

Año 2015

MAYO



Boletín Informativo

Comisión de Vacunas

Sociedad Argentina de Infectología



Epidemiología y carga de enfermedad:

Se estima que 20-35% de los individuos que han tenido varicela, pueden desarrollar herpes zoster (HZ). La incidencia anual de HZ en pacientes inmunocompetentes es variable de acuerdo a la edad, siendo de 0,4 al 1,6% en menores de 20 años hasta 4,5 al 11% en mayores de 80 años. En Estados Unidos se presentan más de un millón de casos de HZ por año con una tasa anual de 3 a 4 casos cada 1000 personas. Suele ser mayor la frecuencia en mujeres (RI: 36%). De todos los casos de HZ, hasta el 3% requerirá hospitalización la cual suele ser más frecuente a mayor edad, como así también la duración de la hospitalización.

Al igual que en otros países de Latinoamérica, en la Argentina se cuenta con pocos datos sobre la carga de la enfermedad, los mismos se presentan a través de reportes de formas infrecuentes, registros (institucionales), iniciativas aisladas o análisis retrospectivos (series de casos). Un estudio llevado a cabo con esta última metodología, en un centro de la Ciudad de Buenos Aires, mostró que la mediana de edad fue de 57 años y que el 83.1% no presentaba condiciones predisponentes evidentes (inmunosupresión) para el desarrollo de esta patología.

En pacientes inmunocomprometidos la incidencia y el impacto de HZ es mayor, en particular en pacientes que viven con VIH, trasplantados, pacientes oncohematológicos y aquellos que reciben tratamientos inmunosupresores (glucocorticoides, fludarabina, agentes biológicos, etc.). En estos casos la incidencia puede llegar a ser 20 a 100 veces superior a la observada en huéspedes normales y también presentan mayor riesgo de diseminación y compromiso visceral (neumonía, hepatitis, meningoencefalitis). La Sociedad Argentina de Reumatología, por su parte, ha creado un registro voluntario sobre el uso de agentes anti-TNF en pacientes con enfermedades reumatológicas, que actualiza periódicamente y está accesible a través de su sitio de internet. En dicho registro se puede observar que, la incidencia de infecciones es del 41% y el HZ es la segunda causa de infección, después de las infecciones respiratorias y de piel y partes blandas (que comparten el 1er lugar).

Se estima que en el futuro el número de casos de HZ irá en aumento debido al incremento en la expectativa de vida de la población y al mayor porcentaje de personas sometidas a tratamientos oncológicos e inmunosupresión. Por otra parte, habrá que evaluar el impacto que pueda tener la vacunación masiva contra varicela en población infantil, ya sea por la falta de

booster de la inmunidad por la disminución de la circulación del virus de varicela y también por la disminución en los casos de varicela y el potencial impacto futuro en el desarrollo de HZ.

El herpes zóster (también llamado “culebrilla”) es mucho menos transmisible que la varicela; sin embargo, un paciente con herpes zóster puede transmitir el VVZ a las personas no inmunes, lo que da lugar a la infección primaria, es decir varicela.

Manifestaciones clínicas:

La reactivación del VVZ que produce herpes zóster por lo común afecta a un solo nervio sensorial y afecta un dermatoma unilateral específico, en general en el sector corporal que más afectado estuvo en la infección primaria.

El HZ se manifiesta inicialmente con dolor, parestesias o sensación de quemadura, a veces intensos (6/10 la intensidad media), que acompañan el desarrollo de la erupción cutánea o pueden comenzar 3 a 4 días antes de los mismos, lo que se observa en el 74% de los casos. Las lesiones cutáneas se caracterizan por la presencia de áreas eritematosas, maculares o maculopapulosas, seguidas en horas o días después por la aparición de vesículas de contenido claro y seroso, agrupadas y separadas por piel sana o eritematosa, aunque a veces pueden presentarse ampollas. Finalmente esas lesiones se transforman en pústulas y luego, entre el séptimo y décimo día en costras pardo amarillentas. Otras manifestaciones asociadas son fiebre, escalofríos, malestar general y adenomegalias satélites. Las áreas más frecuentemente afectadas son la tórax o intercostal y menos frecuentemente, el área correspondiente a la rama oftálmica del nervio trigémino, al nervio facial (Síndrome de Ramsay Hunt, con compromiso sensitivo-motor) a la región cervical, lumboabdominal, sacroisquiática, braquial y ciática. El diagnóstico es clínico y su sospecha se hace en base al aspecto de las lesiones y antecedentes de varicela o zóster del paciente. En algunos casos se puede requerir la utilización de exámenes complementarios para confirmar el diagnóstico como la detección de antígenos virales por inmunofluorescencia o de ADN viral por PCR.

Complicaciones:

La incidencia de complicaciones son mayores con la edad; se estima en >50% en los mayores de 60 años. Las mismas pueden consistir en sobreinfecciones bacterianas, compromiso visceral (neumonitis, hepatitis), complicaciones oculares, neurológicas y el dolor agudo o crónico (Neuralgia post herpética).

Pueden presentarse múltiples complicaciones durante o luego de un episodio de HZ. La neuralgia post-herpética (aunque definido de manera variable, suele considerarse a aquel que persiste más allá de los 90 días desde el inicio del rash) es la complicación más frecuente y afecta seriamente la calidad de vida del paciente que lo padece. Se observa en el 10% a 15% de los episodios de HZ, siendo esta frecuencia mayor a mayor edad, (un tercio de todos los casos de NPH se presentan en mayores de 60 años). Se puede manifestar como dolor o hiperestesia, parestesias, alodinia, etc. y su persistencia y dificultad en el manejo impactan negativamente en diversos escenarios de la persona afectada: anorexia, pérdida de peso, fatiga, depresión, disminución de actividades sociales y laborales y pérdida de vida independiente. Otras complicaciones serias incluyen el daño ocular asociado al HZ oftálmico (queratitis, iritis, iridociclitis, atrofia de papila, angeítis cerebral granulomatosa), las complicaciones asociadas al compromiso ótico como acúfenos, hipoacusia, otalgia, vesículas en conducto auditivo externo hipoguesia, parálisis facial homolateral y, las complicaciones asociadas a la afectación del sistema nervioso central (encefalitis, meningitis, mielitis transversa, Síndrome de Guillain Barré). En este sentido, es interesante mencionar que el VVZ es el único virus humano que ha podido replicarse en la pared de las arterias; la denominada "vasculopatía por VVZ" parece ser un evento de importancia. Recientemente se ha descrito que los pacientes mayores de 60 años que padecen HZ presentan un riesgo mayor de accidentes cerebrovasculares en los 6 meses siguientes al episodio de HZ en relación a los que no lo padecieron y ha sido observado como factor de riesgo para IAM y TIA especialmente en individuos jóvenes (<40 años) y sin antecedentes de otros factores de riesgo para enfermedad vascular.

Vacuna contra Herpes Zóster:

Características de la vacuna: es una vacuna a virus vivos atenuados elaborada con la cepa Oka/Merck del virus de varicela-zóster, que contiene no menos de 19.400 ufp (unidades formadoras de placa - 14 veces más que la potencia de la vacuna contra varicela), no contiene preservantes, se presenta en forma liofilizada y se administra por vía subcutánea en una sola dosis (26). La vacuna, una vez reconstituida, debe ser administrada dentro de los 30 minutos para que no pierda su potencia. Cada dosis representa un volumen de 0.65 ml. Debe conservarse entre 2°C y 8°C.

Inmunogenicidad y eficacia: el estudio más importante para evaluar eficacia de esta vacuna fue el denominado Shingles Prevention Study (Estudio de Prevención del Herpes Zóster ó SPS) que fue

un estudio diseñado con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 22 centros de Estados Unidos que incluyó 38.546 adultos de 60 años o mayores de esa edad con antecedentes de varicela y sin antecedentes de herpes zóster que recibieron una dosis única de la vacuna (n=19,270) o placebo (n=19,276). El seguimiento de ese estudio se realizó durante 3.1 años (mediana con rango, 1 día a 4.9 años). Se siguió como variables de eficacia (puntos finales) la incidencia de herpes zóster, de neuralgia postherpética (NPH) definida como la presencia de dolor superior a 3 (en escala de 1 a 10) que estaba presente 90 días después del inicio del rash y la carga de enfermedad que consistió en un índice que incluyó incidencia, severidad y duración del dolor como así también alteración de la calidad de vida producida por herpes zóster. Este estudio incluyó dos sub-estudios dirigidos a evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna. La eficacia global de la vacuna para prevención de un episodio de HZ fue del 51.3% (IC 95%, 44.2 to 57.6), del 66.5% (IC 95%, 47.5–79.2) para la prevención de la NPH y del 61.1% (IC 95%, 51.1–69.1) para reducir la carga de enfermedad. Dentro del SPS se estratificaron los pacientes entre el grupo de 60 a 69 años y 70 años o mayores, siendo la eficacia para prevenir un episodio de HZ del 63.9% (IC 95%, 55.5%–70.9%) en el primer grupo y del 37.6% (IC 95%, 25.0%–48.1%) en los mayores de 70 años. La incidencia de NPH se redujo en un 65.7% (IC 95%, 20.4–86.7) en los pacientes de 60 a 69 años y de 66.8% (IC 95%, 43.3–81.3) en los mayores de 70 años, mientras que la reducción en la carga de enfermedad fue del 65.5% (IC 95%, 51.5–75.5) y del 55.4% (IC 95%, 39.9–66.9) en ambos grupos respectivamente. El sub-estudio de inmunogenicidad evaluó en 1395 sujetos, la respuesta de anticuerpos medida por ELISA contra la proteína gp del virus de varicela zóster y la inmunidad celular mediante un análisis de frecuencia de las células de respuesta, en el cual se contaron los linfocitos T CD4+ de memoria específicos. La inmunogenicidad se evaluó a través de estos métodos al día 0, a las 6 semanas post-vacunación y luego, cada año durante tres años. En todos los casos, la respuesta inmune específica contra VVZ fue superior, con diferencias significativas para el grupo vacunado y dicha respuesta estuvo inversamente relacionada con el riesgo de desarrollar HZ. La diferencia de respuesta inmune, tanto humoral como celular, fue mayor a las 6 semanas y luego declinó de manera sustancial al año, pero luego las cifras disminuyeron solo entre 2% y 4% en el segundo año y se mantuvieron estables en el tercer año. Se debe señalar que no existe un umbral o correlato de protección con ninguno de los métodos antes mencionados. La eficacia a largo plazo fue evaluada a través de dos estudios, el STPS (Short Term Persistence Substudy) y el LTPS (Long Term Persistence Substudy). El STPS incluyó un subgrupo de sujetos enrolados en el SPS (7320 vacunados y 6950 placebos) que fueron seguidos entre 3.3 y 7.8 luego del SPS. El STPS mostró una eficacia estimada de la vacuna para la incidencia de herpes zóster de 39.6% (IC 95%, 18.2–55.5), para la incidencia de NPH de 60.1% (IC 95%, -9.8 to 86.7) y para la carga de enfermedad de 50.1% (IC 95%, 14.1–71.0). En el LTPS participaron un total de 6687 personas vacunadas previamente en el SPS. Debido a que al grupo con placebo se le ofreció previamente la vacuna durante el STPS, no se contaba con un grupo con placebo concomitante para calcular la eficacia de la vacuna en el LTPS. Por tal razón, los receptores previos de placebo se emplearon como grupo de referencia para calcular la eficacia de la vacuna en el LTPS. En este estudio, la eficacia entre 7 y 10 años post-vacunación fue de 21.1% (IC 95%, 10.9%–30.4%) para prevenir episodios de herpes zóster, 35.4% (IC 95%, 8.8%–55.8%) para reducir la incidencia de NPH y de 37.3% (IC 95%, 26.7%–46.4%) para carga de enfermedad. Sin embargo, la eficacia para prevenir herpes zóster fue de significancia estadística hasta el octavo año, mientras que para carga de enfermedad hasta el décimo año de seguimiento.

Con el objetivo de evaluar eficacia y seguridad en adultos de 50 a 59 años se llevó a cabo un estudio con diseño idéntico al SPS que incluyó 11.211 vacunados y 11.228 sujetos que recibieron placebo. Se evaluó eficacia para la prevención de herpes zóster durante un seguimiento promedio de 1.3 años y la misma fue de 69.8% (IC 95%, 54.1%-80.6%). En este mismo estudio se observó que, en aquellos sujetos vacunados que presentaron herpes zóster, se redujo significativamente el dolor agudo asociado, con una reducción relativa estimada de 73.0% (IC 95%, 52.7-84.6) en la media del puntaje de "gravedad por duración" del dolor en comparación con placebo.

En otro estudio se evaluó la inmunogenicidad y seguridad de la vacunación en personas de 50 años en adelante con antecedentes de herpes zóster en los 5 años previos. Las respuestas de anticuerpos contra el virus de varicela-zóster (VVZ), medidas por enzimoanálisis de adsorción para glicoproteínas (gpELISA) 4 semanas después de la vacunación fueron más altas en los receptores de la vacuna en comparación con los receptores de placebo. La media geométrica del múltiplo de incremento (MGMI) previo a la vacunación a 4 semanas después de la vacunación fue de 2.8 en los adultos de 50 a 59 años y de 2.0 en los adultos de 60 años en adelante en comparación con quienes recibieron placebo.

Administración con otras vacunas: la administración de la vacuna contra herpes zóster en conjunto o con una diferencia de 28 días con la vacuna trivalente inactivada contra influenza en adultos de 50 años en adelante no produjo modificación en la respuesta inmunogénica de estas vacunas.

Un estudio similar evaluó la administración concomitante o no concomitante de la vacuna contra herpes zóster y la vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos (VAN23). Cuatro semanas después de la vacunación, los niveles de anticuerpos contra el virus de varicela-zóster (VVZ) después del uso concomitante fueron significativamente más bajos que los niveles de anticuerpos contra el VVZ después de la administración no concomitante. Posteriormente Teng y col. realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con la base de datos de 14.366 personas > de 60 años (Kaiser Permanent Southern California Healthcare) comparando individuos que recibieron la vacuna atenuada contra el zoster y VAN23 simultáneamente vs. individuos que recibieron la vacuna atenuada contra el zoster entre 30 a 365 días posteriores a recibir una dosis de VAN23. En el grupo en el que se le administró ambas vacunas en forma simultánea, la tasa de incidencia fue de 4.54 (95% CI, 3.43-5.89) por 1000 personas-año calculado después de 1.7 años de seguimiento

En el grupo que no recibió la administración concomitante la tasa de incidencia fue de 4.51 (95% CL, 3.42-5.83) por 1000 personas-año con un seguimiento de 1.7 años. El cociente de riesgo ajustado comparando las tasas de herpes zoster entre las dos cohortes fue 1.19 (95%CL 0.81-1.74), no encontrándose diferencias significativas en el riesgo de desarrollar herpes zoster entre las mismas.

Efectos Adversos: El sub-estudio de evaluación de seguridad del SPS incorporó 6616 sujetos durante un período de 3.4 años en promedio. Las reacciones adversas locales (solicitadas: eritema, dolor e inflamación y no solicitadas: prurito) fueron más frecuentes en el grupo vacunado (48%) que en el grupo placebo (16%), la mayoría de dichas reacciones adversas se describieron como de intensidad leve y cedieron en un plazo de pocos días. No hubo diferencia en cuanto a tasa de eventos adversos serios que fue del 1.4% en ambos grupos. En el estudio de eficacia y seguridad en adultos de 50 a 59 años, la tasa de eventos adversos fue de 72.8% en el grupo vacunado y de 41.5% en el grupo placebo, la mayoría de los cuales fueron locales y cefalea. En este mismo estudio la tasa de eventos adversos serios fue similar en ambos grupos a los 42 días o a 182 días de seguimiento. En pacientes con antecedentes de herpes zóster que recibieron la vacuna, la misma fue bien tolerada y no se observaron eventos adversos significativos durante el periodo de seguimiento de 28 días después de la vacunación. Los eventos adversos más frecuentes fueron relacionados al sitio de inyección observándose en 45.9% de quienes recibieron la vacuna.

Contraindicaciones: la vacuna está contraindicada en caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la misma, incluyendo la gelatina, antecedentes de reacciones anafilácticas o anafilactoides a la neomicina, estados de inmunosupresión primaria o adquirida, tuberculosis activa sin tratar y embarazo.

Aprobación regulatoria: De acuerdo a la aprobación regulatoria por parte de las autoridades de ANMAT, en nuestro país la vacuna contra el herpes zóster se puede administrar a partir de los 50 años.

Recomendaciones SADI acerca de la administración de la vacuna contra herpes zóster:

En base a los datos disponibles de incidencia y gravedad de la enfermedad en los distintos grupos etarios, la eficacia, seguridad y duración de la protección brindada por la vacuna, la Sociedad Argentina de Infectología recomienda lo siguiente:

- **Vacunar** a los adultos a partir de los 60 años, enfatizando la vacunación antes de los 70 años. La administración de la vacuna en grupos de mayor edad no vacunados se considera una estrategia de protección menos eficaz contra el desarrollo de enfermedad pero con eficacia similar contra NPH. Se recomienda vacunar a partir de los 50 años a las personas que, por su enfermedad de base tengan indicación de recibir anti-TNF (2 a 4 semanas antes de iniciarlos) o que estén en plan o en lista de espera para trasplante de órgano sólido (2 a 4 semanas antes). En esta última situación se aconseja efectuar una consulta previa con el especialista en infectología.
- **Considerar** la administración de la vacuna contra herpes zóster en personas de >50 años que por su condición de base sean más vulnerables a la enfermedad (HZ) tales como:
 - ✓ Insuficiencia Renal Crónica terminal – Hemodiálisis
 - ✓ Enfermedad inflamatoria intestinal
 - ✓ Diabetes tipo 1
 - ✓ Depresión
 - ✓ Enfermedad pulmonar crónica y ASMA en tratamiento con corticoides inhalatorios
 - ✓ Asplenia funcional y anatómica
 - ✓ Deficiencia crónica de complemento
 - ✓ Insuficiencia Cardíaca Congestiva CF III-IV
 - ✓ Enfermedad hepática crónica
 - ✓ Alcoholismo
- **Serología pre-vacunación:** Dada la alta prevalencia de antecedentes de varicela en personas mayores a 50 años no es necesario realizar serología para esta enfermedad antes de administrar la vacuna.
- **Recurrencias:** Considerando el riesgo de recurrencia de un episodio de HZ y los datos de inmunogenicidad y seguridad de la vacuna en pacientes con antecedentes de haber padecido HZ. la vacuna puede ser administrada en aquellas personas que ya padecieron un episodio de esta enfermedad aunque no se dispone de datos de eficacia en este grupo. El momento más oportuno para vacunar a pacientes que hayan padecido herpes zóster no está claramente definido. Existen recomendaciones de expertos que sugieren esperar entre 1 y 5 años desde el último episodio de HZ.
- **Co-administración con otras vacunas:**
 - Vacuna antigripal: En base a los estudios de co-administración, la vacuna contra el herpes zóster puede ser administrada antes, simultáneamente o posterior a la vacuna contra influenza.
 - Vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos: El estudio de co-administración de la vacuna de herpes zoster (VHZ) con la vacuna VAN23 demostró una reducción de la

inmunogenicidad de la VHZ. Sin embargo, el estudio posterior de cohorte no muestra un incremento de casos de herpes zoster en aquellos que reciben ambas vacunas en forma simultánea vs. secuencial. En base a ello y, teniendo en cuenta que la administración concomitante de ambas vacunas en distinto sitio de aplicación es segura, la SADI recomienda que, en el caso de que se presente un paciente para administrar ambas vacunas, las mismas pueden ser aplicadas en el mismo momento, ante la posibilidad de perder una oportunidad de vacunación.

- **Revacunación:** Hasta el presente no hay datos que indiquen la necesidad de revacunar pero es importante mencionar que los datos disponibles muestran eficacia para prevenir episodios de herpes zóster hasta 8 años post-vacunación y eficacia hasta el décimo año para disminuir la carga de la enfermedad.
- **Administración de Antivirales activos frente al virus de varicela zóster:** se aconseja no administrar la vacuna contra herpes zóster en forma simultánea con la administración de antivirales activos frente al virus de varicela zóster ya que podría disminuir la respuesta inmunogénica a la vacuna.

Desde el punto de vista de su implementación en gran escala como estrategia dirigida a grupos amplios de población a través de Programas de Vacunación, la SADI considera que antes de desarrollar los mismos se debe:

- Contar con más datos sobre la carga de la enfermedad en nuestro país
- Contar con estudios de costo-efectividad propios o de países de características similares al nuestro
- **Recomendación general:** se sugiere a los profesionales que indiquen esta vacuna como otras disponibles en adultos dialoguen con los pacientes acerca de la eficacia y de los límites de la misma. También se debe estimular el reporte de eventos adversos y su notificación.

Bibliografía

- Whitley RJ. Varicella-Zoster virus. Chap 137. In: Mandell, Douglas and Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. 2010
- Forbes H, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Kangan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ* 2014;348:g2911 doi: 10.1136/bmj.g2911y.
- Ping-Hsun Wu, Yi-Ting Lin, Chun-Yi Lin, Ming-Yii Huang, Wei-Chiao Chang, and Wei-Pin Chang. A nationwide population-based cohort study to identify the correlation between heart failure and the subsequent risk of herpes zoster. *BMC Infectious Diseases* (2015)15:17. DOI 10.1186/s12879-015-0747-9
- www.reumatologia.org.ar
- Oxman M. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis* 2010;51:197-213
- Oxman M. Vaccination to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *Human Vaccines*, 2007;3:2, 64-68, DOI: 10.4161/hv.3.2.3746
- Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine*. 1982;61:310-316
- Cohen JI. Herpes Zoster. *N Engl J Med* 2013;369:255-63
- Levin MJ, Murray M, Rotbart HA, Zerbe GO, White CJ, Hayward AR. Immune response of elderly individuals to a live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1992;166:253-9
- Oxman MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurology* 1995;45:S41-S46
- Levin MJ, Barber D, Goldblatt E, Jones M, LaFleur B, Chan C, Stinson D, Zerbe GO, Hayward AR. Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect. *J Infect Dis* 1998;S1:S109-112
- Trannoy E, Berger R, Holländer G, Bailleux F, Heimendinger P, Vuillier D, Creusvaux H. Vaccination of immunocompetent elderly subjects with a live attenuated Oka strain of varicella zoster virus: a randomized, controlled, dose-response trial. *Vaccine* 2000;18:1700-6
- Kahl L J. Herpes zoster infections in systemic lupus erythematosus: risk factors and outcome. *Rheumatol* 1994;21:84-6
- Reuler JB, Chang MK. Herpes zoster: epidemiology, clinical features, and management. *South Med J* 1984;77:1149-56
- Elgart ML. Skin infections and infestations in geriatric patients. *Clin Geriatr Med* 2002;18:89-101
- Leung J, Harpaz R, Molinari NA, Jumaan A, Zhou F. Herpes zoster incidence among insured persons in the United States, 1993-2006: evaluation of impact of varicella vaccination. *Clin Infect Dis* 2011;52:332-340
- Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of Herpes Zoster, Before and After Varicella-Vaccination-Associated Decreases in the Incidence of Varicella, 1992-2002. *J Infect Dis* 2005;191:2002-7

- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the Management of Herpes Zoster. *Clin Infect Dis* 2007;44:S1-26
- Vujacich C, Poggi E, Cecchini D, Luchetti P, Stambouliau D. Herpes Zoster. *Epidemiología y Clínica. Medicina (Buenos Aires)* 2008;68:125-128
- Casado Jimenez M. Manifestaciones Clínicas del Herpes Zoster. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(S1):9-16
- Josephson A, Gombert ME. Airborne transmission of nosocomial varicella from localized zoster. *J Infect Dis* 1988;158:238-41
- Brisoon M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect* 2000; 125:651-69
- Sauerbrei A, Eichhorn U, Schacke M, Wutzler P. Laboratory diagnosis of herpes zoster. *J Clin Virol* 1999;14:31-6
- de Jong MD, Weel JF, van Oers MH, Boom R, Wertheim-van Dillen PM. Molecular diagnosis of visceral herpes zoster. *Lancet* 2001;357:2101-2.
- Balfour HH. Varicella zoster virus infections in immunocompromised hosts. A review of the natural history and management. *Am J Med* 1998;85:68-73
- Harding SP, Lipton JR, Wells JC. Natural history of herpes zoster ophthalmicus: predictors of postherpetic neuralgia and ocular involvement. *Br J Ophthalmol* 1987;71:353-8
- Hales CM, Harpaz R, Riduan J, Bialek, SR. Examination of Links Between Herpes Zoster Incidence and Childhood Varicella Vaccination. *Ann Intern Med* 2013;159:739-745
- Johnson RW. Consequences and Management of Pain in Herpes Zoster. *J Infect Dis* 2002;186(S1):S83-S90
- Tuset M, López Suñe E, Cervera C, Moreno A, Miró JM. Characteristics of antiviral drugs, excluding antiretroviral agents, update 2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:199
- Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis* 2014;58:1497-503
- Harpaz R, Ortega Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2008;57(RR-5):1-30
- Oxman MN, Levin MD, Johnson GR, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271-2284
- Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, et al. Varicella-Zoster Virus-Specific Immune Responses in Elderly Recipients of a Herpes Zoster Vaccine *J Infect Dis*. 2008;197:825-835
- Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ et al. Persistence of the Efficacy of Zoster Vaccine in the Shingles Prevention Study and the Short Term Persistence Substudy. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1320-1328
- Morrison VI, Johnson GR, Schmader KE et al. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):900-9
- Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, et al. Efficacy, Safety and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50-59 Years. *Clin Infect Dis*. 2012;54:922-928
- Mills R, Tyring SK, Levin MJ, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine*. 2010;28:4202-4209
- Kerzner B, Murray AV, Cheng E, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1499-1507

- MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M, et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥ 60 years old. *Hum Vaccin*. 2010;6:894–902
- Tseng HF, Smith N, Sy LS, Jacobsen SJ. Evaluation of the incidence of herpes zoster after concomitant administration of herpes zoster vaccine and polysaccharide pneumococcal vaccine. *Vaccine*. 29(20): 3628-32
- Simberkoff MS, Arbeit RD, Johnson GR et al. Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;545–554
- http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2013/Dispo_1850-13.pdf
- Forbes H, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Kangan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ* 2014;348:g2911 doi: 10.1136/bmj.g2911y.
- Michel JP. Herpes zoster vaccine: a shot to maintain wellbeing. *Aging Clin Exp Res* 2015;27:1-3
- Wu PH, Lin YT, Lin CY, et al. A nationwide population-based cohort study to identify the correlation between heart failure and the subsequent risk of herpes zoster. *BMC Infectious Diseases* (2015) 15:17. DOI 10.1186/s12879-015-0747-9
- ACIP. Recommended Adult Immunization Schedule: United States, 2015. *Ann Intern Med* 2015;162:214-223
- Cisterna Cancer R y cols. Documento de Consenso sobre **Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-Herpética**. SEIMC, Enero 2014.