

## REPORTE DE CASO / CASE REPORT

**Enfermedad autoinmune e infecciones inusuales en paciente crítico con COVID-19: reporte de caso****Autoimmune disease and unusual infections in critical patient with COVID-19: case report**

Domingo Pérez Bejarano<sup>1</sup>, García Amilcar<sup>1</sup>, Benítez Gustavo<sup>1</sup>, Bazán Gustavo<sup>1</sup>, Quiñonez Rubén<sup>1</sup>, Acosta Oscar<sup>1</sup>, Villar Gustavo<sup>1</sup>, Paredes Margarita<sup>1</sup>, Aldama Fabián<sup>1</sup>, Aldama Julio<sup>1</sup>, Celias Luis<sup>1</sup>, Ordano Felix<sup>1</sup>, Gómez Emilio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sanatorio San Sebastián, Fernando de la Mora, Paraguay

**Correspondencia:** Domingo Pérez Bejarano, [domineumo@yahoo.com](mailto:domineumo@yahoo.com)

**Responsable editorial:** Carlos Miguel Rios-González

**Cómo referenciar este artículo:** Pérez Bejarano D, García A, Benítez G, Bazán G, Quiñonez R, Acosta O, et al. Enfermedad autoinmune e infecciones inusuales en paciente crítico con COVID-19: reporte de caso. Rev. salud publica Parag. 2021; 11(1): 102-106

Recibido el 03 de febrero del 2021, aprobado para publicación el 22 de febrero del 2021

**RESUMEN**

**Introducción:** Los pacientes críticos por COVID-19 están sujetos a varios tipos de complicaciones en la unidad de cuidados intensivos.

**Presentación del caso:** Se trata de un adulto con enfermedad crítica por *SARS-CoV-2* que presentó dos episodios sucesivos de sepsis bacteriana y que además desarrolló neumonía por citomegalovirus y virus de varicela zoster (VVZ). Durante el tratamiento exitoso de estas infecciones presentó además vasculitis sistémica con hallazgos de marcadores serológicos de autoinmunidad y partículas virales (VVZ) en piel.

**Conclusión:** Las infecciones secundarias son subvaloradas como variables clínicas para el desenlace en los pacientes críticos por COVID-19. La presencia de vasculitis podría ser expresión de la compleja interacción entre el *SARS-CoV-2* y diferentes inmunofenotipos. Creemos que este reporte es uno de los primeros en mencionar la asociación entre varicela, vasculitis y COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19; *SARS-CoV-2*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Citomegalovirus, Varicela, Vasculitis.

**ABSTRACT**

**Introduction:** COVID-19 critical patients are subject to various types of complications in the intensive care unit.

**Case presentation:** An adult with *SARS-CoV-2* critical illness who presented two successive episodes of bacterial sepsis, developed pneumonia due to cytomegalovirus and varicella zoster virus (VZV) also. During successful treatment of these infections he presented systemic vasculitis with findings of autoimmunity serological markers and viral particles (VZV) in the skin.

**Conclusion:** Secondary infections are underestimated as clinical variables for outcome in critically ill patients with COVID-19. The presence of vasculitis could be an expression of the complex interaction between *SARS-CoV-2* and different immunophenotypes. We believe that this report is one of the first to mention the association between varicella, vasculitis and COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; *SARS-CoV-2*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Citomegalovirus, Varicela, Vasculitis.

**INTRODUCCIÓN**

El 5% de los pacientes con COVID-19 evoluciona a enfermedad crítica, definida como insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o falla multiorgánica (1). La coinfección en pacientes hospitalizados es del orden del 3,5% y la infección secundaria puede darse en un 14,3% (2). Por otro lado, hemos encontrado un solo caso de co-infección de varicela y el nuevo coronavirus y 72 casos de vasculitis en pacientes con infección por *SARS-CoV-2* alrededor del mundo (3,4). Presentamos el caso de un paciente adulto que sobrevivió a una enfermedad crítica por COVID-19 en la UCI y desarrolló excepcionales complicaciones durante su evolución.

**PRESENTACIÓN DEL CASO**

Mujer de 57 años, hipertensa en uso de telmisartán y nebulolol; refiere mialgias generalizadas, náuseas y fiebre con escalofríos por lo que acude al sanatorio donde realizó estudios: a) Hb de 10,2g% y leucocitos 6.600/mm<sup>3</sup>, 7% linfocitos y b) se constata hipoxemia arterial por lo cual se interna y recibe oxigenoterapia por cánula nasal. Radiografía de tórax: opacidades

algodonosas bilaterales. Exudado nasofaríngeo: *SARS-CoV-2* (RT-PCR) (+) por lo que se inicia dexametasona (8mg/d, i.v.) y enoxaparina (60 U/d, s.c.). En su 2° y 3° día de internación (DI) recibió plasma convaleciente. Se le administra meropenem (1g c/8hs, i.v.) y levofloxacina (750mg/d, i.v.), por internación reciente por NAC. A la mañana siguiente refiere disnea a grandes esfuerzos y se inicia remdesivir (200 mg de carga i.v., seguida de 100mg/d). El empeoramiento es progresivo. Inicia oxigenoterapia con cánula de alto flujo, (42L/min y 42% de FiO2) sin lograr objetivo. Se traslada a UCI. Signos vitales: P/A 130/80mmHg, FC: 60 x min, FR: 36 xmin y 91% de SatO2. Se constató taquipnea, tiraje y crepitantes bilaterales.

Diagnóstico inicial: a) Neumonía por *SARS-CoV-2* (COVID-19 crítico), b) Neumonía nosocomial y c) Hipertensión arterial.

Se instaló CPAP 8cmH2O+FiO2 60%, logrando mejoría parcial. Al 4° DI: PAFI de 128, Hb 9,7g%, leucocitos 12.800/mm<sup>3</sup> (94% neutrófilos y 5% linfocitos), GOT 69 U/L, GPT 90 U/L, PCR 24 mg/L, dímero-D 1,6 µg/mL, ferritina 3126 ng/mL, LDH 946 U/L, IL-6 1260 pg/mL y procalcitonina 0,1 ng/mL. Se consensua con la familia el uso de tocilizumab (600mg, carga y 400mg 12 hs después, i.v). La paciente se mantuvo lúcida y con tolerancia a CPAP y oxígeno durante los 4 días de UCI. Presenta progresivo y notorio aumento de IL-6 (6995pg/mL), LDH (1220U/L) y dímero-D (15µg/mL). Ecocardiografía: presión sistólica de arteria pulmonar normal. A 10°DI la disnea empeora y se procede a intubación de secuencia rápida sin complicaciones con conexión a ARM (PAFI de 83 con PEEP 15cmH2O). Reclutamiento alveolar con buena respuesta, pero intolerante a posición prona (varias tentativas). Enoxaparina (60U/s.c. c/12 hs) y alta FiO2. A 14° DI inestabilidad hemodinámica, requiriendo noradrenalina. Leucocitos 36,000/mm<sup>3</sup>, procalcitonina 10,29ng/mL y ácido láctico 4,7mmol/L. Se modifica el esquema antibiótico. Al 16° DI hemocultivos (3/3): *Acinetobacter baumannii*, sensible a carbapenem y aminoglucósidos. TAC tórax: opacidades difusas con escasas áreas de parénquima normal, predominando consolidaciones hacia áreas dependientes y vidrio esmerilado en las demás áreas (Fig.1a).

Diagnóstico 2: Síndrome de disfunción orgánica múltiple, Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) por *SARS-CoV-2* y Shock séptico de origen bacteriano en paciente con inmunosupresión.

El esquema meropenem (1g c/8hs, i.v) + tigeciclina (100mg c/12hs, i.v.) + vancomicina (1g c/12hs) + voriconazol (200mg c/12hs) + pentaglobina (IgG humana enriquecida con IgM e IgA, i.v.), arrojó resultados satisfactorios para el 22° DI (leucocitos 10.800/mm<sup>3</sup> c/ 83% neutrófilos y 17% linfocitos, GOT 27U/L y GPT 59 U/L procalcitonina 0,23ng/mL,

ácido láctico 1,7mmol/L, IL6 78,8pg/mL, dímero-D 0,8µg/mL, ferritina 624ng/mL, galactomanano negativo). La PAFI de 140 (FiO2 50%) auguraba requerimiento de ARM prolongada y se procedió a traqueostomía percutánea. La paciente con P/A estable, ya no requiere vasoactivos.

Al 24° DI, aparecen vesículas peri labiales y erupciones vesicantes en dorso que se extienden en días, como máculas o pápulas purpúricas polimorfas, algunas de ellas umbilicadas, por todo el tronco (Fig.2.). Se solicitan estudios virológicos de lesiones labiales y biopsia cutánea para biología molecular. Inicia aciclovir (10mg/kg c/8 hs i.v.). PCR: Virus de Varicela-Zoster (VVZ) en piel y herpes simple peri bucal. Histopatología: vasculitis leucocitoclástica (Fig.2). Por hematoquecia + proteinuria + ANA (1/80) + Anti Ro (+) + disminución de niveles de C3 y C4 + se plantea vasculitis sistémica, (ANCA-c y ANCA-p, negativos). Se le administran bolos de metilprednisolona (i.v.) más infusión de inmunoglobulina, que producen mejoría de lesiones cutáneas y lenta recuperación de disfunción renal. PAFI se mantiene igual.

Diagnóstico 3: a) SDRA por *SARS-CoV-2*, b) Vasculitis, c) Varicela en inmunocomprometido y c) Herpes Simple.

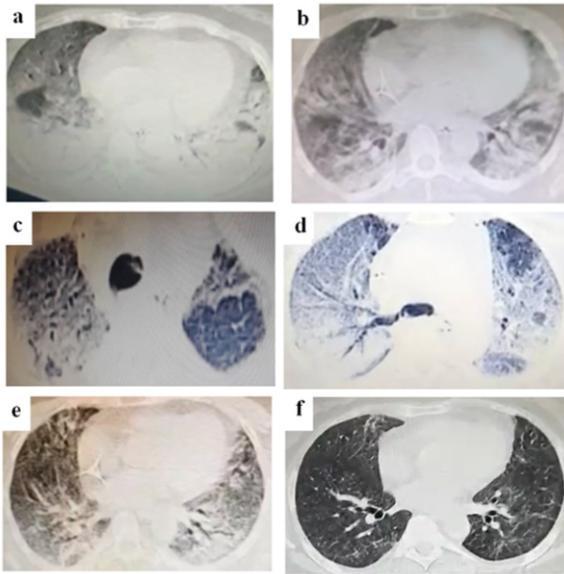
Al 26° DI (22° día en UCI y 18° día de ARM) presenta secreción catarral y leucocitosis (20.200/mm<sup>3</sup> c/ 88% neutrófilos). TAC tórax (Fig 1b, d y e): leve neumopericardio (post-traqueostomía) y patrón parenquimatoso que plantea infección por *Pneumocystis jirovecii*. Ferritina 1072ng/mL, procalcitonina 0,94 ng/mL, dímero-D 1,92µg/mL. Nuevo policultivo para bacterias, búsqueda de p. jiroveci y virus. Inicia cotrimoxazol (TMP 20mg/k/d y SMX 100mg/k/d). En días, creció *Stenotrophomonas maltophilia* en hemocultivo (3/3, sensible a sulfas), así como en secreción traqueal. En esta muestra, el paneo viral (PCR) informa citomegalovirus (CMV) con bajo umbral de ciclado (¿alta carga viral?) y VVZ.

Diagnóstico 4: a) SDRA por *SARS-CoV-2*, b) Sepsis por *Stenotrophomonas maltophilia*, c) Neumonía por CMV, VVZ y *Stenotrophomonas maltophilia*; d) Neumopericardio secundario a traqueostomía.

Se optimizó fijación de cánula de traqueostomía con resolución de neumopericardio y se reemplazó aciclovir por dosis plena de ganciclovir (5mg/kg c/12hs). La paciente presentó mejoría clínica, laboratorial e imagenológica (Fig.1c). PCR de control en aspirado traqueal (8 días después): VVZ y *SARS-CoV-2*. Toleró el destete progresivo que duró varias semanas debido a la sarcopenia.

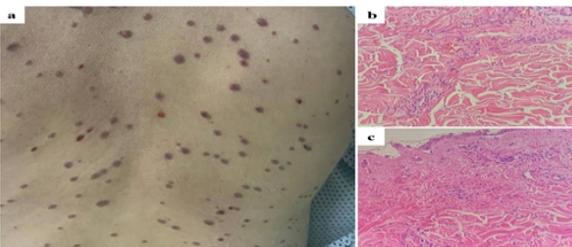
Después del alta la paciente fue sometida a un programa de rehabilitación intensa recuperando paulatinamente su masa muscular, apuntando a lograr su mejor desempeño físico e incorporación a su vida habitual

**Figura 1: Tomografías de tórax (TAC) realizadas durante la evolución de la paciente**



**a)** 16° día de internación (DI), parénquima con severo compromiso de opacidades difusas predominando consolidaciones y broncograma aéreo hacia regiones dependientes y vidrio esmerilado en región de lóbulo medio derecho; **b)** 26° DI, leve mejoría en relación a la anterior, aunque persiste opacidades difusas en vidrio esmerilado comenzando a aparecer áreas mejor aireadas, neumopericardio; **c)** TAC de alta resolución de 26° DI que muestra dilataciones (seudobronquiectasias) y microquistes sobre fondo de vidrio esmerilado en ápice derecho, al igual que en región anterior de ápice izquierdo; **d)** TAC de alta resolución de 26° DI mostrando compromiso parcheado de espacio aéreo con patrón en pavimento loco (crazy paving) y microquistes y consolidación en región posterior, a izquierda los quistes son más evidentes, se observa también neumomediastino; **e)** 42° DI, mejoría sustancial de aireación parenquimatosa con opacidades residuales en porciones dependientes, resolución del neumopericardio; **f)** TAC a 45 días del alta donde se ve notoria mejoría de las lesiones, con algunos mínimos tractos de distorsión de la arquitectura

**Figura 2. Macroscopía y microscopía de las lesiones de piel**



**a)** Dorso de la paciente, placas polimorfas, eritemato-violáceas, purpúricas en diferentes estados evolutivos, mostrando erosiones y umbilicación en algunas; **b)** microfotografía de biopsia cutánea que muestra extravasación de eritrocitos, polivólvulo nuclear perivascular y degeneración fibrinoide de la pared; **c)** otra sección del corte donde se observan capilares congestivos y degeneración fibrinoide de sus paredes, compatibles con cambios residuales de vasculitis leucocitoclástica

**DISCUSIÓN**

La enfermedad crítica por COVID-19 se da en el contexto de adultos mayores con comorbilidades. Se han publicado series con 43,3% de individuos con menos de 60 años y con 36% sin enfermedades concomitantes<sup>(5,6)</sup>. Esto sustenta la gran pregunta que pone en vilo a la humanidad: ¿Cuáles son los predictores reales de severidad de la virosis? Los estudios epidemiológicos iniciales nos dieron una zona de confort estructurada por el rol de la

por el rol de la comorbilidad, de la inmunosenescencia o de la aleatoria tormenta de citoquinas. Un 13,5% de las formas severas de la enfermedad desarrolla autoanticuerpos anti-interferón (rol en la contención de replicación viral)<sup>(7)</sup>, otro 3,5% padece de problemas congénitos en el grupo de interferón Tipo I<sup>(8)</sup> y existe un locus de susceptibilidad en un grupo de genes del cromosoma 3p21.31<sup>(9)</sup>. ¿Cómo identificar a estos pacientes y anticipar el tsunami?

La infección secundaria es un importante capítulo no abarcado en la mayoría de las guías y, como variable determinante, no se considera en los modelos de predicción clínica. En el reporte presentado aquí se sucedieron episodios de sepsis por *Acinetobacter baumannii*, por *Stenotrophomonas maltophilia* y neumonía polimicrobiana (*virus de varicela-zoster*, *citomegalovirus* y *Stenotrophomonas maltophilia*). El uso de corticoides y tocilizumab cierra el caso como predisponentes, de manera simplista. Pero, ¿qué tal si el propio SARS-CoV-2, al igual que otros virus predisponen per se a la sobre infección? Esto es un fenómeno visto en otros virus.

Durante la pandemia de la influenza A (H1N1) hasta el 34% de las muertes se debieron a infecciones bacterianas<sup>(10)</sup>. En una cohorte de estudio COVID-19 casi el 50% de los pacientes que fallecieron desarrollaron neumonías secundarias por *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter baumannii*, y *Escherichia coli*<sup>(11)</sup>. El daño parenquimatoso inducido por el SARS-CoV-2 en pacientes críticos disminuye el aclaramiento de las partículas virales y esto predispone a la infección bacteriana y a la cronicidad de portación viral<sup>(12)</sup>. Esto se da también en pacientes inmunodeprimidos y en su conjunto explica el prolongado hallazgo del nuevo coronavirus en nuestro reporte<sup>(13)</sup>. Pero resuenan varias preguntas relevantes: a) ¿Cuál es el rol de la interacción del SARS-CoV-2 con la particular respuesta inmunitaria de cada individuo?, b) ¿Cómo interviene el microbioma pulmonar ante el nuevo coronavirus y otros huéspedes bacterianos, virales o fúngicos? Más allá de estas preguntas, los desenlaces en el COVID-19 crítico se asocian con certeza con el tipo de resistencia antimicrobiana de los gérmenes que tengan las UCI. Esto obliga a extremar el tema de seguridad del paciente y a radicalizar políticas austeras y racionales en términos de uso de antibióticos. Por esta y muchas otras variables, una visión holística de la COVID-19 propone ir más allá del término de pandemia y utilizar el término de *sindemia* (confluencia y sinergia de epidemias)<sup>(14)</sup>.

La infección por citomegalovirus, esquivada como epifenómeno, es un importante modulador de la función inmunológica y podría influir en los desenlaces de la COVID-19<sup>(15)</sup>. El uso de tocilizumab puede asociarse con la infección por este agente<sup>(16,17)</sup>. En el presente caso, la carga viral en la secreción traqueal fue muy alta, inferida a partir del umbral de

evolución favorable de la paciente fue el ganciclovir. Se describen lesiones exantemáticas "varicela-like" dentro del amplio espectro de afecciones cutáneas por el *SARS-CoV-2*. La búsqueda de VVZ es relevante para etiquetarlas como tal<sup>(18,19)</sup>. En pacientes inmunocomprometidos las lesiones pueden tornarse hemorrágicas<sup>(20)</sup>. Un solo relato de coinfección varicela y COVID-19 se reporta<sup>(3)</sup>. En la paciente de este ensayo, se ha confirmado la presencia de VVZ por biología molecular en biopsia cutánea y en dos oportunidades en secreción traqueal, configurando el cuadro de varicela y neumonía varicelosa. El conjunto de la biopsia, los hallazgos por biología molecular y la buena respuesta al tratamiento confirman, entonces, uno de los primeros relatos académicos de sobreinfección por VVZ en la COVID-19.

La varicela puede también inducir una amplia gama de vasculopatías que van desde capilaritis leves hasta vasculitis granulomatosas, pues la neoangiogénesis de origen viral es factible en contextos inflamatorios o neoplásicos<sup>(21)</sup>. Un estudio demostró que la afección vascular de grandes y pequeños vasos se vio en 50%, 37% en pequeños vasos y 13% en grandes vasos<sup>(22)</sup>. La vasculitis leucocitoclástica, es una característica rara de las lesiones herpéticas de la piel y existen pocos reportes asociativos<sup>(23, 24)</sup>. No atribuimos las lesiones cutáneas a los otros microorganismos o fármacos que se dieron en la paciente, debido a que en la biopsia cutánea se confirmó presencia de VVZ. No se puede dejar de pensar en un fenómeno autoinmune superpuesto a todo. De otra manera: ¿cómo explicar ciertos marcadores encontrados en la paciente? En la COVID-19 se pueden detectar altos títulos de anti-SSA/Ro que podrían agravar la neumonía por *SARS-CoV-2* o simplemente ser expresión de reacción cruzada con otros anticuerpos<sup>(25)</sup>. La primera fundamentó la administración de los bolos de metilprednisolona, que contribuyó al buen desenlace. La conducción de los pacientes internados en UCI es intrincada y no pocas veces requiere abordajes que evocan términos como "uso compasivo" o "fuera del prospecto" ante la alta tasa de mortalidad que genera el *SARS-CoV-2* en este grupo por lo que el consentimiento del paciente o de los familiares es determinante para el manejo<sup>(26-28)</sup>.

## CONCLUSIÓN

En este escrito presentamos el caso de una paciente que sobrevivió a dos episodios de sepsis y una neumonía polimicrobiana. Describimos, mediante este reporte, una de las primeras asociaciones entre varicela, vasculitis e infección por *SARS-CoV-2*.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

**Financiación:** Fondos propios del autor.

**Contribuciones:** DP, AG, GB, GB, RQ, OA, GV, MP, FA, JA, LC, FO y EG recolectaron la información, condujeron, y analizaron la base de datos. DP, RQ, GV y EG redactaron el manuscrito. Revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

**Declaración.** Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RSPP y/o del INS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
2. Langford BJ, So M, Raybardhan S y cols. Bacterial coinfection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jul 22 [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
3. Karimi, A., Tabatabaei, S. R., Khalili, M. y cols. COVID-19 and chickenpox as a viral co-infection in a 12-year-old patient, a case report. *Archives of Pediatric Infectious Diseases* 2020; 8(3). <https://doi.org/10.5812/pedinfect.105591>
4. Becker R. COVID-19 associated vasculitis and vasculopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020; <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02230-4>
5. Wang Y, Lu X, Li Y y cols. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1;201(11):1430-1434. doi: 10.1164/rccm.202003-0736LE.
6. Burrell AJC, Pellegrini B, Salimi F y cols. , Outcomes of COVID-19 Patients Admitted to Australian Intensive Care Units during the Early Phase of the Pandemic. *Med J Aust* 2020; <https://www.mja.com.au/journal/2020/outcomes-covid-19-patients-admitted-australian-intensive-care-units-during-early-phase>.
7. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q y cols. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585.
8. Zhang Q, Bastard P, Liu Z y cols. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570. Epub 2020 Sep 24. P
9. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L y cols. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 15;383(16):1522-1534. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
10. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA*. (2013)

309:275–82. doi: 10.1001/jama.2012.194139

11. Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000524. Published 2020 May 7. doi:10.1183/13993003.00524-2020

12. Bitker L, Dhelft F, Chauvelot L, et al. Protracted viral shedding and viral load are associated with ICU mortality in Covid-19 patients with acute respiratory failure. *Ann Intensive Care* 10, 167 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00783-4>

13. Aydillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S y cols. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 1: NEJMc2031670. doi: 10.1056/NEJMc2031670

14. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet*. 2020 Sep 26;396(10255):874. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32000-6.

15. Moss P. "The ancient and the new": is there an interaction between cytomegalovirus and SARS-CoV-2 infection?. *Immunity & Ageing* (2020) 17:14 <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00185-x>

16. Gelsen W, Berger J, Schwartz C y cols. Cytomegalovirus Enterocolitis secondary to experimental COVID-19 therapy. *ID Cases*. 2020; 22: e00962. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00962

17. Cascio A, Iaria C, Ruggeri P y cols. Cytomegalovirus pneumonia in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2012 Jul;16(7):e474-9. doi: 10.1016/j.ijid.2012.03.008.

18. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(1):280-285. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.044

19. Mahé A, Birckel E, Merklen C y cols. Histology of skin lesions establishes that the vesicular rash associated with COVID-19 is not 'varicella-like'. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Oct;34(10):e559-e561. doi: 10.1111/jdv.16706.

20. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet*. 2006 Oct 14;368(9544):1365-76. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69561-5.

21. Urbanowicz M, Kutzner H, Riveiro-Falkenbach E, y cols. Infectious angiogenesis-different pathways, the same goal. *Am J Dermatopathol*. 2016;38:793–801. doi: 10.1097/DAD.0000000000000577.

22. Nagel MA, Bubak AN. Varicella Zoster Virus Vasculopathy. *J Infect Dis*. 2018 Sep 22;218(suppl\_2): S107-S112. doi:10.1093/infdis/jiy425.

23. Langan SM, Minassian C, Smeeth L, et al. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis*. 2014; 58:1497–1503. DOI: 10.1093/cid/ciu098

24. Burgard B, Smola S, Vogt T y cols. Small Vessel Vasculitis in Herpes Zoster-Discussion of Current Aspects of Varicella Zoster Virus Vasculopathy. *Am J Dermatopathol*. 2018 Aug;40(8):602-604. doi: 10.1097/DAD.0000000000001134.

25. Fujii H, Tsuji T, Yuba T, y cols. High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19 patients with severe respiratory failure: a case-based review : High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19. *Clin Rheumatol*. 2020;39(11):3171-3175. doi:10.1007/s10067-020-05359-y

26. Liu L, Yang HY, Lou Y, y cols. Off-label prescriptions in intensive care unit: the Chinese experience. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:195-202. Published 2018 Jan 31. doi:10.2147/TCRM.S146425

27. García-Lopez, I Fuentes-Rios J, Manrique-Rodriguez S. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(1):28---36. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.01.026

28. Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F y cols. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015 Dec;37(6):1222-7. doi: 10.1007/s11096-015-0191-3. Epub 2015 Sep 22. PMID: 26394784.