



Recomendaciones 2023 de Vacunación contra el Herpes Zoster

**Dr. Pablo Bonvehí, Dr. Francisco Nacinovich,
Dra. Miriam Rozenek, Dra. Hebe Vázquez**

1) Introducción

El herpes zóster (HZ) es una enfermedad muy prevalente, cuya incidencia es mayor en personas de más de 50 años y en mujeres, aumenta además con la edad y es más frecuente en inmunocomprometidos y pacientes mayores de 18 años con determinadas comorbilidades.

En pacientes menores de 20 años la incidencia es del 0,4 al 1,6%, mientras que en mayores de 80 años oscila entre 4,5 al 11%.

Si bien la mortalidad es baja, puede presentar complicaciones, sobre todo la neuralgia post herpética (NPH) las que pueden ocasionar discapacidad y disminuir la calidad de vida, motivos por los que constituye una importante carga para la sociedad, tanto por los costos directos de la asistencia como por la pérdida de productividad de los afectados.

Se estima que más del 99% de los adultos mayores de 40 años se han infectado con el virus varicela-zoster (VZV) y pueden desarrollar HZ. Entre el 20% y 35% de las personas inmunocompetentes tendrán un episodio de HZ a lo largo de su vida, porcentaje que aumenta al 50% en caso de mayores de 80 años que no lo hubieran padecido con anterioridad.

La protección contra el HZ está relacionada especialmente con la inmunidad celular; razón por la cual la enfermedad es más frecuente en inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con afectación de la misma como por ejemplo personas que viven con el VIH, pacientes trasplantados, oncohematológicos y aquellos que reciben tratamientos inmunosupresores (glucocorticoides, bloqueantes de TNF alfa, enfermedad injerto contra huésped, biológicos, etc.). En estos casos la incidencia puede ser 20 a 100 veces superior a la observada en inmunocompetentes; asimismo tienen mayor riesgo de diseminación y compromiso visceral como neumonía, hepatitis, pancreatitis, meningoencefalitis, entre otros.

La recurrencia de HZ es infrecuente, ya que el episodio mismo actúa como refuerzo natural de la inmunidad específica contra el virus. Según distintos autores la posibilidad de recurrencia se da entre el 1% y el 12% de los pacientes y aumenta con el tiempo desde el episodio previo y en general afecta un dermatoma diferente al de cuadro inicial.

2) El Virus

El VZV pertenece a la familia *Herpesviridae*. Es un virus ADN de doble cadena cuyo único reservorio es el ser humano. Ingresa al organismo por vía inhalatoria y es incorporado en las células

T de las amígdalas. A partir de ellas se traslada a la piel (y eventualmente a otros tejidos) por vía hematogena; por este medio y también por vía axonal centrípeta alcanza los ganglios sensitivos (dorsales y craneales y del sistema nervioso autónomo) en los cuales es capaz de permanecer en forma latente luego de la infección inicial. A diferencia de otros miembros de la misma familia, como el herpes simple, el VVZ afecta más de una neurona, ocasiona necrosis y muerte neuronal y fibrosis. Además tiene la capacidad de multiplicarse en la pared arterial (es el único virus conocido hasta ahora con esta propiedad) generando una inflamación vascular (la vasculopatía por VVZ) que, a su vez, puede ser el fenómeno fisiopatológico que produce eventos cardio y cerebrovasculares. Los primeros síntomas de HZ generalmente son picazón, hormigueo o dolor urente en el dermatoma correspondiente al ganglio donde el VVZ estuvo latente. Al cabo de unos días, y generalmente restringido al mismo dermatoma, aparece una erupción vesicular unilateral, que habitualmente se acompaña de dolor y dura entre 2 y 4 semanas. Los dermatomas que con más frecuencia se afectan son los inervados por los ganglios sensoriales espinales de T1 a L2 (más del 50% de los casos) y por la rama oftálmica del ganglio trigémino (entre 8% y 15% de los casos). Usualmente la recuperación se produce en un par de semanas. La complicación más frecuente del HZ es la neuralgia pos herpética (NPH), un dolor de origen neuropático que persiste luego de 90 días desde la aparición de la erupción, y que puede durar semanas, meses o incluso años. El dolor ocasionado por esta complicación puede ser prolongado y debilitante y afectar la calidad de vida del paciente. Se observa hasta en un 38% de los episodios de HZ, con frecuencia mayor a edades crecientes (un tercio de todos los casos de NPH se presentan en mayores de 60 años). Otras complicaciones son las sobreinfecciones bacterianas, compromiso visceral (neumonitis, hepatitis), afectación del SNC (encefalitis, meningitis, ACV) y complicaciones oculares que pueden conducir a secuelas graves como la ceguera, entre otras. Son más frecuentes con la edad avanzada, en pacientes >80 años con ciertas comorbilidades (DBT, EPOC, Asma, entre otras) y en HIC.

3) Carga de enfermedad:

En los datos publicados por distintos estudios del hemisferio norte la incidencia anual de HZ en la población general se sitúa entre 2 y 4.6/1000 personas/año. En la revisión sistemática de Curran y cols que muestra datos de Europa, Norte América, Asia y Oceanía, e incluyó personas >50 años, la incidencia global fue 5.15/1000 personas/año entre los 50 y 54 años, y 11.27/1000 personas/año en >85 años. En cuanto a los datos publicados en Latinoamérica, un meta análisis de 26 estudios realizado por Bardach y cols entre los años 2000 y 2020, la incidencia acumulada osciló entre 318 y 3423 casos/ 100 000 personas/año de seguimiento. En México se reportó una incidencia de 2.9 a 19.5 casos/ 1.000 habitantes/año, con un aumento de estas cifras proporcional a la edad.

En la Argentina se cuenta con pocos datos sobre la carga de la enfermedad: en un estudio retrospectivo publicado por Vujacich C y cols. en el que se analizaron 428 casos de HZ, con una mediana de edad de 57 años, el 83,1% de los pacientes no presentaban condiciones predispo-

nentes más allá de la edad; en el resto de los casos, las patologías de base más frecuentes fueron: trasplante de órgano sólido, infección por VIH y otros tipos de inmunodepresión. El 13% de los casos desarrolló NPH y no demostraron que el uso de corticoides protegiera contra la misma. En otro trabajo realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires, con seguimiento durante un año de 340 pacientes >60 años (promedio de edad 74 años) se vio una incidencia de 5.5/1000 casos/año, con un aumento en los grupos etarios mayores: 3.5/1000 casos/año entre los 60 y 64 años, y 6.6/1000 casos/año en >85 años.

4) Agente inmunizante

En Argentina, desde el año 2014 se contó con la vacuna a virus vivos atenuados (no disponible actualmente en nuestro país) y recientemente se licenció la vacuna inactivada de subunidades, recombinante, que contiene la glicoproteína E del virus de varicela zóster junto con el sistema adyuvante AS01. En el resto de este documento se denominará como vacuna HZRv.

HZRv se presenta en polvo y suspensión inyectable que debe reconstituirse. Cada dosis de 0.5 ml, una vez reconstituidos ambos componentes, contiene 50 µg de la Glicoproteína E adyuvada con AS01 (que contiene extracto de la planta *Quillaja saponaria* Molina y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A - MPL - de *Salmonella Minnesota*)

5) Eficacia y seguridad en inmunocompetentes.

Los estudios de eficacia de esta vacuna desarrollados en adultos a partir de 50 años, denominados ZOE-50 y ZOE-70, demostraron una robusta respuesta inmune tanto humoral como celular y una elevada eficacia para la prevención del HZ y de la NPH (tabla 1)

Tabla 1. Eficacia de la vacuna recombinante contra herpes zoster en adultos inmunocompetentes > 50 años

Estudio	Eficacia contra HZ
ZOE-50 (> 50 años)	97.2% (IC 95%, 93.7 - 99.0; P<0.001)
ZOE-70 (> 70 años)	89.8% (IC 95%, 84.2 - 93.7; P<0.001)
Análisis de Pool ZOE-50 & ZOE-70	91.3% (95% CI, 86.8 - 94.5; P<0.001)

La eficacia contra la NPH fue evaluada en el análisis de pool que comprende ambos estudios, ZOE-50 y ZOE-70 y la misma fue del 100% en el grupo de 50–69 años y de 88.8% en el de ≥ 70 años. También se demostró que redujo en forma significativa ($p \leq 0.0035$) el riesgo de otras complicaciones además de la NPH (formas diseminadas de la enfermedad, compromiso oftálmico, neurológico o visceral, vasculitis asociada a HZ, accidente cerebro vascular - eficacia vacunal de 93,7% y 91,6% en adultos ≥ 50 y ≥ 70 años respectivamente). Estos estudios fueron randomizados, ciego para el observador, controlados con placebo, donde la vacuna fue administrada en dos dosis con un intervalo de 2 meses. La seguridad evaluada en estos mismos estudios mostró reacciones locales solicitadas y sistémicas observadas dentro de los 7 días de la aplicación, que fueron más frecuentes en los que recibieron la vacuna comparada con placebo (79.0% vs. 29.5%).

6) Eficacia, inmunogenicidad y seguridad en poblaciones especiales

- *Personas con inmunocompromiso*

Dado que la HZRv disponible es no replicativa, se llevó a cabo un programa clínico que evaluó en diferentes estudios la seguridad, la inmunogenicidad y/o eficacia en distintas poblaciones de HIC. Los resultados obtenidos permitieron la aprobación de su uso en estos grupos de pacientes (Tabla 2) que recibieron un esquema de dos dosis de vacuna aplicadas al 0 – 1 o 2 meses.

Es importante aclarar que estos estudios NO se diseñaron para evaluar el impacto del uso concomitante de tratamientos inmunosupresores (IS) sobre la eficacia de la vacuna ni para evaluar el impacto de tratamientos IS específicos, sobre la eficacia de la vacuna.

Tabla 2 Programa clínico HZRv en pacientes inmunocomprometidos

Ensayos Controlados con placebo, edad ≥ 18 años	Zóster-002 50-70 días pos trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas	Zóster-039 Neoplasias hematológicas malignas	Zóster-041 Trasplante renal 4 a 18 meses post trasplante renal	Zóster-028 Tumores malignos sólidos De 8 a 30 días previos o durante la quimioterapia	Zóster-015 Personas que viven con el VIH
Fases	Fase 3 (N = 1846)	Fase 3 (N = 562)	Fase 3 (N = 264)	Fase 2/3 (N = 232)	Fase 1/2a (N = 123)
Variable	Eficacia	Eficacia	Inmunogenicidad Tasa de respuesta humoral		Inmunogenicidad/ Tasa de respuesta humoral y celular
Resultados	HZ: 68.2% (55.6-77.6) NPH:89.3% (22.5-99.8)	87.2% (44.3-98.6)	80.2% (71.9-86.9)	Pre Q 93.8% (85.0-98.3) En Q 63.6% (56.6-88.5)	96.2% (87.0-99.5) 90% (68.3-98.8)

- **Personas con enfermedades potencialmente mediadas por el sistema inmune (pEMI) sin tratamiento inmunosupresor**

Los pacientes con pEMI que no reciben tratamiento inmunosupresor tienen hasta 3 veces más riesgo de desarrollar HZ.

En el análisis post hoc de los datos de los ensayos pivotaes del ZOE-50/70, la eficacia de HZRv en los pacientes con 1 o más de una pEMI al momento de la inclusión fue del 90,5% (IC al 95 %: 73,5-97,5) en prevenir HZ, independientemente de la edad y a 4 años de seguimiento. Además, no hubo diferencias en la incidencia de efectos adversos entre los receptores de vacuna y placebo. Otros estudios analizados fueron también consistentes en que tanto los episodios de exacerbación de la pEMI (flares) como los efectos adversos, no se incrementaban al aplicar la vacuna.

- **Personas con otras co-morbilidades**

En el ZOE-50 y ZOE-70 se reclutaron aproximadamente 13.000 sujetos con enfermedades subyacentes, incluidas enfermedades asociadas a un mayor riesgo de padecer HZ. El análisis post hoc de eficacia frente a HZ confirmado realizado en pacientes con enfermedades habituales (enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las arterias coronarias, depresión o diabetes mellitus) indica que la eficacia de la vacuna está en línea con la eficacia global frente a HZ, entre 84,5 % (46,4-97,1) a 90,4 % (73,4-97,5).

- **Personas previamente vacunadas con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster**

En un ensayo clínico de fase III, abierto, multicéntrico (Zoster-048) se evaluó una pauta de 2 dosis de la HZRv administradas con dos meses de diferencia en 215 adultos ≥ 65 años de edad, previamente vacunados con la vacuna viva atenuada frente al HZ al menos 5 años antes, comparado con 215 sujetos de características similares que nunca habían recibido la vacuna viva atenuada frente al HZ. La respuesta inmune a HZRv no se vió afectada por la vacunación previa con la vacuna viva atenuada.

- **Personas con antecedentes de haber padecido HZ**

Los sujetos con antecedentes de HZ fueron excluidos del ZOE-50 y ZOE-70. En un ensayo clínico de fase III, no controlado, abierto (Zoster-033), 96 adultos ≥ 50 años de edad con antecedentes médicos documentados de HZ, recibieron 2 dosis de HZRv con 2 meses de diferencia. La vacuna fue inmunogénica en este grupo de pacientes: Geometric Mean Titer - GMC - de anti-gE un

mes después de la última dosis de la vacuna fue de 47.758,7 mUI/ml (IC del 95%: 42.258,8 -53.974,4).

- **Embarazo y lactancia**

No hay datos del uso de HZRv en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en el embarazo, desarrollo embrionario y fetal, parto o desarrollo posnatal. No se ha evaluado el efecto en niños alimentados con leche materna, tras la administración de HZRv a sus madres. Se desconoce si HZRv se excreta en la leche materna.

7) Dosis y vías de administración

La HZRv se administra por vía IM en dos dosis separadas por 2 a 6 meses entre ellas. En caso de inmunocomprometidos, pacientes que serán sometidos a tratamiento inmunosupresor o en lista de trasplante, se puede acelerar el esquema y aplicar la 2º dosis al mes de la anterior. Si el esquema no se completa en el tiempo indicado no debe reiniciarse, sino completarse.

Duración de la protección – Revacunación: hasta el momento, se estima una duración de la protección de 9-11 años. No está recomendado, por el momento, la revacunación en ninguno de los grupos mencionados.

8) Contraindicaciones y precauciones

La vacuna está contraindicada en caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la misma. No hay experiencia de uso en embarazadas para recomendar su uso de rutina en esta población, así como en mujeres amamantando. Sin embargo, las vacunas inactivadas, recombinantes o de subunidades no representan un riesgo en este grupo de personas o en sus niños, de modo que en forma individual puede evaluarse cada situación en particular.

9) Co-administración con otras vacunas

La vacuna contra el herpes zóster puede ser administrada antes, simultáneamente o posterior a las vacunas contra influenza no adyuvantadas, neumococo conjugada y polisacárida, dT, dTpa y contra la COVID19. No se recomienda el uso concomitante con otras vacunas debido a la ausencia de datos.

I0) Conservación y presentación

La vacuna se presenta en 2 envases: uno con polvo blanco (Antígeno) para una dosis en un vial y el 2° vial con suspensión para el inyectable (también para una sola dosis). La suspensión es un líquido opalescente, de incoloro a marrón claro.

Conservar en heladera a temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Infectología 2023 para la vacunación contra Herpes Zoster y sus complicaciones con la vacuna de subunidades recombinante, adyuvantada (HZRv)

En nuestro país la vacuna ha sido aprobada para la prevención del herpes zoster y las complicaciones relacionadas al HZ como la neuralgia post herpética en:

- adultos a partir de los 50 años de edad;
- adultos a partir de los 18 años de edad que tienen un mayor riesgo de HZ.

a. Personas con edad ≥ 50 años inmunocompetentes:

Dos dosis de HZR (IM) con intervalo mínimo de 2 meses y hasta 6 meses. Dosis administradas con intervalo < 1 mes no deben ser consideradas; intervalo > 6 meses pueden ser consideradas útiles y no se debe reiniciar el esquema. Igualmente se aconseja mantener los intervalos recomendados.

La vacuna puede indicarse independientemente de la historia de varicela, vacunación para la misma y no es necesaria el testeo serológico previo a la vacunación.

Enfatizar, además, la vacunación a partir de los 60 años y antes de los 70 años, ya que el riesgo de HZ y su complicación más frecuente (la NPH) aumentan significativamente con la edad.

Esta recomendación incluye tanto a las personas que no la hayan recibido previamente como a las que tengan vacunación previa con la vacuna viva atenuada (Zostavax – MSD).

En este caso, se sugiere respetar un lapso \geq a dos años entre las mismas.

b. Personas con inmunocompromiso ≥ 18 años

Dado que la vacuna disponible es no replicativa los huéspedes inmunocomprometidos

pueden recibirla. En este grupo, de ser posible, se recomienda un esquema acelerado: 0-1 mes.

- **Pacientes con trasplante de médula ósea (células progenitoras hematopoyéticas):** Administrar la vacuna HZRv de 6 a 12 meses después del trasplante. Preferiblemente, dos meses antes de la interrupción de la medicación antiviral y en ausencia de enfermedad de injerto contra huésped.
- **Receptores de trasplante de órganos sólidos:** cuando sea posible, administrar la vacuna antes del trasplante; el intervalo mínimo entre dosis es de cuatro semanas. Si la vacunación previa no es factible, se recomienda esperar de seis a 12 meses después del procedimiento, preferiblemente cuando la dosis de medicamentos inmunosupresores se reduzca (solo mantenimiento) y en ausencia, aunque poco frecuente, de enfermedad de injerto contra huésped.
- **Pacientes con cáncer:** Cuando sea posible, administrar la vacuna antes del inicio de la quimioterapia, tratamiento con inmunosupresores, radioterapia o esplenectomía. Si no pueden aplicarse las dos dosis en estas circunstancias, aplicar la primer dosis al menos 10 días previos a los mismos. Si no hay disponibilidad de tiempo, vacunar en el mejor momento para el paciente, cuando la inmunosupresión más intensa haya cesado.
- **Pacientes que usan anticuerpos monoclonales** En lo posible, administrar las dosis de vacuna en los períodos de menor intensidad de la inmunosupresión. Consultar al especialista, quien determinará la oportunidad de vacunación acorde al tratamiento biológico empleado.
- **Pacientes que viven con VIH/SIDA:** Los pacientes con niveles más altos de linfocitos CD4 y carga viral de VIH bajo control tendrán una mejor respuesta inmune a las vacunas en general. El uso de antirretrovirales también mejora la respuesta inmune a las vacunas. Se recomienda idealmente la vacunación con CD4 $\geq 200/\text{mm}^3$ y CV no detectable. Por otro lado, los pacientes con peor estado inmunitario y VIH más avanzado tienen un mayor riesgo de herpes zóster. En estos casos, corresponde al médico evaluar el mejor momento para la vacunación.
- **Pacientes con enfermedades potencialmente mediadas por el sistema inmune (pEMI) en tratamiento con inmunosupresores:** Cuando sea posible, completar el esquema de vacunación previo al inicio del tratamiento inmunosupresor (2° dosis aplicarla hasta los 10 días previos del inicio del mismo).

Si no pueden aplicarse las dos dosis en estas circunstancias, aplicar la primer dosis al menos 10 días previos al inicio de los mismos.

Si ya ha iniciado inmunosupresores, puede vacunarse. En lo posible, administrar las dosis en los períodos de menor intensidad de la inmunosupresión.

c. Personas con otras co-morbilidades

- Enfermedades potencialmente mediadas por el sistema inmune (pEMI) sin tratamiento con inmunosupresores:
 - o Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, miopatía inflamatoria, espondiloartritis, vasculitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, psoriasis, esclerosis múltiple, entre otras.
- Insuficiencia Renal Crónica terminal.
- Depresión.
- Diabetes
- Enfermedad pulmonar crónica y ASMA c/s tratamiento con corticoides inhalatorios.
- Insuficiencia Cardíaca Congestiva CF III-IV.
- Enfermedad hepática crónica
- Alcoholismo

Se recomienda enfáticamente vacunar a este grupo a partir de los 50 años y precozmente, basados en la alta carga de enfermedad y los datos de eficacia vacunal. Sin embargo, dado que la vacuna ha sido aprobada en personas a partir de los 18 años con riesgo aumentado de H. zoster, se podría considerar la aplicación de la vacuna con edad menor a 50 años, preferentemente entre los 40 y 50 años. Esta última recomendación debe interpretarse como recomendación de expertos basada en datos de carga de enfermedad y de seropositividad mundial para varicela > 90% a partir de los 40 años.

d. Personas con antecedentes de haber padecido HZ:

Debido a que la recurrencia de la enfermedad a corto plazo (<1 año) no es frecuente, sugerimos que la vacunación se realice a partir de los 6 a 12 meses después de un episodio agudo de HZ, considerando siempre la presencia de inmunocompromiso. Sin embargo, algunos expertos (ACIP – USA) consideran que no hay necesidad de esperar a esta fecha límite para aquellos que eligen recomendar la vacunación inmediatamente después de la resolución del cuadro de HZ, evitando perder la oportunidad de vacunación.

e. Personas que hayan recibido la vacuna viva atenuada contra el Herpes zoster:

Recomendamos la aplicación de la vacuna HZRv a personas que hayan recibido previa-

mente la vacuna viva atenuada, respetando un intervalo mínimo de al menos 2 meses, preferentemente 2 años. Sin embargo, sugerimos que los huéspedes inmunocomprometidos que, por circunstancias excepcionales, hayan recibido la vacuna viva atenuada, reciban la HZRv tempranamente, respetando el intervalo mínimo de 2 meses.

f. Aplicación en pacientes en tratamiento antiviral activo frente al virus de herpes zóster (Aciclovir, valaciclovir, famciclovir):

A diferencia de la vacuna viva atenuada, los antivirales no interfieren con la respuesta a la vacuna recombinante.

g. Embarazo y lactancia: no está recomendada aún en el embarazo por falta de datos en humanos; sin embargo, puede emplearse durante el periodo de lactancia por ser una vacuna inactivada de subunidades.

Bibliografía sugerida

- Anderson DVM, Masters NB, Guo A, Shepersky L, Leidner AJ, Lee G et al. Use of recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults aged >19 years: Recommendations of the advisory committee on immunization practices—United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(3):80-84.
- Bastidas A, et al. *JAMA* 2019;322:123–33.
- Berkowitz EM, et al. *J Infect Dis* 2015;211:1279–87.
- Brisson M, Edmunds WJ, Law B et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2021; 127: 305-14.
- Cohen JL. Herpes Zoster. *N Engl J Med* 2013; 369:255-63.
- Colindres R, Wascotte V, Brecx A, Clarke et al. (2020). Post hoc analysis of reactogenicity trends between dose 1 and dose 2 of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in two parallel randomized trials. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 1–6. doi:10.1080/21645515.2020.1741312
- Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1019–32

- Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, et al. Immune responses to a recombinant glycoprotein E herpes zoster vaccine in adults aged 50 years or older. *J Infect Dis*. 2018;217(11):1750–60
- Curran D, Callegaro A, Fahrback K, Neupane B, Vroiling H, van Oorschot D, Yawn BP. Meta-regression of herpes zoster incidence worldwide. *Infect Dis Ther* 2022; 11:389-403. doi: 10.1007/s40121-021-00567-8
- Dagnev AF, et al. *Lancet Infect Dis* 2019;19:988–1000
- Dagnev AL y cols. *Rheumatology* 2021;60:1226–1233
- Elgart ML. Skin infections and infestations in geriatric patients. *Clin Geriatr Med* 2002;18:89-101.
- Gnann JW, Hitley R. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002; 347:346
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/s-hingrix-epar-product-information_es.pdf
- Insinga R, Itzler R, Pellissier J et al. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 748-53.
- Kovac M, Lal H, Cunningham AL, et al. Complications of herpes zoster in immunocompetent older adults: incidence in vaccine and placebo groups in two large phase 3 trials. *Vaccine*. 2018;36(12):1537–41
- Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087–96
- Langan S, Minassian C, Smeeth L et al. Herpes zoster and Stroke Risk. *CID* 2014; 58 (1 June) 1497- 1503
- Marechal C, Lal H, Poder A, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥ 50 years of age: a randomized trial. *Vaccine*. 2018;36(29):4278–86
- Marta López-Fauqued · Maribel Co-van der Mee · Adriana Bastidas · Pierre Beukelaers · Alemnew F. Dagnev. Safety Profile of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Populations: An Overview of Six Trials *Drug Safety (2021)* 44:811–823
- Nagel MA, Cohrs RS, Mahalingam R et al. The Varicella zoster virus vasculopathies: Clinical, CSF, imaging and virologic features. *Neurology*. 2008 March 11; 70 (11): 853 – 860. Doi: 10.1212/01.wnl.0000304747.38502.e8
- Oostvogels et al, *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(12):2865-2872.
- Oxman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. *Varicella-zoster virus :virology and clinical management*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000: 246–275.

- Ping Hsun Wu, Yun Shiuan Chuang, Yi Ting Lin. Does Herpes Zoster increase the risk of stroke and Myocardial infarction? A comprehensive review J ClinMed. 2019. 8 , 547; doi: 10.3390/jcm8040547
- Rozenek M, Romani A, Aronson S, et al. Herpes zoster en adultos mayores en un hospital privado de la ciudad de Buenos Aires, junio 2013 – mayo 2014. Medicina (Buenos Aires) 2017; 77: 24- 30).
- Rozenek M, Boietti B, Ramilo M, et al. Neuralgia post herpética en adultos mayores. 5 años de control. Revista Argentina de Medicina. Vol 8. N° 1. Marzo 2020. <http://www.revistasam-com.ar...>
- Schwartz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine coadministered with seasonal influenza vaccine in adults aged 50 years or older. J InfectDis. 2017;216(11):1352–
- Tseng, Katia Bruxvoort, Bradley Ackerson, Yi Luo, The Epidemiology of Herpes Zoster in Immunocompetent Unvaccinated Adults ≥50 Years Old: Incidence, Complications, Hospitalization, Mortality, and Recurrence JID 2020:222 (1 September)
- Van Oorschot et al. A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide, HV&I. 2021;17:6,1714-1732
- Vink P, et al. Clin Infect Dis 2020;70:181–90
- Vink P, et al. Cancer 2019;125:1301–12
- Vujacich C, Poggi E, Cecchini D, Luchetti P, Stamboulian D. Herpes Zoster. Epidemiología y Clínica. Medicina (Buenos Aires) 2008; 68:125-128).
- Yawn B, Wollan P, Kurland M. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. Mayo Clin Proc 2011; 86: 88-93.