

Artículo de revisión

Herpes Zoster, afección neuropática y SARS-CoV-2 en adultos mayores

Sanz López, Vanessa¹, Valero González, Julián Manuel²

¹ Universidad de Zaragoza, Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud y los Deportes. Aragón, Zaragoza, España. Psicóloga, Gerontóloga Social y profesora. E-mail: 432123@unizar.es. 0000-0003-0071-9130

² Universidad de Zaragoza, Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud y los Deportes. Aragón, Zaragoza, España. Terapeuta Ocupacional, Gerontólogo Social, Postgraduado Urgencias en Psiquiatría, técnico en Documentación Sanitaria y profesor. E-mail: 432140@unizar.es. 0000-0002-6489-5099

Resumen

El siguiente estudio pretende aportar una visión global del proceso patológico neurocutáneo y neuropático denominado herpes zóster (HZ) en el grupo poblacional correspondiente a mayores de 65 años y su afectación durante la pandemia por SARS-CoV-2. Patologías de gran relevancia en el adulto mayor consecuencia de su origen y secuelas neurológicas. Se ha realizado a través de una exhaustiva revisión narrativa ante la falta de variedad de estudios que relacionen ambas (HZ/SARS-CoV-2) reseñando epidemiología, afecciones y tratamiento de la nombrada enfermedad, en el actual contexto epidémico global, dadas las variadas expresiones cutáneas en pacientes infectados por coronavirus y su vacunación preventiva.

Palabras clave MeSH: Envejecimiento, SARS-CoV-2, grupos de población, pandemias, infección por herpes, neuropatía.

Abstract

The following study aims to provide an overview of the neurocutaneous, and neuropathic pathological process called herpes zoster (HZ) in the population group corresponding to the over 65 years of age and its affectation during the SARS-CoV-2 pandemic. Pathologies of great relevance in the elderly due to their origin and neurological sequelae. It has been carried out through an exhaustive narrative review in view of the lack of a variety of studies relating both (HZ/SARS-CoV-2) outlining epidemiology, affections, and treatment of the mentioned disease, in the current global epidemic context, given the varied cutaneous expressions in patients infected by coronavirus and its preventive vaccination.

Keywords MeSH: Aged, SARS-CoV-2, population groups, pandemics, Herpes infection, neuropathy.

Fondo

El siguiente estudio pretende dar una visión general del proceso patológico neurocutáneo y neuropático denominado herpes zoster (HZ) en el grupo de población correspondiente a los mayores de 65 años y su afectación durante la pandemia de SARS-CoV-2. Patologías de gran relevancia en el anciano por su origen y secuelas neurológicas. Se ha realizado una revisión narrativa ante la falta de variedad de estudios que relacionen ambos (HZ/SARS-CoV-2), esbozando la epidemiología, afectación y tratamiento de la enfermedad, en el actual contexto epidémico mundial, dada la variada expresión cutánea en pacientes infectados por el coronavirus y su vacunación preventiva [1-9].

En diciembre de 2019, el SARS-CoV-2 o coronavirus del síndrome respiratorio grave 2 apareció en Wuhan (China). Tras su rápida evolución, ha provocado un estado de pandemia mundial debido a su alta contagiosidad y comportamiento heterogéneo. Entre otras cosas, se asocia a diversas manifestaciones externas como erupciones, vesículas similares a las de la varicela, urticaria y secuelas de comportamiento [6].

Objetivos

Los objetivos del estudio son claros: reflexionar sobre la patología conocida como herpes zoster, sus manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamientos y posibles secuelas neurológicas, así como su mayor incidencia en las personas mayores. Correlacionar su existencia e incidencia en relación con la infección por SARS-CoV-2 y si su manifestación es real como signo/síntoma de la infección y/o como reacción, como posible efecto adverso, a la vacuna contra el COVID-19.

Por otro lado, se pretende animar a los profesionales, tanto clínicos como especialistas, así como a los equipos editoriales de las revistas científicas a realizar revisiones de casos, sistemáticas, bibliográficas, o cualquier otro trabajo relacionado, dada la escasa presencia de estos en la actualidad. Es un tema de vital importancia tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, hoy en día fundamental, siendo especialmente útil para los profesionales para denotar su exhaustiva observación clínica, preventiva y asistencial.

Se concluye que la mejor acción preventiva contra el SARS-CoV-2 es la vacunación, pero se establece una vaga relación en la incidencia de herpes zoster como signo/síntoma de COVID-19, la reacción a la vacunación y sus secuelas conductuales por afectación neurológica.

Métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos PubMed entre noviembre y marzo de 2022 y sólo se encontraron 10 artículos que estudiaban el HZ/SARS-CoV-2, de los cuales 9 eran adecuados para el estudio. Se analizaron los datos de los pacientes y la información sobre la vacuna. Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos de herpes zóster con análisis de la patología, los signos, los síntomas, el tratamiento, el diagnóstico y las secuelas.

Resultados

Herpes Zoster - SARS-CoV-2. Etiología

Ante la observación y diagnóstico de expresiones cutáneas desiguales en pacientes infectados con COVID-19, no hay muchos estudios que lo relacionen con el Herpes Zoster. Ya que es una enfermedad viral de la piel. El Herpes Zóster (del griego 'herpein' y "herpein", en español arrastrarse) se refiere a un patrón eruptivo particular de presentación sigilosa, deslizante, rastrera y "sibilante" que va de lo agudo a lo crónico y a la reactivación. La variedad Zoster se denomina Herpes Zoster (HZ), Herpes Zóster o ganglionitis posterior aguda [5,6,8,10-15].

Es una patología infecciosa neurocutánea que al adherirse e infectar al ser humano provoca una erupción cutánea dolorosa y vesicante (ampollas). Puede desarrollarse en cualquier parte del cuerpo, pudiendo extenderse por diferentes regiones dérmicas y vísceras, aunque la mayor incidencia aparece alrededor de los lados (izquierdo y derecho) del tronco humano con distribución en franjas [10,11].

Pertenece a la familia Herpesviridae, que se subdivide en tres categorías: alfa-herpesvirus HSV-1 (herpes simplex 1) y HSV-2 (herpes simplex 2); y VZV (virus de la varicela zoster), que es uno de los más frecuentes en humanos y se considera el más agresivo [9- 11]. La incidencia del herpes zóster aumenta con la edad, con unos 3 y 10 casos por 1000 en individuos de 50 y 80 años, respectivamente [1,5, 6,7,8,10-12].

Existen diferentes tipos de herpes zoster, dada su multifocalidad: HZ oftálmico: afecta al ganglio del trigémino o ganglio de Gasser, en el área distributiva oftálmica del quinto nervio craneal; HZ geniculado: Síndrome de Ramsay Hunt o síndrome ótico producido por la acción viral en el ganglio geniculado; HZ intrabucal: es bastante infrecuente. La neuralgia postherpética (NPH) afecta principalmente a los adultos geriátricos, presentándose en aquellos casos (de baja incidencia) que son recurrentes, quedando clara su afectación nerviosa [1,13].

La reactivación viral de la varicela-zóster suele comenzar en adultos de mediana edad como HZ. Con la incidencia epidémica aparecida en 2019 por el SARS-CoV-2 se han reflejado y referido expresiones en la piel y siguen surgiendo comúnmente, según los estudios, durante su evolución en adultos mayores e incluso en mujeres embarazadas [5-8].

Características

La forma más común de transmisión es por vía aérea, aunque también puede transmitirse por contacto (vía dérmica). El nivel de infección o tasa media de infectividad es del 75%, con un máximo a las 24-48 horas previas al inicio del exantema y con permanencia durante los 3 a 4 días siguientes [10]. Su periodo de incubación trasciende a la epidermis tras 14-16 días de proceso y se generaliza en el organismo [10-12,14].

Orgánicamente se propaga por desplazamiento de la carga viral a lo largo de los axones neuronales alcanzando los ganglios sensoriales donde establece su latencia. Los estudios muestran que entre el 1 y el 7% de las neuronas de los ganglios sensoriales afectadas en esta fase pueden contener el genoma (>10 copias/células virales) [10,14]. Signos: erupción vesicular generalizada, inflamación de los ganglios de las raíces sensoriales, del dermatoma asociado a la piel e incluso del cuerno de materia gris posterior y anterior, de las meninges y de las raíces dorsales y ventrales [10,14].

El ser humano es la única fuente de infección que actúa como reservorio [10,14].

La inmunidad celular contendrá mayoritariamente al virus en fase de latencia conteniendo su reactivación, con la colaboración de la respuesta humoral protectora [11-14]. La inmunidad celular que, con sus manifestaciones antigénicas, mantiene el estado de alerta y perpetúa la vigilancia inmunológica [10].

Una de sus características más acusadas es el dolor, antecedente de las lesiones eruptivas, que a veces aparece antes de la presunta reactivación. El dolor puede estar presente antes, durante y después del episodio en sus diferentes condiciones (por ejemplo, como neuralgia post-herpética) debido a su acción sobre las terminaciones nerviosas, produciendo un dolor intenso y persistente [10,15].

Por tanto, entre los grupos de riesgo se encuentran las personas con estados de inmunodepresión y diabetes. A lo que hay que añadir factores de riesgo como los traumatismos mecánicos, el estrés psicológico, la predisposición genética, el sexo femenino y la raza caucásica [1,6,7], por lo que la mortalidad por infección por coronavirus será mayor entre los pacientes oncológicos [6].

El diagnóstico del herpes zóster se basa en el cuadro clínico o la anamnesis con pruebas complementarias, en casos dudosos, con el aislamiento del virus (método de reacción en cadena de la polimerasa) o la detección de antígenos del VZV [14]. Existen manifestaciones atípicas en pacientes inmunodeprimidos en los que se utilizan pruebas de laboratorio o en mujeres embarazadas [6,15].

Las complicaciones más habituales del HZ son las bacterianas secundarias a erupciones cutáneas por estreptococos [14], impétigo (producido por cocos grampositivos, *S. aureus* y *pyogenes*), celulitis facial (grampositivos), *Pseudomonas aeruginosa* (frecuente en ancianas diabéticas) con posibilidad de acabar en septicemia [12].

También pueden producirse afecciones viscerales, sabiendo que el 20% de los adultos afectados presentan cambios en las radiografías de tórax por neumonía intersticial [14] con fiebre alta, cianosis, tos con expectoración hemoptoica, taquipnea y afectación pleural [12]; oftalmológicamente, suelen producirse en pacientes inmunocomprometidos. La arteritis necrotizante es una consecuencia del HZ oftálmico con hemiparesia contralateral retardada (su tasa de mortalidad puede alcanzar el 20%) y se da en pacientes con antecedentes de HZ oftálmico reciente [15] y la retinitis, que provoca necrosis retiniana aguda por VZV [14,15] y cuyas variantes más agresivas se han visto en pacientes con VIH [15].

Puede producirse una encefalitis aguda por VZV, aunque es rara [14,15], es más frecuente en el "herpes cefálico" y en las formas diseminadas. La mortalidad se sitúa en torno al 10% de los casos. Algunos pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con SIDA y marcada depleción de CD4, pueden presentar formas crónicas de encefalitis [16]. Las complicaciones se multiplican exponencialmente en pacientes inmunocomprometidos de diferentes orígenes [12-15], siendo susceptibles de infección: pacientes trasplantados, portadores de VIH, diabéticos o pacientes sometidos a quimioterapia programada.

Las complicaciones neurológicas, y dada la naturaleza neuropática del dolor, son el origen de muchas consultas hospitalarias y ambulatorias, siendo la 7ª causa de consultas neurológicas [12]. Sin embargo, los trastornos que más atención requieren son los que se producen tras una infección y la condición de neuralgia posherpética (NPH) que es la complicación más frecuente [12,14-16]. En 2018 se publicó una revisión sobre las causas en modelos neurobiológicos de la NPH con el concepto contemporáneo (clásico) y una nueva hipótesis planteada [17].

Hablaremos de "herpes cefálico" cuando se produzca parálisis de Bell y afectación de otros nervios craneales (hipoacusia, acúfenos, vértigo, disfagia...), con estudios de resonancia magnética (RM) que demuestran cambios en el tronco cerebral en el 53% de los pacientes. El síndrome de Ramsay-Hunt representa el 12% de todas las parálisis faciales unilaterales, y suele dejar secuelas en el 90% de los pacientes no tratados [12].

En cuanto a las consideraciones generales [16], el HZ afecta con mayor frecuencia (55%) a la zona torácica, seguida del nervio trigémino (20%), lumbar (13%), cervical (11%) y un 2% sufre dermatomas sacros. [9-17].

Sin la condición de pandemia ni la incidencia del SARS-CoV-2, el herpes zóster se asocia a una mortalidad significativa. Se produce por la reactivación del virus de la varicela zóster (VZV) latente tras una disminución de la inmunidad celular, que suele estar asociada al aumento de la edad, la enfermedad inmunosupresora y los estados de tratamiento [1,3,6,7,8].

Epidemiología

El HZ es frecuente con una incidencia fuertemente relacionada con la edad (2-3/1000 personas en la población general, frente a 7-10/1000 a partir de los 50 años) y la inmunodeficiencia [9,16]. En Italia, la incidencia es de 6'42/1000 personas de ≥ 50 años [6,18]. En Europa, Estados Unidos (EE. UU.) y Canadá, los estudios reflejan la relación directa entre la incidencia y la edad [12,14,15,18].

En EE. UU., la incidencia registrada es de 500.000 casos (el 20% de la población afectada a lo largo de la vida), de los cuales la incidencia en personas entre 65 y 75 años está entre 6,5-9,9/1.000 personas/año, y en personas mayores de 75 años asciende a 12/1000 personas/año [12].

En 2007 (15), un estudio realizado en EE. UU. situó la incidencia en 3,9-11,8 casos/1000 habitantes mayores de 65 años, confirmando el aumento de la incidencia del HZ, al igual que la investigación del KPNW sobre el HZ durante los años 1997-2002 [19].

Sin embargo, en el año 2000 un estudio para identificar las tasas observadas de HZ (20) informó de incidencias similares (sin encontrar un aumento de la incidencia de la enfermedad) en comparación con otros estudios de 10 a 20 años antes.

En el Reino Unido los estudios realizados entre 2000-2011 en 144.959 adultos diagnosticados de HZ, reflejaron que la incidencia en edades de 75-79 años se elevó a 7'1/1000 personas.

Todos los estudios realizados en 2012 muestran un sorprendente aumento de la incidencia de episodios de zoster asociados a la edad después de los 50 años [22]. Los estudios epidemiológicos del HZ en la población adulta en España son escasos. Picazo et al. en 1997 y 1998 comunicaron una incidencia de 1,24/1.000 personas/año [12] y los estudios de Gil et al. sobre las hospitalizaciones por herpes zoster en 1999-2000 mostraron que el 78% de los 6.324 casos hospitalizados eran mayores de 50 años [12]. Unos años más tarde, la proporción era de alrededor de 10/100.000 personas/año [16,22].

En Aragón, según los datos obtenidos de las historias clínicas de atención primaria desde 2010 hasta 2015 [23], se observa (Tabla 1) el aumento de la incidencia en los mayores de 65 años (media del 44% de todos los casos) y tasas dos veces superiores a la media global en 2015. El grupo de edad con mayor incidencia es el de 75 años o más, siendo casi el 60% mujeres. En 2017 se produjo un descenso del 8'4% de casos respecto a los 5 años anteriores. Por grupos de edad, destaca la baja incidencia acumulada del grupo de 75-79 años [24].

Según la OMI AP en 2018 la incidencia en Aragón en número de casos volvió a ser como años anteriores a 2017 [25]. La mortalidad por HZ, según datos del conjunto mínimo básico de datos, CMBD (1998-2004) se estima entre 0,05 y 0,07/100.000 persona/año, aumentando a 0,6/100.000 p/año en los mayores de 65 años [12]. En Europa, la mortalidad es baja, pero alcanza los 19,5/100.000 personas-año en los mayores de 95 años [16].

En Brasil, se reportó en un estudio un aumento de la incidencia de HZ en el curso pandémico entre marzo y agosto de 2020 para el SARS-CoV-2. Se concluyó con un aumento del 35,4% en comparación con el mismo período entre 2017 y 2019.

Se han notificado casos de HZ durante la pandemia de coronavirus en todos los grupos de edad, con una alta afectación del nervio trigémino (41,3% del total) y más de la mitad de afectados por herpes oftálmico [1,3].

Los estudios muestran que la incidencia del herpes zóster aumenta en 3,1/1000 en el grupo de edad de 45-54 años, en 5,7/1000 en el grupo de 55-64 años y en 11,7/1000 en el grupo de más de 65 años. La incidencia de HZ en la población no vacunada contra la COVID- 19 y en personas inmunodeprimidas mayores de 50 años fue de 9,92/1000 [3,6,8].

Tabla 1. Incidencia del herpes Zoster, años 2010-2015.

Casos	Año											
	2010		2011		2012		2013		2014		2015	
100%	6.722		6.996		6.896		6.380		6.713		6.828	
Total ≥65	2.904		3.021		3.039		2.817		2.994		3.041	
% ≥65	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Del total	15'8	27'3	17'2	27'3	17'4	26'3	16'7	27'4	17'4	26'7	17'7	26'7
Total ≥75	1.736		1.879		1.807		1.656		1.651		1.739	
% ≥75	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
ños del total	9'2	16'6	9'9	16'9	9'7	16'4	9'1	16'8	9'0	15'6	9'5	15'9

Fuente: Historia Clínica Atención Primaria, Aragón, España, años 2010-2015.

La infección por coronavirus (SARS-CoV-2) relacionada con el síndrome respiratorio agudo severo se ha asociado a un problema inmunológico (disfunción en las células T) y ha habido una incidencia, comunicada por los profesionales, de herpes zoster en los pacientes afectados. Su presentación fue atípica en pacientes con linfopenia, y hay que tener en cuenta que, según los estudios, no se ha podido determinar una relación causal del aumento del herpes zoster con la incidencia del COVID-19 [3].

Clínica – Síntomas y signos

Las manifestaciones clínicas [26] del HZ pueden dividirse en 3 fases:

- a) Pre-eruptiva (neuralgia preherpética) caracterizada por fenómenos sensoriales a lo largo de uno o más dermatomas cutáneos con una duración de 1-10 días, generalmente con dolor y menos frecuentemente picor o parestesia. El dolor puede simular una cefalea, una iritis, una pleuresía, una neuritis braquial, un dolor cardíaco, una apendicitis u otra enfermedad intraabdominal, o una ciática que puede dar lugar a otros diagnósticos. Pueden presentarse otros síntomas, como malestar general, mialgia, cefalea, fotofobia y, con poca frecuencia, fiebre.
- b) Erupción aguda marcada por un eritema irregular acompañado ocasionalmente de induraciones en la zona dermatómica, linfadenopatía regional. En esta fase o más tarde, se desarrollan vesículas herpetiformes agrupadas en la base eritematosa. Las vesículas son inicialmente claras, pero con el tiempo se vuelven turbias, se rompen, forman costras y se involucionan. Pueden producirse cicatrices si las capas epidérmicas y dérmicas más profundas se han visto comprometidas por la excoriación o la infección secundaria. Algunos pacientes sufren dolor, pero sin erupción vesicular (zoster sine herpete). Los síntomas se resuelven en 10-15 días y la recuperación de las lesiones suele requerir un mes o más.
- c) Fase crónica (neuralgia post-herpética) caracterizada por un dolor persistente que perdura 30 o más días después de la infección aguda.

Casi todos los adultos sufren dolor en la fase eruptiva aguda [26]. El dolor, localizado, puede ser punzante, disestésico (neuropático, acompañado de parestesias y alteraciones sensoriales). Suele ser moderado en la infancia y la adolescencia, pero muy intenso en los ancianos [13]. En la neuralgia post-herpética, en personas mayores de 60 años, puede ser grave, incapacitante y persistir durante semanas, meses o años [26]. Suele corresponder a regiones torácicas o lumbares en la zona de distribución de uno o varios dermatomas adyacentes y también pueden aparecer lesiones satélites, con la existencia de adenopatías regionales que desencadenan fiebre y malestar general (15% de los casos) [27].

La zona lesionada, que suele seguir formándose durante 3-5 días, presenta hiperestesia y dolor, que puede ser intenso. A las 24-72 horas las vesículas se vuelven purulentas y a los 7-10 días aparecen costras de color marrón amarillento, que pueden persistir durante 2-3 semanas, manteniendo el eritema, la pigmentación e incluso cicatrices deprimidas [7,8,12,13,18].

Dependiendo de la localización, si se produce en la primera rama del trigémino, ganglio del trigémino o ganglio de Gasser en la zona de distribución de la división oftálmica del quinto nervio craneal (HZ oftálmico) será más doloroso y con mayor número de complicaciones.

Se manifiesta con dolor y erupción vesicular alrededor del ojo y la frente, en la zona de distribución de la división oftálmica (5º nervio craneal). La enfermedad ocular puede ser grave. El hallazgo de vesículas en la punta de la nariz (signo de Hutchinson) indica una afectación nasociliar y un mayor riesgo de enfermedad ocular grave, con afectación de la córnea (80% de los casos). Sin embargo, el ojo puede estar afectado sin lesiones en la punta de la nariz [1,3,6,8,12-13].

El HZ intrabucal o la afectación de las ramas del trigémino maxilar y mandibular es infrecuente, no se asocia a síntomas prodrómicos intrabucales, pero puede causar osteonecrosis del hueso maxilar y exfoliación espontánea de los dientes [28].

El HZ geniculado, síndrome de Ramsay Hunt o síndrome ótico, está causado por la acción viral en el ganglio geniculado, produce otalgia, parálisis facial y a veces vértigo.

Se forman vesículas en el conducto auditivo externo y el paciente puede perder el sentido del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua [13].

Menos del 4% de los pacientes con herpes zóster experimentan otro brote. Sin embargo, muchos pacientes, especialmente los adultos mayores, presentan un dolor persistente o recurrente en el área de distribución afectada que puede persistir durante varios meses o años o de forma permanente, debilitando en gran medida al paciente, una condición patológica denominada neuralgia postherpética [13].

Diagnóstico

Cualquier proceso patológico requiere un diagnóstico diferencial correcto. Por ello, el HZse diagnostica específicamente por la historia clínica (HC), la exploración y los hallazgos resultantes. En la mayoría de los casos el aspecto característico, por distribución y aspecto de la lesión, suele ser suficiente para el diagnóstico [12,18].

Sin embargo, ante la presencia de erupciones anormales, en sujetos con antecedentes inmunosupresores, presentaciones graves de la infección y sospecha de afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) serán suficientes para requerir pruebas de laboratorio para un diagnóstico virológico preciso [14,15]. Estas pruebas servirán para identificar el tipo de virus y ante la presencia de exantema en pacientes vacunados saber si su origen es natural o debido al proceso de vacunación [12].

En caso de sospecha y diagnóstico incierto es conveniente, mediante la técnica de Tzanck, la detección, o no, de células gigantes multinucleadas para encontrar la infección por HZ. La detección de antígenos mediante biopsia es útil para establecer el diagnóstico. Otras pruebas complementarias que ayudarán al diagnóstico son el cultivo del líquido vesicular (lesiones), el examen microscópico electrónico, el raspado de las lesiones y la tinción de Giemsa [12,29]. Todos los estudios coinciden en que el hallazgo que más contribuye al diagnóstico patológico es la aparición de erupción vesicular [12,13,29], exantema y, en ocasiones, dolor localizado (dermatomas).

Tratamiento

Una vez diagnosticado el HZ, el tratamiento consiste principalmente en:

A.- Antivirales orales/vía sistémica (Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir, Brivudina). Mejoran la cicatrización y reducen la inflamación, las complicaciones graves en los estados inmunodeprimidos y el embarazo (agudo/crónico), la duración de las erupciones en los estados agudos y la aparición de la neuralgia post-herpética, de mayor riesgo en los ancianos (Jackson et al) [12].

El tratamiento antiviral mejora el curso de la enfermedad en casi todos los pacientes con infección aguda (HZ) y es el primer tratamiento de elección en pacientes mayores de 50 años, pacientes inmunodeprimidos y pacientes con trastornos nerviosos oftálmicos [30]. Debe administrarse en las 72 horas siguientes a la aparición de las lesiones cutáneas, que son más eficaces [30].

Estos fármacos tienen una seguridad demostrada, pero es necesario modificar las dosis según la función renal debido al aclaramiento de creatinina en los pacientes renales. La brivudina oral a dosis de 125 mg/día durante 7 días ha demostrado mayor eficacia que el aciclovir 800 mg. 5 veces/día, pero está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos y en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica (especialmente si fueron tratados con 5-fluorouracilo y sus preparados tópicos o profármacos: capecitabina, floxuridina, tegafur) y 5-

fluoropirimidinas (flucitosina), ya que provoca un aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas (letal) [6,30].

En el caso de la neuralgia postherpética, pueden surgir dificultades debido al curso lento de la evolución en muchos pacientes y el tratamiento es difícil [17,30]. En estos casos, los fármacos de elección son la gabapentina [12,17] para el dolor, los antidepresivos cíclicos [12] y la pomada tópica de capsaicina o lidocaína [30]. Otros requerirán analgésicos opiáceos y otros desarrollarán una mejora con la administración intratecal de metilprednisolona [17].

Un aumento moderado de la cicatrización y la mitigación del dolor agudo, según algunos estudios, se han asociado a la acción de los corticosteroides, sin embargo, se ha demostrado que no reducen la incidencia de la neuralgia postherpética [12]

Durante la epidemia de coronavirus SARS-CoV-2, se han utilizado principalmente el aciclovir oral y el valaciclovir, que el aciclovir intravenoso se utilizó en las infecciones más graves y el famciclovir en las formas más leves. Los resultados de los tratamientos fueron eficaces. Por otra parte, en la linfopenia, asociada a la infección por COVID-19, se produjo una clara disminución de los niveles de células T y las células T resultantes se agotaron funcionalmente [1].

HZ Vacunación

Un posible tratamiento preventivo, generalmente para las personas mayores, es la vacunación contra el herpes zóster, derivado de la cepa de la varicela, concretamente la cepa OKA. Según los estudios realizados, disminuye la incidencia (HZ), los efectos y las complicaciones, especialmente en el caso de la neuralgia post-herpética [31], ya que tiene una carga viral de 19.400 unidades formadoras de placas, frente a las 1.350 PFU de la correspondiente a la varicela y no contiene mercurio ni timerosal, e induce un refuerzo de la respuesta inmunitaria celular, especialmente de los linfocitos T, evitando su reactivación [31].

Los estudios sobre el potencial de la vacuna contra el herpes zóster concluyeron que: en personas sanas de más de 59 años, se desarrolló una buena respuesta inmunitaria tras la vacunación.

Su eficacia clínica (prevención del HZ) sólo se analizó en el "Estudio de prevención del herpes zóster" [32] resultando revelador:

1. Reducción del 61,1% de la carga de la enfermedad (IC 95%: 51,1-69%).
2. Disminución de la incidencia de neuralgia post-herpética en un 66,5% (IC 95%: 47,5-79,2%).
3. Incidencia de herpes zoster en el grupo placebo: 11,2/1.000 personas/año; en los vacunados: 5,42/1.000 personas/año, $p < 0,001$; eficacia global de la vacuna del 51% (IC 95%: 44-58). Hay diferencias entre los menores de 70 años (63,9%) y los mayores de 70 años (37,6%) ($p < 0,001$).

En cuanto a su seguridad, mostró buena tolerancia y en referencia a los efectos adversos, los más frecuentes en el grupo vacunado fueron dolor, prurito, eritema, hinchazón y calor local. Se describieron pocos efectos menores como: cefalea, fiebre, infección respiratoria, diarrea, astenia y rinitis. También se notificaron erupciones cutáneas como herpes zoster varicela en ambos grupos. Los datos reflejan una duración aproximada de la protección de 4 años con la vacuna, pero estos datos aún están en estudio [12]. Hasta el momento, no se ha establecido ningún recordatorio [9,33].

Algunos autores sostienen que Zostavax® [27] está indicado para la prevención del herpes zóster y la neuralgia posherpética (NPH) relacionada con él en personas de 50 años o más. En Europa fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2007, inicialmente a partir de los 60 años, pero ahora está aprobado para los mayores de 50 años [12].

Estudios más actuales (2017) recomiendan Shingrix (aprobada en 2017, FDA) como vacuna profiláctica de primera elección en personas con riesgo de HZ. Vacuna, subunidad recombinante, que ha demostrado su eficacia en la prevención del HZ en mayores de 50 años. Descrita por la combinación de la glicoproteína VZE y el sistema adyuvante AS01B, confiere seguridad y eficacia en personas mayores e inmunodeprimidas. Sirve para prevenir el HZ y la neuralgia postherpética [18,27,30].

En la bibliografía se encuentran otras modalidades de tratamiento, pero destacamos una de las investigaciones realizadas, previa evaluación, que confirma que la ozonoterapia, aplicada por insuflación rectal, es una modalidad terapéutica que puede mejorar a los pacientes de Herpes Zoster intercostal [29].

SARS-CoV-2 Vacunación

La vacunación contra el coronavirus ha demostrado ser segura y es esencial para superarla enfermedad [6]. Se han notificado como efectos adversos dolor en el lugar de la inyección, fiebre, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. Sin embargo, se han comunicado pocos estudios que analicen la incidencia de HZ tras la vacunación contra el SARS-CoV-

2. Se informó de una incidencia de herpes zoster en el 1,3% de los vacunados contra el COVID-19 [6].

Hasta ahora apenas hay literatura que informe sobre la incidencia del herpes zóster, se han reportado varios casos de reactivación tras la vacunación con el virus de la gripe, la hepatitis A, la rabia, la fiebre amarilla y la encefalitis japonesa, con pocos casos referidos a la afectación del nervio palatino mayor afectado por el HZ [4,6].

Según varios estudios que analizaron casos de HZ tras la administración de la vacuna de ARNm BNT162b2 en pacientes con antecedentes personales de oncología, el HZ se desarrolló 24 días después de la segunda vacunación. La localización de la reactivación se desarrolló exactamente en el lugar de la resección de la cirugía oncológica.

Los pacientes afectados presentaron linfocitopenia o cualquier otro signo inmunosupresor; fueron tratados con aciclovir con total eficacia [6].

Otros casos de reactivación del herpes zoster se encontraron 5 días después de la vacunación contra el SARS-CoV-2 en una persona de 79 años, en seis pacientes inmunodeprimidos con patología inflamatoria autoinmune, donde se desarrolló poco después de la vacunación con ARNm BNT162b2 [6,8]. Por otro lado, se ha descrito que en la enfermedad del VIH la incidencia del HZ aumenta debido a la disminución celular, lo que refuerza la importancia de la inmunidad de las células T para la latencia del virus del herpes zóster [6,8].

Discusión

Son necesarios más estudios bibliográficos sobre estas patologías, su observación como signo/síntoma y las alteraciones neurológicas referidas (alteraciones sensoriales, parálisis, alteraciones del sistema nervioso central, dolor, vértigo, etc.). Específicamente, se necesitan estudios relacionados con el herpes zoster, tanto como posible evidencia del SARS-CoV-2, como para reflejar esta patología como efecto adverso de la vacunación contra el COVID. Será relevante como evidencia diagnóstica y preventiva, así como para su tratamiento.

Conclusiones

Queda reflejada la afección por complicaciones neurológicas, y dada la naturaleza neuropática del dolor, son fuente de muchas consultas hospitalarias y ambulatorias, siendo la 7ª causa de consultas neurológicas [12,14-16]. En 2018 se publicó una revisión sobre las causas en modelos neurobiológicos de la NPH con el concepto contemporáneo (clásico) y una nueva hipótesis planteada [17].

La existencia de complicaciones como: Afectación del Sistema Nervioso Central (SNC); Parálisis de Bell y afectación de otros nervios craneales (hipoacusia, acúfenos, vértigo, disfagia.), con alteraciones en el tronco cerebral (53% de los pacientes); Parálisis facial

unilateral, y suele dejar secuelas en el 90% de los pacientes no tratados [12]; Alteraciones sensoriales (con dolor, picor y/o parestesias); Dolor disestésico (neuropático, acompañado de parestesias y alteraciones sensoriales), neuritis braquial, malestar general, vértigo, pérdida del sentido del gusto, mialgias, cefaleas y fotofobia son otras alteraciones neurológicas desarrolladas que pueden dar lugar a otro tipo de diagnósticos. Los tratamientos farmacológicos incluyen la gabapentina [12,17], los antidepresivos cíclicos [12], los opioides y la administración intratecal de metilprednisolona [17].

La mayoría de los autores señalan la falta de cantidad, variabilidad y frecuencia de los estudios epidemiológicos sobre el herpes zóster, incluyendo la alta incidencia en personas mayores y, más aún, en aquellas con patologías previas asociadas [1-9,18,34].

Dada la incidencia del herpes zóster en mayores de 64 años, y tras la incorporación de la vacuna en España, debería existir una red de vigilancia para su seguimiento por grupos de edad, duración de la protección y recordatorio y analizar el coste-efectividad, sin olvidar a los pacientes de riesgo (como en nuestro caso serían los pacientes de edad muy avanzada ≥ 80 años) o inmunodeprimidos, ya que por ejemplo los pacientes con linfoma o mieloma están excluidos de la vacuna contra el HZ [21].

Las investigaciones realizadas recomiendan que el primer factor a tener en cuenta para la vacunación contra el HZ es la edad, como principal factor asociado a una mayor incidencia y gravedad [30].

Por lo tanto, se concluye que la vacunación contra el herpes zóster en adultos se recomienda a partir de los 60 años [12] y las recomendaciones también considerando la edad como factor principal, para comenzar a recibir la vacuna en otros países, son muy similares: Suiza a los 50 años; Estados Unidos, Canadá y Australia a los 60 años; Reino Unido a los 70 años [21].

En cuanto a los tratamientos, la ozonoterapia por insuflación rectal es una opción terapéutica eficaz y segura en pacientes diagnosticados de herpes zoster intercostal de 1 a 5 días de evolución que no recibieron tratamiento con antivirales [29]. Es evidente que en el grupo de población mayor de 64 años que padece herpes zóster sufre dolor, lo que reduce la calidad de vida.

Los hallazgos ayudan a clarificar la clara relación entre el herpes zóster y la edad, su adecuado tratamiento y evaluación, y que la presencia de complicaciones asociadas es muy debilitante por lo que las personas mayores que lo padecen pueden tener una experiencia que impacta negativamente en su vida funcional, física, psicológica y socialmente, convirtiéndolos en una población aún más vulnerable.

No se han establecido vínculos claros entre el SARS-CoV-2, las vacunas y el herpes zóster, aunque los estudios realizados hasta la fecha reflejan una mayor probabilidad entre la vacuna y el HZ.

La aparición de herpes zóster entre los primeros y los 21 días después de la vacunación contra el COVID-19 implica un alto riesgo de inmunidad mediada por células T [2,7-9].

La mejor acción preventiva contra el SARS-CoV-2 es la vacunación, pero se establece una vaga relación en la incidencia de herpes zoster como signo/síntoma de COVID-19 o reacción a su vacunación. De ahí la importancia de su diagnóstico clínico integral inicial. Esto constituye un reto en la situación epidemiológica actual para la Salud Pública, la sociedad en general, para el conocimiento y tratamiento global del problema.

Sin embargo, los esfuerzos colosales de profesionales e investigadores demuestran el creciente número de informes de casos sobre el desarrollo de HZ en personas con afecciones autoinmunes como la artritis reumatoide, las enfermedades reumáticas inflamatorias, las espondiloartropatías, la patología del tejido conectivo, la vasculitis y lamiositis, o afectadas por linfocitopenia transitoria tras la administración de vacunas basadas en el ARNm de COVID-19. La patogénesis de la reactivación del herpes zóster puede explicarse por la estimulación de la inmunidad innata [6,8].

Los profesionales de primera línea deben prever la posibilidad de un aumento del herpes zoster durante la pandemia de SARS-CoV-2, establecerlo como riesgo y tomar las medidas que consideren, incluyendo a los pacientes con antecedentes leves o con síntomas respiratorios superiores, añadiéndolo como signo de posible infección subclínica por coronavirus [1,3,5,8,9]. Por ello, los dermatólogos y especialistas deben considerar el diagnóstico asintomático en pacientes inmunocompetentes con herpeszoster [1].

Dado que se han notificado casos de herpes zóster en relación con el periodo devacunación en todo el mundo, se necesitan más estudios con una población más amplia, así como estudios de casos en la literatura. Los estudios de casos apoyan la importancia de la evaluación continua de la seguridad de las vacunas, fomentando la remisión y expresión de los posibles efectos adversos notificados, como bien hacen los profesionales[2-5,7-9].

Herpes Zoster, neuropathic affection, and SARS-CoV-2 in elderly adults

Abstract

The following study aims to provide an overview of the neurocutaneous, and neuropathic pathological process called herpes zoster (HZ) in the population group corresponding to the over 65 years of age and its affectation during the SARS-CoV-2 pandemic. Pathologies of great relevance in the elderly due to their origin and neurological sequelae. It has been carried out through an exhaustive narrative review in view of the lack of a variety of studies relating both (HZ/SARS-CoV-2) outlining epidemiology, affections, and treatment of the mentioned disease, in the current global epidemic context, given the varied cutaneous expressions in patients infected by coronavirus and its preventive vaccination.

Keywords MeSH: Aged, SARS-CoV-2, population groups, pandemics, Herpes infection, neuropathy.

Resumen

El siguiente estudio pretende aportar una visión global del proceso patológico neurocutáneo y neuropático denominado herpes zóster (HZ) en el grupo poblacional correspondiente a mayores de 65 años y su afectación durante la pandemia por SARS- CoV-2. Patologías de gran relevancia en el adulto mayor consecuencia de su origen y secuelas neurológicas.

Se ha realizado a través de una exhaustiva revisión narrativa ante la falta de variedad de estudios que relacionen ambas (HZ/SARS-CoV-2) reseñando epidemiología, afecciones y tratamiento de la nombrada enfermedad, en el actual contexto epidémico global, dadas las variadas expresiones cutáneas en pacientes infectados por coronavirus y su vacunación preventiva.

Palabras clave MeSH: Envejecimiento, SARS-CoV-2, grupos de población, pandemias, infección por herpes, neuropatía.

FUND

The following study aims to provide an overview of the neurocutaneous, and neuropathic pathological process called herpes zoster (HZ) in the population group corresponding to those over 65 years of age and its affectation during the SARS-CoV-2 pandemic. Pathologies of great relevance in the elderly due to their origin and neurological sequelae. A narrative review has been performed in view of the lack of a variety of studies relating both (HZ/SARS-CoV-2), outlining the epidemiology, affectation, and treatment of the disease, in the current global epidemic context, given the varied cutaneous expressions in patients infected by the coronavirus and its preventive vaccination [1-9].

In December 2019, SARS-CoV-2 or severe respiratory syndrome coronavirus 2 appeared in Wuhan (China). Following its rapid evolution, it has caused a global pandemic status due to its high contagiousness and heterogeneous behavior. Among other things, it is associated with various external manifestations such as rashes, chickenpox-like vesicles, urticaria and behavioral sequelae [6].

Objectives

The objectives of the study are clear: to reflect on the pathology known as herpes zoster, its clinical manifestations, diagnosis, treatments and possible neurological sequelae, as well as its higher incidence in the elderly. To correlate its existence and incidence in relation to SARS-CoV-2 infection and whether its manifestation is real as a sign/symptom of the infection and/or as a reaction, as a possible adverse effect, to the vaccine against COVID-19.

On the other hand, the aim is to encourage professionals, both clinicians and specialists, as well as the editorial teams of scientific journals to carry out reviews of cases, systematics, literature, or any other related work, given the scarce presence of these at present. It is a subject of vital importance both in diagnosis and treatment, nowadays fundamental, being especially useful for professionals to denote their exhaustive clinical, preventive and care observation.

It is concluded that the best preventive action against SARS-CoV-2 is vaccination, but a vague relationship is established in the incidence of herpes zoster as a sign/symptom of

COVID-19, reaction to vaccination and its behavioral sequelae due to neurological involvement.

Methods

A comprehensive search of the PubMed database from November and March 2022 was performed and only 10 articles studying HZ/SARS-CoV-2 were found, of which 9 were suitable for the study. Patient data and vaccine information were analyzed. A comprehensive search of herpes zoster databases was performed with analysis of pathology, signs, symptoms, treatment, diagnosis, and after-effects.

Results

Herpes Zoster - SARS-CoV-2. Etiology

Given the observation and diagnosis of unequal cutaneous expressions in patients infected with COVID-19, there are not many studies that relate it to Herpes Zoster. Since it is a viral skin disease. Shingles (from the Greek 'herpein' and "herpein", in English to crawl) refers to a particular eruptive pattern of stealthy, slithering, creeping and "syzygy" presentation going from acute to chronic and reactivation. The Zoster variety is called herpes zoster (HZ), shingles or acute posterior ganglionitis [5,6,8,10-15].

It is a neurocutaneous infectious pathology that when adhering and infecting the human being causes a painful and vesicant skin rash (blistering). It can develop in any part of the body, being able to spread through different dermal regions and viscera, although the highest incidence appears around the sides (left and right) of the human trunk with distribution in stripes [10,11].

It belongs to the Herpesviridae family, subdivided into three categories: alpha- herpesvirus HSV-1 (herpes simplex 1) and HSV-2 (herpes simplex 2); and VZV (varicella zoster virus) which is one of the most frequent in humans and is considered the most aggressive [9-11]. The incidence of herpes zoster increases with age, with about 3 and 10 cases per 1000 in individuals aged 50 and 80 years, respectively [1,5, 6,7,8,10-12].

There are different types of herpes zoster, given its multifocality: ophthalmic HZ: affects the trigeminal ganglion or Gasser's ganglion, in the ophthalmic distributive area of the fifth cranial nerve; geniculate HZ: Ramsay Hunt syndrome or otic syndrome produced by viral action in the geniculate ganglion; intrabuccal HZ: is quite infrequent. Postherpetic neuralgia (PHN) mainly affects geriatric adults, occurring in those cases (of low incidence) that are recurrent, making its nervous involvement clear [1,13].

Varicella-zoster viral reactivation often begins in middle-aged adults as HZ. With the epidemic incidence appeared in 2019 by SARS-CoV-2 have been reflected and referred expressions on the skin and continue to arise commonly, according to studies, during its evolution in older adults and even pregnant women [5-8].

Characteristics

The most common form of transmission is by air, although it can also be transmitted by contact (dermal route). The level of infection or average infectivity rate is 75%, with a maximum at 24-48 hours prior to the onset of exanthema and with permanence during the following 3 to 4 days [10]. Its incubation period transcends to the epidermis after 14-16 days of process and becomes generalized in the organism [10-12,14].

Organically it spreads by displacement of the viral load along the neuronal axons reaching the sensory ganglia where it establishes its latency. Studies show that 1-7% of sensory ganglion neurons affected in this phase may contain the genome (>10 copies/viral cells) [10,14]. Signs: generalized vesicular rash, inflammation of the sensory root ganglia, skin-associated dermatome and even the posterior and anterior gray matter horn, meninges, dorsal and ventral roots [10,14]. Humans are the only source of infection acting as a reservoir [10,14].

Cellular immunity will mostly contain the virus in latency phase containing its reactivation, with the collaboration of the protective humeral response [11-14]. Cellular immunity which, with its antigenic manifestations, maintains the alert state and perpetuates the immunological surveillance [10].

One of its most pronounced characteristics is pain, antecedent to eruptive lesions, sometimes appearing before the suspected reactivation. Pain may be present before, during and after the episode in its different conditions (for example, as post-herpetic neuralgia) due to its action on nerve endings, producing intense and persistent pain [10,15].

Therefore, among the groups at risk are those persons with immunosuppressed states and diabetes. To which risk factors such as mechanical trauma, psychological stress, genetic predisposition, female sex, and Caucasian race should be added [1,6,7], with the result that mortality due to coronavirus infection will be higher among oncologic patients [6].

The diagnosis of herpes zoster is based on the clinical picture or anamnesis with complementary tests, in doubtful cases, with virus isolation (polymerase chain reaction method) or detection of VZV antigens [14]. There are atypical manifestations in immunosuppressed patients for whom laboratory tests are used or in pregnant women [6,15].

The most usual complications of HZ are bacterial secondary to skin eruptions by streptococci [14], impetigo (produced by gram-positive cocci, *S. aureus* and *pyogenes*), facial cellulitis (gram-positive), *Pseudomonas aeruginosa* (frequent in old diabetic women) with the possibility of ending in septicemia [12]. Visceral affections can also occur, knowing that 20% of affected adults present changes in chest X-rays due to interstitial pneumonia [14] with high fever, cyanosis, cough with hemoptoic expectoration, tachypnea and pleural affection [12]; ophthalmically, they usually occur in immunocompromised patients. Necrotizing arteritis is a consequence of ophthalmic HZ with delayed contralateral hemiparesis (its mortality rate can reach 20%) and occurs in patients with a history of recent ophthalmic HZ [15] and retinitis, which causes acute retinal necrosis due to VZV [14,15] and whose most aggressive variants have been seen in patients with HIV [15].

Acute VZV encephalitis can occur, although it is rare [14,15], it is more frequent in "cephalic herpes" and in disseminated forms. Mortality is around 10% of cases. Some immunocompromised patients, especially those with AIDS and marked CD4 depletion, may present chronic forms of encephalitis [16]. Complications multiply exponentially in immunocompromised patients of different origins [12-15], being susceptible to infection: transplanted patients, HIV carriers, diabetics or patients undergoing scheduled chemotherapy.

Neurological complications, and given the neuropathic nature of pain, are the source of many hospital and outpatient consultations, being the 7th cause of neurological consultations [12]. However, the disorders that require the most attention are those following infection and post-herpetic neuralgia (PHN) condition which is the most common complication [12,14-16]. A review was published in 2018 on the causes in neurobiological models of PHN with the contemporary (classical) concept and a new hypothesis put forward [17].

We will speak of "cephalic herpes" when Bell's palsy and involvement of other cranial nerves (hypoacusis, tinnitus, vertigo, dysphagia...) occur, with magnetic resonance imaging (MRI) studies demonstrating changes in the brainstem in 53% of patients. Ramsay-Hunt syndrome accounts for 12% of all unilateral facial palsies, and usually leaves sequelae in 90% of untreated patients [12]. Regarding general considerations [16], HZ most frequently affects (55%) the thoracic area, followed by the trigeminal nerve (20%), lumbar (13%), cervical (11%) and 2% suffer from sacral dermatomas. [9-17].

Without pandemic status and SARS-CoV-2 incidence, herpes zoster is associated with significant mortality. Caused by reactivation of latent varicella zoster virus (VZV) following a decline in cell-mediated immunity, usually associated with increasing age, immunosuppressive disease, and treatment states [1,3,6,7,8].

Epidemiology

HZ is frequent with an incidence strongly related to age (2-3/1000 persons in general population, versus 7-10/1000 from 50 years of age) and immunodeficiency [9,16]. In Italy, the incidence is 6'42/1000 persons aged ≥ 50 years [6,18]. In Europe, USA and Canada, studies reflect the direct incidence-age relationship [12,14,15,18].

In the USA, the recorded incidence is 500,000 cases (20% of the population affected throughout life) of which the incidence in persons between 65 and 75 years of age is between

6.5-9.9/1,000 persons/year, and in persons over 75 years of age it amounts to 12/1000 persons/year [12].

In 2007 (15), a study in the USA put the incidence at 3.9-11.8 cases/1000 population over 65 years of age, confirming the increased incidence of HZ, as did the KPNW

investigation of HZ during the years 1997-2002 [19]. However, in 2000 a study to identify the observed rates of HZ (20) reported similar incidences (finding no increased incidence of disease) compared to other studies from 10 to 20 years earlier. In the United Kingdom

[21] studies between 2000-2011 in 144,959 adults diagnosed with HZ, reflected the incidence in ages 75-79 years elevated to 7'1/1000 persons.

All studies in 2012 show a surprising increase in the incidence of age-associated episodes of zoster after the age of 50 years [22]. Epidemiological studies of HZ in the adult population in Spain are scarce. Picazo et al. in 1997 and 1998 reported an incidence of 1.24/1,000 persons/year [12] and the studies by Gil et al. on hospitalizations for herpes zoster in 1999-2000 showed that 78% of 6,324 hospitalized cases were over 50 years of age [12]. A few years later, the ratio was around 10/100,000 persons/year [16,22].

In Aragon, according to data obtained from primary care clinical records from 2010 to 2015 [23], it can be seen (Table 1) the increase in incidence in those over 65 years of age (average of 44% of all cases) and rates twice higher than the overall average in 2015. The age group with the highest incidence is 75 years or older, with almost 60% being women. In 2017 there was a decrease of 8'4% cases compared to the previous 5 years. By age group, the low cumulative incidence of the 75-79 years group [24] stands out.

According to IMO AP in 2018 the incidence in Aragon in the number of cases was again like years prior to 2017 [25].

Mortality due to HZ, according to data from the minimum basic data set, CMBD (1998-2004) is estimated between 0.05 and 0.07/100,000 person/year, increasing to 0.6/100,000 p/year in

those over 65 [12]. In Europe, mortality is low, but reaches 19.5/100,000 person-years in those over 95 years of age [16].

In Brazil, an increased incidence of HZ in the pandemic course between March and August 2020 for SARS-CoV-2 was reported in a study. It was concluded with an increase of 35.4% compared to the same period between 2017 and 2019. Cases of HZ during the coronavirus pandemic have been reported in all age groups, with high trigeminal nerve involvement (41.3% of the total) and more than half affected by herpes ophthalmicus [1,3].

Studies show that the incidence of herpes zoster increases by 3.1/1000 in the 45-54 age group, by 5.7/1000 in the 55-64 age group and by 11.7/1000 in the over-65 age group. The incidence of HZ in the non-vaccinated population against COVID-19 and immunocompromised persons over 50 years of age was 9.92/1000 [3,6,8].

Table 1. Incidence of herpes Zoster, years 2010-2015.

Cases	Year											
	2010		2011		2012		2013		2014		2015	
100%	6.722		6.996		6.896		6.380		6.713		6.828	
Total ≥65	2.904		3.021		3.039		2.817		2.994		3.041	
% ≥65 of the total	♂ 15'8	♀ 27'3	♂ 17'2	♀ 27'3	♂ 17'4	♀ 26'3	♂ 16'7	♀ 27'4	♂ 17'4	♀ 26'7	♂ 17'7	♀ 26'7
Total ≥75	1.736		1.879		1.807		1.656		1.651		1.739	
% ≥75 years of the total	♂ 9'2	♀ 16'6	♂ 9'9	♀ 16'9	♂ 9'7	♀ 16'4	♂ 9'1	♀ 16'8	♂ 9'0	♀ 15'6	♂ 9'5	♀ 15'9

Source: Historia Clínica Atención Primaria. Aragón, Spain, years 2010-2015.

Coronavirus infection (SARS-CoV-2) related to severe acute respiratory syndrome has been associated with an immune problem (dysfunctional in T cells) and there has been an incidence, reported by professionals, of herpes zoster in affected patients. Its presentation was atypical in patients with lymphopenia, and it should be noted that, according to studies, it has not been possible to determine a causal relationship of increased herpes zoster with the incidence of COVID-19 [3].

Clinical - Symptoms and signs

The clinical manifestations [26] of HZ can be divided into 3 phases:

- a) Pre-eruptive (preherpetic neuralgia) characterized by sensory phenomena along one or more cutaneous dermatomes with a duration of 1-10 days, usually with pain and less frequently itching or paresthesia. The pain may mimic headache, iritis, pleurisy, brachial neuritis, cardiac pain, appendicitis or other intra- abdominal disease, or sciatica which may lead to other diagnoses. Other symptoms may be present, such as malaise, myalgia, headache, photophobia, and infrequent fever.
- b) Acute eruptive marked by irregular erythema occasionally accompanied by indurations in the dematomal area, regional lymphadenopathy. At this stage or later, clustered herpetiform vesicles develop at the erythematous base. The vesicles are initially clear, but eventually become cloudy, rupture, crust and become involuting. Scarring may occur if deeper epidermal and dermal layers have been compromised by excoriation or secondary infection. Some patients suffer pain, but without vesicular eruption (zoster sine herpete). Symptoms resolve in 10-15 days and recovery from lesions usually requires a month or more.
- c) Chronic phase (post-herpetic neuralgia) characterized by persistent pain lasting 30 or more days after acute infection.

Almost all adults suffer pain in the acute eruptive phase [26]. The pain, localized, may be stabbing, dysesthetic (neuropathic, accompanied by paresthesia and sensory alterations). It is usually moderate in childhood and adolescence, but very intense in the elderly [13]. In post-herpetic neuralgia, in people over 60 years of age, it can be severe, disabling and persist for weeks, months or years [26]. It usually corresponds to thoracic or lumbar regions in the area of distribution of one or several adjacent dermatomas and satellite lesions may also appear, with the existence of regional adenopathies triggering fever and general malaise (15% of cases) [27].

The injured area, which usually continues to form for 3-5 days, presents hyperesthesia and pain, which can be intense. After 24-72 hours the vesicles become purulent and after 7-10 days yellowish-brown crusts appear, which may persist for 2-3 weeks, maintaining erythema, pigmentation, and even depressed scars [7,8,12,13,18].

Depending on the location, if it occurs in the first trigeminal branch, trigeminal ganglion or Gasser's ganglion in the area of distribution of the ophthalmic division of the fifth cranial nerve (ophthalmic HZ) it will be more painful and with a greater number of complications. Manifested with pain and vesicular rash around the eye and forehead, in the area of distribution of the ophthalmic division (5th cranial nerve). Ocular disease can be severe. The finding of vesicles on the tip of the nose (Hutchinson's sign) indicates nasociliary involvement and increased risk of severe ocular disease, with corneal involvement (80% of cases). However, the eye may be involved without lesions at the tip of the nose [1,3,6,8,12-13].

Intrabuccal HZ or involvement of the maxillary and mandibular trigeminal branches is infrequent, is not associated with intrabuccal prodromal symptoms, but can cause osteonecrosis of the maxillary bone and spontaneous exfoliation of teeth [28].

Geniculate HZ, Ramsay Hunt syndrome or otic syndrome, is caused by viral action in the geniculate ganglion, produces otalgia, facial paralysis and sometimes vertigo. Vesicles are formed in the external auditory canal and the patient may lose the sense of taste in the anterior two thirds of the tongue [13].

Less than 4% of patients with herpes zoster experience another outbreak. However, many patients, especially older adults, have persistent or recurrent pain in the affected area of distribution that may persist for several months or years or permanently, greatly debilitating the patient, a pathological condition called postherpetic neuralgia [13].

Diagnosis

Any pathological process will require the correct differential diagnosis. That is why HZ is specifically diagnosed by clinical history (HC), examination and resulting findings. In most cases the characteristic appearance, by distribution and lesion aspect, is usually sufficient for diagnosis [12,18].

However, in the presence of abnormal eruptions, in subjects with immunosuppressive history, severe presentations of infection and suspicion of Central Nervous System (CNS) involvement will be enough to require laboratory tests for an accurate virological diagnosis [14,15]. These tests will serve to identify the type of virus and in the presence of exanthema in vaccinated patients to know if its origin is natural or due to the vaccination process [12].

In case of suspicion and uncertain diagnosis it is convenient, by means of the Tzanck technique, the detection, or not, of multinucleated giant cells to find the HZ infection. Antigen detection by biopsy is useful to establish the diagnosis. Other complementary

tests that will help in the diagnosis are vesicular fluid (lesions) culture, electron microscopic examination, lesional scraping and Giemsa staining [12,29]. All studies agree that the finding that most contributes to the pathologic diagnosis is the onset of vesicular rash [12,13,29], exanthema and sometimes localized pain (dermatomas).

Treatment

Once HZ has been diagnosed, treatment consists mainly of:

A.- Oral antivirals/systemic route (Acyclovir, Famciclovir, Valacyclovir, Brivudine). They improve healing and reduce inflammation, serious complications in immuno- deprived states and pregnancy (acute/chronic), duration of eruptions in acute states and appearance of post-herpetic neuralgia, of greater risk in the elderly (Jackson et al) [12].

Antiviral treatment improves the course of the disease in almost all patients with acute infection (HZ) and is the first treatment of choice in patients over 50 years of age, immunocompromised patients, and patients with ophthalmic nerve disorders [30]. It should be administered within 72 hours after the appearance of skin lesions, which is more effective [30].

These drugs have a proven safety, but it is necessary to modify doses according to renal function due to creatinine clearance in renal patients. Oral Brivudine at a dose of 125 mg/day for 7 days has shown greater efficacy than Acyclovir 800 mg. 5 times/day, but it is contraindicated in immunosuppressed patients and patients submitted to antineoplastic chemotherapy (especially if they were treated with 5-fluorouracil and its topical preparations or prodrugs: capecitabine, floxuridine, tegafur) and 5-fluoropyrimidines (flucytosine), since it causes an increase in the toxicity of fluoropyrimidines (lethal) [6,30].

For postherpetic neuralgia, difficulties may occur due to the slow course of evolution in many patients and treatment is difficult [17,30]. In these cases, the drugs of choice are gabapentin [12,17] for pain, cyclic antidepressants [12] and topical capsaicin or lidocaine ointment [30]. Others will require opioid analgesics and others develop improvement with intrathecal administration of methylprednisolone [17].

A moderate increase in healing and mitigation of acute pain, according to some studies, have been associated with the action of corticosteroids, however, it has been demonstrated that they do not reduce the incidence of postherpetic neuralgia [12].

During the SARS-CoV-2 coronavirus epidemic, oral acyclovir and valacyclovir have been used mainly, with intravenous IV acyclovir being used in the most severe infections and famciclovir in the mildest forms. The results of the treatments were effective. On the other hand, in lymphopenia, associated with COVID-19 infection, there were clear decreases in T-cell levels and the resulting T-cells were functionally exhausted [1].

HZ Vaccination

A possible preventive treatment, usually for the elderly, is vaccination against herpes zoster, derived from the varicella strain, specifically the OKA strain. According to studies it decreases incidence (HZ), effects and complications, especially in the case of post-herpetic neuralgia [31], since it has a viral load of 19,400 plaque-forming units, compared to 1350 PFU of the corresponding varicella and does not contain mercury or thimerosal, and induces a reinforcement of the cellular immune response, especially of T lymphocytes, preventing their reactivation [31].

Studies on the potential of the vaccine against herpes zoster concluded that: in healthy persons over 59 years of age, a good immune response developed after vaccination. Its clinical efficacy (prevention of HZ) was only analyzed in the "Shingles Prevention Study"

[32] revealing:

1. 61.1% reduction in the burden of disease (95%CI: 51.1-69%).
2. Decrease in the incidence of post-herpetic neuralgia by 66.5% (95% CI: 47.5- 79.2%).
3. Incidence of herpes zoster in placebo group: 11.2/1,000 persons/year; in vaccinated: 5.42/1,000 persons/year, $p<0.001$; overall vaccine efficacy of 51% (95% CI: 44-58). There are differences between those younger than 70 years (63.9%) and those older than 70 years (37.6%) ($p<0.001$).

Regarding its safety, it showed good tolerance and in reference to adverse effects, the most frequent in the vaccinated group were pain, pruritus, erythema, swelling and local

heat. Few minor effects were described, such as: headache, fever, respiratory infection, diarrhea, asthenia, and rhinitis. Skin eruptions like herpes zoster or varicella were also reported in both groups. The data reflect an approximate duration of protection of 4 years with the vaccine, but these data are still under study [12]. So far, no recall is established [9,33].

Some authors argue that Zostavax® [27] is indicated for the prevention of herpes zoster and related post-herpetic neuralgia (PHN) for individuals aged 50 years or older. In Europe it was approved by the European Medicines Agency (EMA) in 2007, initially from 60 years of age, but is now approved for those over 50 [12].

More current studies (2017) recommend Shingrix (approved in 2017, FDA) as a first- choice prophylactic vaccine in people at risk of HZ. Vaccine, recombinant subunit, which has demonstrated efficacy in HZ prevention in those over 50 years of age. Described by the combination of VZE glycoprotein and the AS01B adjuvant system, it confers safety and effectiveness in elderly and immunocompromised individuals. It serves as prevention of HZ and postherpetic neuralgia [18,27,30].

Other treatment modalities are found in the bibliography, but we highlight one of the investigations carried out, after evaluation, which confirms that ozone therapy, applied by rectal insufflation, is a therapeutic modality that can improve intercostal Herpes Zoster patients [29].

SARS-CoV-2 Vaccination

Vaccination against coronavirus has been shown to be safe and is essential for overcoming the disease [6]. Injection site pain, fever, headache, nausea and vomiting have been reported as adverse effects. However, few studies have been reported analyzing the incidence of HZ after SARS-CoV-2 vaccination. An incidence of herpes zoster was reported in 1.3% of those vaccinated against COVID-19 [6].

So far there is hardly any literature reporting on the incidence of herpes zoster, several cases of reactivation after vaccination with influenza virus, hepatitis A, rabies, yellow fever, and Japanese encephalitis have been reported, with few cases referring to involvement of the greater palatine nerve affected by HZ [4,6].

According to several studies that analyzed cases of HZ after administration of the BNT162b2 mRNA vaccine in patients with a personal history of oncology, HZ developed 24 days after the second vaccination. The localization of reactivation developed exactly at the site of resection of the oncologic surgery. The affected patients presented lymphocytopenia or any other immunosuppressive signs; they were treated with acyclovir with total efficacy [6].

Other cases of reactivation of herpes zoster were found 5 days after vaccination against SARS-CoV-2 in a 79-year-old person, in six immunosuppressed patients with autoimmune inflammatory pathology, where it developed shortly after vaccination with BNT162b2 mRNA [6,8].

On the other hand, it has been described that in HIV disease the incidence of HZ increases due to cellular decline, reinforcing the importance of T-cell immunity for herpes zoster virus latency [6,8]

Discussion

More literature studies are needed on these pathologies, their observation as a sign/symptom and the neurological alterations referred (sensory alterations, paralysis, alterations in the central nervous system, pain, vertigo, etc.). Specifically, studies related to herpes zoster are needed, both as possible evidence of SARS-CoV-2, and to reflect this pathology as an adverse effect of vaccination against COVID. It will be relevant as diagnostic and preventive evidence, as well as for its treatment.

Conclusions

They reflect the condition due to neurological complications, and given the neuropathic nature of pain, they are the source of many inpatient and outpatient consultations, being the 7th cause of neurological consultations [12,14-16]. A review on the causes in neurobiological models of PHN was published in 2018 with the contemporary (classical) concept and a new hypothesis put forward [17].

The existence of complications such as: Central Nervous System (CNS) involvement; Bell's palsy and involvement of other cranial nerves (hypoacusis, tinnitus, vertigo, dysphagia....), with changes in the brainstem (53% of patients); Unilateral facial paralysis, and usually leaves sequelae in 90% of untreated patients [12]; Sensory disturbances (with pain, itching and/or paresthesia); Dysesthetic pain (neuropathic, accompanied by paresthesias and sensory alterations), brachial neuritis, general malaise, vertigo, loss of sense of taste, myalgias, headaches and photophobia are other neurological alterations developed that can lead to other types of diagnoses.

Pharmacological treatments include gabapentin [12,17], cyclic antidepressants [12], opioids and intrathecal administration of methylprednisolone [17].

Most authors point out the lack of quantity, variability, and frequency of epidemiological studies on herpes zoster, including the high incidence in older persons and, even more so, in those with previous associated pathologies [1-9,18,34].

Given the incidence of herpes zoster in persons over 64 years of age, and after the incorporation of the vaccine in Spain, there should be a surveillance network to monitor it by age group, duration of protection and reminder and to analyze the cost-effectiveness, without forgetting patients at risk (as in our case would be very elderly patients ≥ 80 years) or immunocompromised patients, since for example patients with lymphoma or myeloma are excluded from the HZ vaccine [21].

The investigations carried out recommend that the first factor to be considered for vaccination against HZ is age, as the main factor associated with increased incidence and severity [30]. Therefore, it is concluded that vaccination against herpes zoster in adults is recommended from the age of 60 years [12] and the recommendations also considering age as the main factor, to start receiving the vaccine in other countries, are very similar: Switzerland at 50 years of age; United States, Canada, and Australia at 60 years of age; United Kingdom at 70 years of age [21].

Regarding treatments, ozone therapy by rectal insufflation is an effective and safe therapeutic option in patients diagnosed with intercostal herpes zoster of 1 to 5 days of evolution who did not receive treatment with antivirals [29]. It is evident that in the population group over 64 years of age who suffer from herpes zoster suffer pain, which reduces the quality of life.

The findings help to clarify the clear relationship between herpes zoster and age, its proper treatment and assessment, and that the presence of associated complications is very debilitating so that older people suffering from it may have an experience that negatively impacts their lives functionally, physically, psychologically and socially, making them an even more vulnerable population than they already are.

No clear links have been established between SARS-CoV-2, vaccines and shingles, although studies to date reflect an increased likelihood between vaccine and HZ. The occurrence of zoster-like herpes zoster between the first and 21 days after vaccination against COVID-19 implies a high risk of T-cell-mediated immunity [2,7-9].

The best preventive action against SARS-CoV-2 is vaccination, but a vague relationship is established in the incidence of herpes zoster as a sign / symptom of COVID-19 or reaction to its vaccination. Hence the importance of its initial comprehensive clinical diagnosis. This constitutes a challenge in the current epidemiological situation for Public Health, society in general, for the global knowledge and treatment of the problem.

The SARS-CoV-2 vaccine has been shown to be essential in the battle against the epidemic, but the colossal efforts of professionals and researchers demonstrate the growing number of case reports on the development of HZ in people with autoimmune conditions such as rheumatoid arthritis, inflammatory rheumatic diseases, spondyloarthropathies, connective tissue pathology, vasculitis and myositis, or affected by transient lymphocytopenia after administration of COVID-19 mRNA-based vaccines. The pathogenesis of herpes zoster reactivation may be explained by the stimulation of innate immunity [6,8].

Front-line professionals must foresee the possibility of an increase in herpes zoster during the SARS-CoV-2 pandemic, establish it as a risk and take the measures they consider, including patients with a mild history or with upper respiratory symptoms, adding it as a sign of possible subclinical coronavirus infection [1,3,5,8,9].

Therefore, dermatologists and specialists should consider the asymptomatic diagnosis in immunocompetent patients with herpes zoster [1].

Since cases of herpes zoster have been reported in relation to the vaccination period worldwide, more studies with a larger population are needed, as well as case studies in the literature. The case studies support the importance of continuous evaluation of vaccine safety by encouraging the referral and expression of possible adverse effects reported, as is well done by practitioners [2-5,7-9].

Bibliografía

1. Algaadi SA (2021) Herpes zoster and COVID-19 infection: a coincidence or a causal relationship? Infection 22 1-5. <http://doi: 10.1007/s15010-021-01714-6>
2. Elsaie ML, Youssef EA, Nada HA (2020) Herpes zoster might be an indicator for latent COVID 19 infection. Dermatologic Therapy 33(4). <https://doi.org/10.1111/dth.13666> ELSAIE ET AL. 3 of 3
3. Diez-Domingo J, Parikh R, Bhavsar AB, Cisneros E, McCormick N, Lecrenier N (2021) Can COVID-19 Increase the Risk of Herpes Zoster? A Narrative Review. Dermatol Ther. 11(4)1119-1126. <http://doi:10.1007/s13555-021-00549-1>
4. Iwanaga J, Fukuoka H, Fukuoka N, Yutori H, Ibaragi S, Tubbs RS (2021) A narrative review and clinical anatomy of herpes zoster infection following COVID-19 vaccination. Clin Anat. <http://doi: 10.1002/ca.23790>
5. Elsaie ML, Youssef EA, Nada HA (2020) Herpes zoster may be a marker for COVID-19 infection during pregnancy. Cutis 106(6)318-320. <http://doi:10.12788/cutis.0133>
6. Toscani I, Troiani A, Citterio C, Rocca G, Cavanna L (2021) Herpes Zoster Following COVID-19 Vaccination in Long-Term Breast Cancer Survivors. Cureus 13(10). <http://doi:10.7759/cureus.18418>
7. Desai HD, Sharma K, Shah A, Patoliya J, Patil A, Hooshanginezhad Z, et al (2021) Can SARS-CoV-2 vaccine increase the risk of reactivation of Varicella zoster? A systematic review. J Cosmet Dermatol. 20(11)3350-3361. <http://doi:10.1111/jocd.14521>
8. Psychogiou M, Samarkos M, Mikos N, Hatzakis A (2021) Reactivation of Varicella Zoster Virus after Vaccination for SARS-CoV-2. Vaccines 9(6)572. <http://doi:10.3390/vaccines9060572>

9. Shiraki K, Toyama N, Tanaka K, Ito A, Yamamoto J (2021) Effect of universal varicella vaccination and behavioral changes against coronavirus disease 2019 pandemic on the incidence of herpes zoster. J Dermatol Sci. S0923-1811 (21)00255-3. <http://doi:10.1016/j.jdermsci.2021.10.007>
10. Medline plus: National Library of Medicine EEUU (2018). Bethesda: Department of Health and Human Services National Institutes of Health. <https://medlineplus.gov/ency/article/000858.htm>
11. Shingles Mayo clinic EE. UU. (2018) Minn Ariz Fla: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2018. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/shingles/symptoms-causes/syc-20353054>
12. Consensus Document on Prevention of Herpes Zoster and Post-Herpetic Neuralgia. Abstract [Internet]. Bizkaia: Microbiology and Health Association (AMYS); 2014 [cited on November 7, 2021]. Available in: <https://www.segg.es/media/descargas/ResumenDocumentoConsensoHerpesZoster.pdf>
13. M, Kaye MD (2019) Herpes Zoster: (Shingles; Acute Posterior Ganglionitis).MSD Manual. USA and Canada. Kenilworth, NJ, Canadá: MD Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School. <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/herpesviruses/herpes-zoster>
14. Varicela (2020). Ependium. <https://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.II.18.1.6>.
15. Dworkin RH, et al (2007) Recommendations for the management of herpes zoster.Clin. Infect. Dis. 44(Suplement_1)S1-S26. <https://doi.org/10.1086/510206>
16. Werner RN (2016) European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 1: Diagnosis. JEADV <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.13995>

17. Devor M (2018) Rethinking the causes of pain in herpes zoster and postherpetic neuralgia: the ectopic pacemaker hypothesis. PMC
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6344138/>
18. Volpi A (2020) The potential public health impact of Herpes Zoster vaccination in the 65 years of age cohort in Italy. Human vaccines & immunotherapeutics J 16(2)327-334.
[https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2019.1657753?scroll=t
op&needAccess=true](https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2019.1657753?scroll=top&needAccess=true)
19. Mullooly J, Riedlinger K, Chun C, Weinmann S, Houston H (2004) Incidence of herpes zoster, 1997-2002. NCBI 133, 245-253.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2870243/pdf/15816149.pdf>.
20. Insinga R, Itzler R, Pellisier J, Saddier P, Nikas A (2005) The incidence of Herpes zoster in a United States Administrative Database. PMC 20(8)748-753.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1490195/>
21. Forbes H, Bhaskaran K, Thomas S, Smeeth L, Clayton T, Lagan S (2014) Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. BMJ 348,2911.
<http://doi:10.1136/bmj.g2911>
22. Yawn BP, Gilden D (2013) The global epidemiology of herpes zoster. Neurology 81(10)928-930.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885217/>
23. OMI AP. Epidemiological bulletin of Aragón (2016) Zaragoza: Government of Aragón.
<https://www.aragon.es/-/omi-ap#anchor3>
24. Weekly Epidemiological Bulletin of Aragón (2018) Public Health Information for health professionals. Government of Aragón, Department of Health.
[https://www.aragon.es/documents/20127/674325/BEsA_201848.pdf/3ecc47af-7e15-9738-
5cb3-c11677350adc](https://www.aragon.es/documents/20127/674325/BEsA_201848.pdf/3ecc47af-7e15-9738-5cb3-c11677350adc)
25. Weekly Epidemiological Bulletin of Aragón. Public Health Information for health professionals (2019) Government of Aragón, Department of Health.
[https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/BEsA_201942.pdf/040bb44e-171a-f4f3-
ece4-4493cc756a2d?t=1571914277742](https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/BEsA_201942.pdf/040bb44e-171a-f4f3-ece4-4493cc756a2d?t=1571914277742)

26. Cukic V (2016) The Uncommon Localization of Herpes Zoster. Medical archives. Journal of the academy of medical sciences in Bosnia and Herzegovina. 70(1)72-75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4779352/>
27. Shah R, Limmer A, Nwannunu C, Patel R, Mui U, Tying S (2019) Shingrix for Herpes Zoster: A Review. Skin therapy lett 24(4)5-7. <http://www.skintherapyletter.com/herpes/shingrix-herpes-zoster-review/>
28. Nagel MA, Gilden D (2013) Complications of Varicella Zoster Virus Reactivation. Curr. Treat. Options. Neurol. 15(4)439-453. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3752706/>
29. Suárez R, Quevedo L, Durán Y (2020) Rectal insufflation ozone therapy as a therapeutic option in patients with intercostal herpes zoster. CENIC Cienc. Biol. Jour. 51 (1): 48-56.
30. García A, Guerra-Tapia A, Torregrosa JV (2005) Treatment and prevention of herpes zoster. Clinical Medicine. 125(6)215-220. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-tratamiento-prevencion-del-herpes-zoster-13077377?code=5cSPmyah1HsM0xkbtUDv7CrFljYKuV&newsletter=true>
31. Functional decline and herpes zoster in older people: an interplay of multiple factors (2015). Aging. Clin. Exp. Res. 27,757-765. <https://www.mendeley.com/catalogue/d11a1b61-9a83-35a0-88d8-6f562f768816/>
32. Vink P (2019) 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6766894/>
33. Drolet M (2019) Effectiveness and cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in Canada: a modelling study. CMAJ. 191(34)932-939 <https://www.cmaj.ca/content/191/34/E932.long>
34. Torcel-Pagnon L (2017) Impact of Underlying Conditions on Zoster-Related Pain and on Quality of Life Following Zoster. Journals of Gerontology. 72,1091–1097. <https://www.mendeley.com/catalogue/28aec69f-17c2-394a-9996-b47a20132b7a/>