <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2060668>
- Jastrzebski, A., Brownstein, S., Ziai, S., Saleh, S., Lam, K., & Jackson, W. B. (2017, Junio). Reactivation of Herpes Zoster Keratitis With Corneal Perforation After Zoster Vaccination. *Cornea*, 36(6), 740-742. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000001203>
- Kakodkar, P., Shekari, N., Mainra, R., Webster, D., Pearce, T., Wu, F., & Mostafa, A. (2025, Marzo 14). Vaccine-induced donor-specific HLA antibodies: a case report highlighting sensitization risks in renal transplant waitlisted patients. *Frontiers in Immunology*, 16(1567377). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1567377>
- Kang, J., Park, J., Jo, H., Lee, H., Lee, K., Kim, S., Kang, J., Lee, J. H., Papadopoulos, N. G., Shin, J.-Y., Rahmati, M., Cho, S. H., Yeo, S. G., Lee, H., Jin, S.-P., & Yon, D. K. (2024). Global

- Burden of Vaccine-Associated Chronic Urticaria, 2010-2023: From the Global Pharmacovigilance Database. *Allergy Asthma & Immunology Research*, 16(6), 613-625.
<https://doi.org/10.4168/aair.2024.16.6.613>
- Kawai, K., Gebremeskel, B. G., & Acosta, C. J. (2014, Junio 10). Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*, 4(6), e004833.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004833>
- Khalifa, Y. M., Jacoby, R. M., & Margolis, T. P. (2010, Agosto). Exacerbation of Zoster Interstitial Keratitis After Zoster Vaccination in an Adult. *JAMA Ophthalmology*, 128(8), 1079-1080.
10.1001/archophthalmol.2010.142
- Kojima, S., Iwamoto, T., Kobayashi, Y., Kato, M., Takizawa, F., Ida, T., Suzuki, J., Toda, Y., Miyachi, K., Iwata, A., Furuta, S., Ikeda, K., & Nakajima, H. (2024, Febrero 21). Immunogenicity and influence on disease activity of recombinant zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with DMARDs. *RMD Open*, 10(1), e003902. 10.1136/rmdopen-2023-003902.
- Lai, Y. C., & Yew, Y. W. (2017, Diciembre). Lichen planus and lichenoid drug eruption after vaccination. *Cutis*, 100(6), E6-E20.
<http://www.mdedge.com/cutis/article/154261/infectious-diseases/lichen-planus-and-lichenoid-drug-eruption-after-vaccination>
- Lehmann, A., & Matoba, A. (2018, Noviembre). Reactivation of Herpes Zoster Stromal Keratitis After HZ/su Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine. *Ophthalmology*, 125(11), 1682. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.08.030.
- Lenfant, T., Jin, Y., Kirchner, E., Hajj-Ali, R. A., Calabrese, L. H., & Calabrese, C. (2021, Noviembre 11). Safety of recombinant zoster vaccine: a retrospective study of 622 rheumatology patients. *Rheumatology*, 60(11), 5149–5157. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab139>
- Li-Kim-Moy, J., Phillips, A., Morgan, A., Glover, C., Jayasinghe, S., Hull, B. P., Dey, A., Beard, F. H., Hickie, M., & Macartney, K. (2023, Enero 27). Disseminated varicella zoster virus infection following live attenuated herpes zoster vaccine: descriptive analysis of reports to Australia's spontaneous vaccine pharmacovigilance system, 2016-2020. *BMJ Open*, 13(1).
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067287>

- Madani, T. A., Khoja, A. A., Abuzinadah, A. R., Abbas, G. M., Alotaibi, A. A., Alshehri, Z. I., & Madani, S. T. (2025, Junio). Post-vaccinal seronegative autoimmune encephalitis following recombinant zoster vaccination in two immunocompetent patients. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 31(6), 102713. 10.1016/j.jiac.2025.102713.
- Marin, M., Leung, J., & Gershon, A. A. (2019, Septiembre). Transmission of Vaccine-Strain Varicella-Zoster Virus: A Systematic Review. *Pediatrics*, 144(3).
<https://doi.org/10.1542/peds.2019-1305>
- Marra, F., Yip, M., Cragg, J. J., & Vadlamudi, N. K. (2024, Noviembre 25). Systematic review and meta-analysis of recombinant herpes zoster vaccine in immunocompromised populations. *PLoS One*, 19(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0313889>
- Matoba, A. (2022, Junio 01). Corneal Allograft Rejection Associated With Herpes Zoster Recombinant Adjuvanted Vaccine. *Cornea*, 41(6), 772-774. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000002787>
- McGirr, A., Widenmaier, R., Curran, D., Espié, E., Mrkvan, T., Oostvogels, L., Simone, B., McElhaney, J. E., Burnett, H., Haeussler, K., Thanos, A., Wang, X., & Newson, R. S. (2019, Mayo 16). The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: A network meta-analysis. *Vaccine*, 37(22), 2896-2909. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.014>
- Menghini, M., Raja, V., Raiter, J., Balaratnasingam, C., & Constable, I. J. (2021, Marzo 01). ACUTE RETINAL NECROSIS ASSOCIATED WITH HERPES ZOSTER VACCINATION. *RETINAL CASES & BRIEF REPORTS*, 15(2), 166-168. <https://doi.org/10.1097/icb.0000000000000761>
- Ministerio de Sanidad de España. (n.d.). *Preguntas y respuestas - HERPES ZÓSTER - Población general*. Preguntas y respuestas - HERPES ZÓSTER. Retrieved Mayo 12, 2026, from https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Herpes_Zoster_Preguntasypreguntas.pdf
- Mirofsky, M., Milione, H., & Valdez, P. (2024, Enero 4). VACUNACIÓN CONTRA EL HERPES ZÓSTER EN ADULTOS MAYORES: UNA REVISIÓN CRÍTICA. *Revista Argentina de Medicina*, 11(4), 376-379. <https://doi.org/10.61222/ram.v11i4.907>
- Mooney, G., & Jan, S. (1997, Enero). Vertical equity: weighting outcomes? or establishing procedures? *Health Policy*, 39(1), 79-87. 10.1016/s0168-8510(96)00851-2.

- Oliveira Gomes, J., Gagliardi, A. M., Andriolo, B. N., Torloni, M. R., Andriolo, R. B., dos Santos Puga, M. E., & Canteiro Cruz, E. (2023, Octubre 2). Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database of Systematic reviews*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008858.pub5>
- O'Neill, J., Tabish, H., Welch, V., Petticrew, M., Pottie, K., Clarke, M., Evans, T., Pardo, J., Waters, E., White, H., & Tugwell, P. (2014, Enero). Applying an equity lens to interventions: using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. *Journal of Clinical Epidemiology*, 67(1), 56-64.
10.1016/j.jclinepi.2013.08.005.
- Orenstein, W. A., Offit, P. A., Edwards, K. M., & Plotkin, S. A. (2023). *Plotkin's Vaccines* (W. A. Orenstein, P. A. Offit, K. M. Edwards, & S. A. Plotkin, Eds.). Elsevier.
- Ortiz-Brizuela, E., Leal-Vega, F., Cuellar-Rodríguez, J., Bobadilla-del-Valle, M., & Ponce-de-León, A. (2019, Junio 12). Vaccine-derived varicella zoster infection in a kidney transplant recipient after zoster vaccine live administration. *Vaccine*, 37(27), 3576-3579.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.05.017>
- Oxman, M. N., Levin, M. J., Johnson, G. R., Schmader, K. E., Straus, S. E., Gelb, L. D., Arbeit, R. D., Simberloff, M. S., Gershon, A. A., Davis, L. E., Weinberg, A., Boardman, K. D., Williams, H. M., Hongyan Zhang, J., Peduzzi, P. N., Beisel, C. E., Morrison, V. A., Guatelli, J. C., Brooks, P. A., ... Silber, J. L. (2005, Junio 02). A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *The New England Journal of Medicine*, 352(22), 2271-2284.
10.1056/NEJMoa051016
- Pan, H., Yu, Y., Li, X., Wang, M., Wen, C., Dai, Q., & Huang, L. (2025, Marzo 10). Vaccination and rheumatoid arthritis: an updated systematic review and meta-analysis of data from 25,949,597 participants. *BMC Public Health*, 25(933). <https://doi.org/10.1186/s12889-025-22093-9>
- Panatto, D., Bragazzi, N. L., Rizzitelli, E., Bonanni, P., Boccalini, S., Icardi, G., Gasparini, R., & Amicizia, D. (2015, Febrero 9). Evaluation of the economic burden of Herpes Zoster (HZ) infection. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11(1), 245-262.
<https://doi.org/10.4161/hv.36160>

- Pane, M., Harrell, C., & Pickell, S. C. (2024). Herpes Zoster and Varicella Encephalitis Following the Recombinant Zoster Vaccine. *Cutis*, 113(2), E14-E15. <https://doi.org/10.12788/cutis.0961>
- Pennisi, F., D'Amelio, A. C., Cuciniello, R., Borlini, S., Mirzaian, L., Ricciardi, G. E., Minerva, M., Gianfredi, V., & Signorelli, C. (2025, Enero 04). Post-Vaccination Anaphylaxis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines*, 13(1)(37). <https://doi.org/10.3390/vaccines13010037>
- Pirrotta, P., Tavares-Da-Silva, F., Co, M., Lecrenier, N., Hervé, C., & Stegmann, J.-U. (2021, Diciembre). An Analysis of Spontaneously Reported Data of Vesicular and Bullous Cutaneous Eruptions Occurring Following Vaccination with the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine. *Drug Safety*, 44(12), 1341-1353. 10.1007/s40264-021-01118-3.
- Popmihajlov, Z., Pang, L., Brown, E., Joshi, A., Su, S.-C., Kaplan, S. S., & Willis, E. D. (2018, Septiembre 05). A post hoc analysis utilizing the FDA toxicity grading scale to assess injection site adverse events following immunization with the live attenuated Zoster Vaccine (ZVL). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14(12), 2916-2920. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1502517>
- Puram, V., Lyon, D., & Skeik, N. (2018, Agosto 20). A Unique Case Report on Hypersensitivity Vasculitis as an Allergic Reaction to the Herpes Zoster Vaccine. *Vascular and Endovascular Surgery*, 53(1). <https://doi.org/10.1177/1538574418794079>
- Ralhan, A., & Al-Mehiawi, A. (2024, Abril). Bilateral sequential acute retinal necrosis following administration of an adjuvanted recombinant subunit vaccine for herpes zoster. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 59(2), e187–e189. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2023.10.003>
- Samad, F., Burton, S. J., Kwan, D., Porter, N., Smetzer, J., Cohen, M. R., Tuttle, J., Baker, D., & Doherty, D. E. (2020, Noviembre 05). Strategies to Reduce Errors Associated with 2-Component Vaccines. *Pharmaceutical Medicine*, 35, 1–9. <https://doi.org/10.1007/s40290-020-00362-9>
- Sanchez, J., DeLosSantos, H., Dandamudi, M., Freddo, L., & Macchiavello, G. A. (2024, Abril 26). A Case Report of Shingles Vaccine as a Cause of Third Nerve Palsy: A Novel Etiology. *Cureus*, 16(4), e59086. 10.7759/cureus.59086

- Schmidt, N., & Maitland, H. (2021, Mayo 01). Acute Immune Thrombocytopenia following administration of Shingrix recombinant zoster vaccine. *American Journal of Haematology*, 96(5), E136-E137. <https://doi.org/10.1002/ajh.26143>
- Scotch, A. H., Hoss, E., Orenstein, R., & Budavari, A. I. (2016, Junio 01). Disseminated Varicella-Zoster Virus After Vaccination in an Immunocompetent Patient. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 116(6), 402-405. 10.7556/jaoa.2016.082
- Sham, C. W., & Levinson, R. D. (2012, Junio). Uveitis Exacerbation After Varicella-Zoster Vaccination in an Adult. *JAMA Ophthalmology*, 130(6), 793-794. 10.1001/archophthalmol.2011.1881
- Shetty, A. N., Hennessy, D., Sepulveda Kattan, G., Ojaimi, S., Clothier, H. J., & Buttery, J. P. (2025, Septiembre 09). Transient Increased Risk of Shingles Post-Shingrix Vaccination: Self-Controlled Case-Series Analysis. *Clinical Infectious Diseases*, ciaf473. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaf473>
- Silverii, G. A., Clerico, A., Fornengo, R., Gabutti, G., Sordi, V., Peruzzi, O., Tafuri, S., Mannucci, E., & Dicembrini, I. (2023, Junio 20). Efficacy and effectiveness of Herpes zoster vaccination in adults with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and observational studies. *Acta Diabetologica*, 60, 1343–1349. 10.1007/s00592-023-02127-7
- Stadtmauer, E. A., Sullivan, K. M., Marty, F. M., Dadwal, S. S., Papanicolaou, G. A., Shea, T. C., Mossad, S. B., Andreadis, C., Young, J.-A. H., Buadi, F. K., El Idrissi, M., Heineman, T. C., & Berkowitz, E. M. (2014, Noviembre 06). A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*, 124(19), 2921–2929. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-573048>
- Stone, C. A., Hemler, J. A., Commins, S. P., Schuyler, A. J., Phillips, E. J., Peebles Jr, R. S., & Fahrenholz, J. M. (2016, Diciembre 14). Anaphylaxis after Zoster Vaccine: Implicating Alpha-Gal Allergy as a Possible Mechanism. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(5), 1710–1713. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.037>
- Talmor, G., Nguyen, B., Din-Lovinescu, C., Paskhover, B., & Kaye, R. (2021, Junio). Vocal Fold Immobility Following Vaccination. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 30(6), 609-613. <https://doi.org/10.1177/0003489420965633>

- Tavares-Da-Silva, F., Miranda Co, M., Dessart, C., Hervé, C., López-Fauqued, M., Mahaux, O., Van Holle, L., & Stegmann, J.-U. (2020, Abril 16). Review of the initial post-marketing safety surveillance for the recombinant zoster vaccine. *Vaccine*, 38(18), 3489-3500.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.058>
- Totterdell, J., Phillips, A., Glover, C., Chidwick, K., Marsh, J., Snelling, T., & Macartney, K. (2020, Mayo 13). Safety of live attenuated herpes zoster vaccine in adults 70-79 years: A self-controlled case series analysis using primary care data from Australia's MedicineInsight program. *Vaccine*, 38(23), 3968-3979. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.03.054>
- Tseng, H. F., Schmid, D. S., Harpaz, R., LaRussa, P., Jensen, N. J., Rivaller, P., Radford, K., Folster, J., & Jacobsen, S. J. (2014, Abril 15). Herpes Zoster Caused by Vaccine-Strain Varicella Zoster Virus in an Immunocompetent Recipient of Zoster Vaccine. *Clinical Infectious Diseases*, 58(8), 1125–1128. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu058>
- UK Health Security Agency. (2026, Marzo 3). *Shingles vaccine coverage report (adults eligible from September to November 2024 and vaccinated to the end of January 2025): England*. GOV.UK. Retrieved Marzo 19, 2026, from <https://www.gov.uk/government/publications/shingles-immunisation-programme-shingrix-evaluation-reports/shingles-vaccine-coverage-report-adults-eligible-from-september-to-november-2024-and-vaccinated-to-the-end-of-january-2025-england>
- Vink, P., Mingorance, I. D., Alonso, C. M., Rubio-Viqueira, B., Jung, K. H., Rodriguez Moreno, J. F., Grande, E., Marrupe Gonzalez, D., Lowndes, S., Puente, J., Kristeleit, H., Farrugia, D., McNeil, S. A., Campora, L., Di Paolo, E., El Idrissi, M., Godeaux, O., López-Fauqued, M., Salaun, B., ... Oostvogels, L. (2019, Abril 15). Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer*, 125(8), 1301-1312.
<https://doi.org/10.1002/cncr.31909>
- Vink, P., Ramon Torrell, J. M., Sanchez Fructuoso, A., Kim, S.-J., Kim, S., Zaltzman, J., Ortiz, F., Campistol Plana, J. M., Fernandez Rodriguez, A. M., Rebollo Rodrigo, H., Campins Marti, M., Perez, R., González Roncero, F. M., Kumar, D., Chiang, Y.-J., Doucette, K., Pipeleers, L.,

- Agüera Morales, M. L., Rodríguez-Ferrero, M. L., ... Oostvogels, L. (2020, Enero 15). Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 70(2), 181–190,. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz177>
- Walia, A., Sun, Y., & Acharya, N. R. (2024, Febrero 25). Risk of Herpes Zoster Ophthalmicus Recurrence After Recombinant Zoster Vaccination. *JAMA Ophthalmology*, 142(3), 249–256. [https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2023.6830\(HR](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2023.6830(HR)
- Winston, D. J., Mullane, K. M., Cornely, O. A., Boeckh, M. J., Brown, J. W., Pergam, S. A., Trociukas, I., Žák, P., Craig, M. D., Papanicolaou, G. A., Velez, J. D., Panse, J., Hurtado, K., Fernsler, D. A., Stek, J. E., Pang, L., Su, S.-C., Zhao, Y., Chan, I. S. F., ... Arvin, A. (2018, Mayo 26). Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 391(10131), 2116-2127. 10.1016/S0140-6736(18)30631-7.
- Wons, M. J., Vaghela, A., Khalid, A., & Brooks, B. D. (2024, Enero 13). Serious and Progressive Neuropathy Presumably Post-Shingrix Vaccination. *Reports (MDPI)*, 7(1), 5. <https://doi.org/10.3390/reports7010005>
- Younes, S., Sigireddi, R. R., Raviskanthan, S., Mortensen, P. W., & Lee, A. G. (2021, Octubre). Bilateral myelin oligodendrocyte glycoprotein-related optic neuritis presenting after herpes zoster subunit vaccination. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 56(5), e157-e160. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2021.02.036>
- Zeevaert, R., Thiry, N., Maertens de Noordhout, C., & Roberfroid, D. (2023, Octubre 14). Efficacy and safety of the recombinant zoster vaccine: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine: X*, 15, 100397. <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2023.100397>
- Zorger, A.-M., Hirsch, C., Baumann, M., Feldmann, M., Bröckelmann, P. J., Mellinghoff, S., Monsef, I., Skoetz, N., & Kreuzberger, N. (2025, Mayo 21). Vaccines for preventing infections in adults with haematological malignancies. *Cochrane Database of Systematic reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015530.pub2>

Anexo

Consolidado de agendas: Importación y procesamiento de datos

```
# =====
# ---- Carga de librerías, configuración, e importación de datasets ----
# =====
library(data.table)
setDTthreads(threads = parallel::detectCores() - 1) # Paralelismo explícito (opcional)

# Obtener nombres de archivos
archivos_agendas <- list.files(pattern = "^agendas.*consolidado.*\\.csv$")
archivos_fuera_agenda <- list.files(pattern = "^fuera_agenda.*\\.csv$")

# Vemos el tamaño de los archivos en MB
c(sapply(archivos_agendas, file.size) / 1024^2) |> head(5)

      agendas-consolidado-abril.csv
                        211.6801
      agendas-consolidado-agosto.csv
                        222.8018
      agendas-consolidado-diciembre.csv
                        166.8679
      agendas-consolidado-enero.csv
                        176.0690
      agendas-consolidado-enero_febrero_2025.csv
                        372.7829

data.table(sapply(archivos_agendas, file.size) / 1024^2) |> sum() # En este caso son casi 5GB
[1] 4798.154

c(sapply(archivos_fuera_agenda, file.size) / 1024^2)|> head(5) # Los fuera de agenda pesan mucho
menos

      fuera_agenda_abril_mayo.csv
                        37.88964
      fuera_agenda_enero_agosto_2025.csv
                        131.59129
      fuera_agenda_junio_agosto.csv
                        53.60027
      fuera_agenda_noviembre_diciembre_2025.csv
                        31.99412
      fuera_agenda_septiembre_diciembre.csv
                        78.42012

# Usamos una estrategia de procesamiento incremental, donde sólo se busque agendas
# vinculadas a zóster, sin cargar y procesar todos los datos.

# =====
# ---- Función para filtrar archivos de agenda ----
# =====

# Columnas a conservar - agenda
columnas_conservar <- c(
  "Efector", "Zona", "idAgenda", "FechaAgenda",
  "estadoAgenda", "tipoAgenda", "FechaConsulta", "asistencia",
  "tipoPrestacion", "HC", "Sexo", "FechaNacimiento", "Edad", "UniEdad", "ObraSocial",
  "Localidad", "Provincia", "IdPaciente",
  "SemanticTag1", "SnomedConcept1", "SnomedTerm1", "primeraVez1", "Diag1CodigoOriginal",
  "Desc1DiagOriginal", "Diag1CodigoAuditado", "Desc1DiagAuditado",
```

```

"SemanticTag2", "SnomedConcept2", "SnomedTerm2", "primeraVez2", "Diag2CodigoOriginal",
"Desc2DiagOriginal", "Diag2CodigoAuditado", "Desc2DiagAuditado",
"SemanticTag3", "SnomedConcept3", "SnomedTerm3", "primeraVez3", "Diag3CodigoOriginal",
"Desc3DiagOriginal", "Diag3CodigoAuditado", "Desc3DiagAuditado"
)

# Patrones
patron_zoster <- "(zoster|zóster|posh|posth|neuralgia)"
patron_excluir <- "(genital|simple)"

# Función optimizada de búsqueda de patrones por archivo
buscar_zoster_rapido <- function(archivo) {

  dt <- fread(archivo, encoding = "UTF-8", select = columnas_conservar)

  cols_diag <- grep("^Snomed|^Diag", names(dt), value = TRUE)

  if(length(cols_diag) == 0) return(NULL)

  # Importante: creamos una sola columna combinada para buscar allí
  dt[, diag_combinado := do.call(paste, c(.SD, sep = " ")), .SDcols = cols_diag]

  # Filtrar
  resultado <- dt[grepl(patron_zoster, diag_combinado, ignore.case = TRUE) &
    !grepl(patron_excluir, diag_combinado, ignore.case = TRUE)]

  # Quitar columna temporal si existe
  if(nrow(resultado) > 0) {
    resultado[, diag_combinado := NULL]
  }

  return(resultado)
}

```

Se itera sobre cada archivo de agenda, acumulando los resultados en una lista. Se registra el tiempo por archivo y se estima el tiempo restante de procesamiento. La memoria se libera cada 3 archivos mediante `gc()`. Al finalizar, los resultados se combinan con `rbindlist()` y se guardan en disco.

```

# =====
# ---- Procesar agendas ----
# =====
archivos <- list.files(pattern = "^agendas.*consolidado.*\\.csv$")
resultados <- list()
tiempos <- numeric()

cat("Procesando", length(archivos), "archivos...\n")

for(i in seq_along(archivos)) {
  inicio <- Sys.time()

  cat(sprintf("\n[%d/%d] %s\n", i, length(archivos), basename(archivos[i])))

  zoster <- buscar_zoster_rapido(archivos[i])

  if(!is.null(zoster) && nrow(zoster) > 0) {
    resultados[[length(resultados) + 1]] <- zoster
    cat(" → Encontrados:", nrow(zoster), "registros\n")
  } else {
    cat(" → Sin registros\n")
  }
}

```

```

tiempo <- difftime(Sys.time(), inicio, units = "secs")
tiempos[i] <- tiempo
cat(sprintf(" → Tiempo: %.1f segundos\n", tiempo))

if(i < length(archivos)) {
  restante <- mean(tiempos, na.rm = TRUE) * (length(archivos) - i)
  cat(sprintf(" → Tiempo restante estimado: %.1f min\n", restante/60))
}

if(i %% 3 == 0) gc()
}

# Unir resultados
agenda_zoster <- rbindlist(resultados, fill = TRUE)

cat("Procesamiento completado\n")
cat("Total registros encontrados:", nrow(agenda_zoster), "\n")
cat("Tiempo total:", round(sum(tiempos)/60, 1), "minutos\n")

# Guardar
fwrite(agenda_zoster, "agenda_zoster_final.csv")

```

Se repite el mismo procedimiento para los archivos de consultas fuera de agenda. El conjunto de columnas a conservar difiere del anterior, adaptándose a la estructura de estos registros (e.g., fechaConsulta en lugar de FechaConsulta, IdPaciente en lugar de HC).

```

# =====
# ---- Procesar consultas fuera de agenda ----
# =====

archivos <- list.files(pattern = "^fuera_agenda.*\\.csv$")
resultados <- list()
tiempos <- numeric()
columnas_conservar <- c(
  "Efector", "Zona", "idPrestacion", "fechaConsulta",
  "tipoPrestacion", "_id", "sexo", "fechaNacimiento", "Edad", "UniEdad", "ObraSocial",
  "Localidad", "Provincia", "IdPaciente",
  "SemanticTag1", "SnomedConcept1", "SnomedTerm1", "primeraVez1", "Diag1CodigoOriginal",
  "Desc1DiagOriginal", "Diag1CodigoAuditado", "Desc1DiagAuditado",
  "SemanticTag2", "SnomedConcept2", "SnomedTerm2", "primeraVez2", "Diag2CodigoOriginal",
  "Desc2DiagOriginal", "Diag2CodigoAuditado", "Desc2DiagAuditado",
  "SemanticTag3", "SnomedConcept3", "SnomedTerm3", "primeraVez3", "Diag3CodigoOriginal",
  "Desc3DiagOriginal", "Diag3CodigoAuditado", "Desc3DiagAuditado"
)

cat("Procesando", length(archivos), "archivos...\n")

for(i in seq_along(archivos)) {
  inicio <- Sys.time()

  cat(sprintf("\n[%d/%d] %s\n", i, length(archivos), basename(archivos[i])))

  zoster <- buscar_zoster_rapido(archivos[i])

  if(!is.null(zoster) && nrow(zoster) > 0) {
    resultados[[length(resultados) + 1]] <- zoster
    cat(" → Encontrados:", nrow(zoster), "registros\n")
  } else {
    cat(" → Sin registros\n")
  }

  tiempo <- difftime(Sys.time(), inicio, units = "secs")
}

```

```

tiempos[i] <- tiempo
cat(sprintf(" → Tiempo: %.1f segundos\n", tiempo))

if(i < length(archivos)) {
  restante <- mean(tiempos, na.rm = TRUE) * (length(archivos) - i)
  cat(sprintf(" → Tiempo restante estimado: %.1f min\n", restante/60))
}

if(i %% 3 == 0) gc()
}

fuera_agenda_zoster <- rbindlist(resultados, fill = TRUE)

cat("Procesamiento completado\n")
cat("Total registros encontrados:", nrow(fuera_agenda_zoster), "\n")
cat("Tiempo total:", round(sum(tiempos)/60, 1), "minutos\n")

fwrite(fuera_agenda_zoster, "fuera_agenda_zoster_final.csv")

```

Se re-importa el archivo procesado. Las columnas de fecha se convierten a tipo Date con el formato "%d/%m/%Y". Las columnas diagnósticas (prefijos Snomed y Diag) se concatenan en una columna diag_combinado para simplificar el filtrado. Se generan tres subconjuntos:

- **agenda_hz**: herpes zóster (excluyendo vacunación contra virus varicela-zóster)
- **agenda_nph**: neuralgia post-herpética
- **agenda_of**: zóster oftálmico

```

# =====
# ---- Filtrado agenda ----
# =====
agenda <- fread("agenda_zoster_final.csv")

# Adecuamos el formato de columnas de fecha
agenda[, (names(agenda)[names(agenda)%like%"fecha"]) := lapply(.SD, as.Date, format = "%d/%m/%Y"),
        .SDcols = names(agenda)[names(agenda)%like%"fecha"]]

# Creamos columna de diagnóstico combinado
cols_diag <- grep("^Snomed|^Diag", names(agenda), value = TRUE, ignore.case = TRUE)
agenda[, diag_combinado := do.call(paste, c(.SD, sep = " "), .SDcols = cols_diag]

# Filtramos para HZ
agenda_hz <- agenda[diag_combinado %like% "zóster|zoster" & !diag_combinado %like% "vacu"]

# Filtramos para NPH
agenda_nph <- agenda[diag_combinado %like% "neuralgia.*herp"]

# Filtramos para zóster oftálmico
agenda_of <- agenda[diag_combinado %like% "oft|ocul"]

```

Se aplica el mismo procedimiento. Se destaca que fechaConsulta presenta un formato diferente ("%d-%m-%Y", con guiones) al del resto de las fechas, por lo que se convierte de forma independiente.

```

# =====
# ---- Filtrado fuera de agenda ----
# =====
fuera_agenda <- fread("fuera_agenda_zoster_final.csv")

```

```
fuera_agenda[, (names(fuera_agenda)[names(fuera_agenda)%ilike%"fecha"]) := lapply(.SD, as.Date,
format = "%d/%m/%Y"),
.SDcols = names(fuera_agenda)[names(fuera_agenda)%ilike%"fecha"]])

cols_diag <- grep("^Snomed|^Diag", names(fuera_agenda), value = TRUE, ignore.case = TRUE)

fuera_agenda[, diag_combinado := do.call(paste, c(.SD, sep = " "), .SDcols = cols_diag]

fuera_agenda_hz <- fuera_agenda[diag_combinado %ilike% "zóster|zoster" & !diag_combinado %ilike%
"vacu"]

fuera_agenda_nph <- fuera_agenda[diag_combinado %ilike% "neuralgia.*herp"]

fuera_agenda_ofc <- fuera_agenda[diag_combinado %ilike% "oft|ocul"]
```

Se importan y procesan los datos provenientes de tres fuentes: la agenda provincial, las consultas fuera de agenda provinciales, y la agenda de guardia del Hospital Provincial Neuquén (HPN). En todos los casos se restringe el análisis a pacientes **mayores de 49 años**, en línea con el perfil epidemiológico de la enfermedad y la población objetivo de la vacunación.

Obtención de consultas por guardia del HPN

Los registros de guardia del HPN se encuentran distribuidos en cuatro archivos Excel correspondientes a los semestres de 2024 y 2025. Se importan, se fusionan, y se construye una columna diagnóstica unificada (dx) a partir de las columnas de diagnóstico y motivo de consulta. Las fechas —que en el archivo original incluyen hora y marca de AM/PM— se limpian conservando únicamente la parte de fecha antes del primer espacio, y se convierten a `IDate`.

```
# =====
# ---- Importación y filtrado de agenda de guardia HPN ----
# =====
# Lectura de archivos
HPN_1_24 <- read.xlsx(list.files(pattern = "1.*24")) |> data.table()
HPN_2_24 <- read.xlsx(list.files(pattern = "2do.*24")) |> data.table()
HPN_1_25 <- read.xlsx(list.files(pattern = "1.*25")) |> data.table()
HPN_2_25 <- read.xlsx(list.files(pattern = "2do.*25")) |> data.table()

# Fusión de datasets
HPN <- rbind(HPN_1_24, HPN_2_24, HPN_1_25, HPN_2_25)

# Unificar columnas de diagnóstico
cols_diag <- names(HPN)[names(HPN) %ilike% "diag|motivo"]
HPN[, dx := do.call(paste, .SD), .SDcols = cols_diag]

# Adecuación de fechas
cols_fecha <- names(HPN)[names(HPN) %ilike% "fecha"]
HPN[, (cols_fecha) := lapply(.SD, function(col) {
  as.IDate(sub(".*", "", col), format = "%d/%m/%Y")
}),
.SDcols = cols_fecha]

# Filtrar diagnósticos por patrones
HPNHZ <- HPN[Edad > 49 & dx %ilike% "zóster|zoster"]
HPNPH <- HPN[Edad > 49 & dx %ilike% "pos.*herp|neuralgia.*herp|nph"]

# Eliminar objetos temporales
rm(list = as.vector(ls(pattern = "HPN_")))
```

Análisis final

Se re-importan los archivos procesados en la etapa anterior. El diagnóstico combinado se construye antes de la conversión de fechas para no operar sobre columnas ya transformadas. Se aplica el filtro de edad (> 49 años) y los mismos patrones diagnósticos utilizados en el filtrado exploratorio. Cabe notar que fechaConsulta en el dataset de fuera de agenda utiliza guiones como separador de fecha, a diferencia del resto de las fuentes que usan barras.

```
# =====
# ---- Importación y filtrado de agenda y fuera de agenda provinciales ----
# =====
# Lectura de archivos
agenda <- fread("agenda_zoster_final.csv")
fuera_agenda <- fread("fuera_agenda_zoster_final.csv")

# Unificar columnas de diagnóstico
cols_diag <- grep("^Snomed|^Diag", names(agenda), value = TRUE, ignore.case = TRUE)
agenda[, dx := do.call(paste, c(.SD, sep = " "), .SDcols = cols_diag]

cols_diag <- grep("^Snomed|^Diag", names(fuera_agenda), value = TRUE, ignore.case = TRUE)
fuera_agenda[, dx := do.call(paste, c(.SD, sep = " "), .SDcols = cols_diag]

# Adecuación de formato de columnas de fecha
agenda[, (names(agenda)[names(agenda)%ilike%"fecha"]) := lapply(.SD, as.Date, format = "%d/%m/%Y"),
  .SDcols = names(agenda)[names(agenda)%ilike%"fecha"]]

# fechaConsulta usa guiones como separador (formato distinto al resto)
fuera_agenda[, fechaConsulta := as.IDate(fechaConsulta, format = "%d-%m-%Y")]
fuera_agenda[, fechaNacimiento := as.IDate(fechaNacimiento, format = "%d/%m/%Y")]

# Filtrar diagnósticos por patrones
agenda_hz <- agenda[Edad > 49 & dx %ilike% "zóster|zoster" & !dx %ilike% "vacu"]
agenda_nph <- agenda[Edad > 49 & dx %ilike% "pos.*herp|neuralgia.*herp|nph"]

fuera_agenda_hz <- fuera_agenda[Edad > 49 & dx %ilike% "zóster|zoster" & !dx %ilike% "vacu"]
fuera_agenda_nph <- fuera_agenda[Edad > 49 & dx %ilike% "pos.*herp|neuralgia.*herp|nph"]
```

la salud evoluciona para vos