

Manifestaciones Cutáneas Asociadas a la Severidad por Covid-19: Revisión Teórica

Carmen Elizabeth Merizalde Medina¹

cemerizalde@uce.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-1868-5565>

Universidad Central del Ecuador

Ecuador

RESUMEN

Introducción: A partir de la aparición del COVID-19, se han reconocido diversos síntomas que se vinculan mayormente a la parte respiratoria adicionalmente también se ha documentado su relación a nivel dermatológico. **Objetivo:** Realizar una revisión de tipo teórica en la cual se expongan las principales manifestaciones cutáneas presentes en los casos de Covid-19 y cuál es su papel en la severidad de estos pacientes. **Metodología:** Se utilizaron los siguientes buscadores médicos: Pubmed, Hindawi, Science Direct, Google académico, con las palabras claves que se citan a continuación: “manifestaciones cutáneas”, “lesiones cutáneas”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Severidad”, “Mortalidad”, “Gravedad”, adicionando los conectores Boleanos “And” y “OR”. **Resultados:** Las manifestaciones cutáneas que resaltan son: erupción urticaria, erupción eritematosa / maculopapular / morbiliforme confluyente, exantema papulovesicular, patrón acral similar al sabañón, livedo reticularis / patrón similar a racemosa y patrón purpúrico “vasculítico”. Hasta la fecha el papel de las manifestaciones cutáneas en la evolución de los casos de COVID-19 sigue siendo controversial, es importante que estas se evalúen de forma precoz en la emergencia cuando consulta el paciente, así como durante la hospitalización, ya que se ha demostrado una asociación entre la evolución de ciertas manifestaciones cutáneas y la severidad del cuadro clínico de la infección viral. **Conclusiones:** Faltan estudios para corroborar estos hallazgos, ya que los que se han realizado no han contado con muestras representativas y además con metodologías heterogéneas entre sí que no permiten reportarlo como un resultado concluyente.

Palabras clave: manifestaciones cutáneas; lesión cutánea; coranovirus; severidad; mortalidad

¹ Autor principal.

Correspondencia: cemerizalde@uce.edu.ec

Skin Manifestations Associated with the Severity of Covid-19 Cases: Theoretical Review

ABSTRACT

Background: Since the appearance of COVID-19, various symptoms that are mainly linked to the respiratory part have been recognized; additionally the relationship has also been documented at the dermatological. **Objective:** To make a theoretical review in which the main skin manifestations present in Covid-19 cases are exposed and what is their role in the severity of these patients. **Methods:** Using the following medical search engines: Pubmed, Hindawi, Science Direct, academic Google, with the keywords listed below: "skin manifestations", "skin lesions", "COVID-19", "SARS-CoV-2", "Severity", "Mortality", "Severity", adding the Boolean connectors "And" and "OR". **Findings:** The skin manifestations are registering in this investigation that the manifestations that stand out are: urticarial eruption, confluent erythematous / maculopapular / morbilliform eruption, papulovesicular rash, acral pattern similar to sabañón, livedo reticularis / Racemosa-like pattern and purpuric "vasculitic" pattern. To date, the role of skin manifestations in the evolution of COVID-19 cases remains controversial, it is important that these are evaluated early in the emergency when the patient consults as well as during hospitalization, since it has been demonstrated an association between the evolution of certain skin manifestations and the severity of the clinical picture of the viral infection. **Conclusion:** The studies are lacking to corroborate these findings, since those that have been carried out have not had representative samples and also with heterogeneous methodologies that they do not allow reporting it as a conclusive result.

Keywords: skin manifestation., skin injury., coronavirus., severity., mortality

Artículo recibido 20 noviembre 2023

Aceptado para publicación: 25 diciembre 2023

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se conoció una nueva cepa de virus de ARN zoonótico llamado “coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo” (SARS-CoV-2) en individuos con neumonía en Wuhan, China. A partir de ese momento, la patología generada por este virus, identificada como “enfermedad coronavirus-19” (COVID-19) se ha propagado a nivel mundial con una rapidez impresionante transformándose en una emergencia epidemiológica (1). A pesar de que la COVID-19 es más conocida por producir fiebre y síntomas respiratorios se ha informado que también está relacionada con distintas señales extrapulmonares, integrando los signos dermatológicos (2).

Si bien la sintomatología cutánea relacionada a COVID-19 se han estudiado cada vez más, su incidencia exacta todavía no se ha promediado, sus mecanismos fisiopatológicos son mayormente desconocidos y su rol, directo o indirecto, del SARS-Cov-2 en sus características aún es discutible. Sumado a esto, se está incrementando la evidencia de que la sintomatología cutánea relacionada con COVID-19 son muy polimórficas (3).

Si bien la sintomatología cutánea de COVID-19 es poco habitual, es relevante que todos los médicos tengan en consideración estas presentaciones, puesto que pueden favorecer a un diagnóstico y control más temprano y eficiente de la patología, inclusive en individuos asintomáticos o paucisintomáticos. Esto podría ser de gran valor para el manejo epidemiológico del virus, mayormente en localidades donde los Kits de diagnóstico son escasos. Por otra parte, la sintomatología cutánea observada para la COVID-19 son múltiples, dispersas y a veces confusas (4). Por ello, nuestra finalidad fue revisar y resumir las distintas lesiones cutáneas, que se han observado con relación a la COVID-19 hasta la actualidad, en este reporte.

DESARROLLO

Las manifestaciones cutáneas debido a la COVID-19 han sido a lo largo de estos meses estudiadas de forma más frecuente debido a que si bien es cierto que no es el signo más predominante puede ayudar en el diagnóstico en casos menos claros de esta patología infecciosa, por lo tanto, es importante documentar cuales son los factores fisiopatológicos que se han reconocido hasta la

fecha.

Posibles acciones del SARS-CoV-2 en la piel humana

1. El SARS-Cov-2 es una patología de ARN monocatenario conformado por 16 proteínas no estructurales (denominadas NSP 1-16) con un funcionamiento determinado en la replicación de coronavirus (CoV) (5).

2. La captación en aerosol de SARS-Cov-2 genera el daño de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) tipo II (ECA2) que contienen células diana como las alveolares tipo 2 (que crean tensioactivo pulmonar) u otro tipo de células diana no identificadas (6). Las células dendríticas, los monocitos y los macrófagos son la principal combinación celular para luchar contra las enfermedades virales. Los interferones tipo I (α y β) son los indicios de riesgo para el cuerpo humano mediante este entorno clínico. El procedimiento de la respuesta del sistema inmunológico empieza por medio de sensores inmunitarios innatos que evalúan el espacio extracelular e intracelular en busca de ácidos nucleicos extraños (7).

Las proteínas antivirales que representan la primera respuesta inmunitaria son los objetivos fundamentales de los antagonistas configurados por virus. Los supresores de proteínas y / u otros influyentes en la regulación positiva de la capacidad inmunológica innata en el ser humano pueden venir de genes mutantes, que se hacen presentes aleatoriamente en cada generación, mejoran la respuesta antiviral y crean una ventaja de la defensa inmunitaria del huésped frente a una patología viral determinada (7). La regulación negativa o positiva inapropiada de los receptores inmunes innatos puede producir signos que estimulan el ácido nucleico y la posterior transcripción de proteínas, lo que puede conllevar a trastornos genéticos monogénicos con ganancia de función (GOF) o pérdida de función (LOF). Estos se identifican como interferonopatías de tipo I y otros padecimientos autoinflamatorios (7,8). Diferentes investigaciones han afirmado la existencia de

una patología viral de células T directa por medio del diagnóstico de partículas virales parecidas al SARS y ARN del SARS-CoV en linfocitos T de nuestras de sangre periférica, bazo, ganglios linfáticos y tejido linfoide de distintos órganos. Se pregunta que si los macrófagos alveolares pueden internalizar las partículas virales y posteriormente transferirse a los linfocitos. No obstante, el ataque directo a otros órganos por el SARS-COV-2 diseminado, la enfermedad inmunitaria producida por la tormenta de citocinas sistémicas y las disfunciones de la microcirculación juntas producen la sepsis viral (9).

3. En COVID-19, así como en MERS-CoV, todavía no se tiene una información completa sobre estas enfermedades, además los componentes virales y del huésped tienen un rol importante en estas infecciones. No obstante, se debe tener en consideración que la inmunopatogénesis se vincula con una respuesta inmune fuera de control, que puede finalizar en daño del tejido pulmonar (10). En un subgrupo de pacientes, luego de una semana, el padecimiento puede evolucionar a neumonía, insuficiencia respiratoria y muerte (11). Esta evolución está vinculada con un incremento excesivo de las citocinas inflamatorias, incluyendo la interleucina (IL) 2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIPI A y TNF α (11). El incremento de las citocinas proinflamatorias especialmente la IL 6, se relaciona con neumonía grave y puede producir efectos nocivos sobre el sistema inmunológico adaptativo (12). En estos subgrupos de pacientes, las respuestas inmunes hiperactivas pueden integrar situaciones inmunopatológicas, definidas como “tormenta de citocinas” y en algunas personas conlleva al síndrome de activación de macrófagos (MAS), que frecuentemente produce la muerte (12). Las citocinas podrían llegar a la piel y estimular las células dendríticas dérmicas, macrófagos, mastocitos y linfocitos, también de los polimorfonucleares y promover erupciones como eritema, lesiones de urticaria, vesícula y otras. Esto ya se ha dado a conocer en circunstancias de liberación de citocinas en personas con lupus eritematoso sistémico,

síndrome antifosfolípido, enfermedad de Still del adulto, entre otros (8). Magro y col. (13) lograron identificar el depósito del componente (C5b-9 y C4d) utilizando inmunohistoquímica en capilares dérmicos de individuos con púrpura retiforme. Esto puede desenvolver un rol en la patogenicidad, ya que los datos presentan la co-localización de productos relacionados con la activación del complemento con glucoproteínas de pico del SARS-CoV-2.

4. Llamas Velasco et al. (14) determinó el daño endotelial no solamente en los riñones, intestino delgado y pulmón, además de ello se encontraban en la unión dermo-hipodérmica. Estas conductas biológicas autoagresivas del individuo se rigen por el mismo patrón de las interferonopatías monogénicas de tipo I, pero en el COVID-19 es un padecimiento viral adquirido, agudo y de desarrollo clínico más veloz. Un bloqueo de IL-6, con inhibidores de JAK, es uno de los procedimientos más eficientes que se podrían llevar a cabo en la actualidad en análisis de proyectos clínicos (15).

5. Con un microscopio electrónico, Varga et al. (16) notó estructuras de integración viral en células endoteliales por medio de lechos vasculares de distintos órganos en algunas personas con COVID-19. Esto demostró un contagio viral directo de las células y una inflamación endotelial difusa. El receptor ACE2 también denota a grandes rasgos las células endoteliales de múltiples órganos, lo que resulta en que la endotelitis podría suceder en varios lugares como consecuencia directa de la carga viral y la respuesta inflamatoria del huésped. La endotelitis por COVID-19 podría ser el motivo de la función microcirculatoria escasa sistémica en distintos lechos vasculares y sus efectos clínicos en sujetos con COVID-19.

6. Una proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2), una serina proteasa transmembrana tipo II (TTPS) juega un rol importante en el SARS y el coronavirus MERS (CoV) y en los contagios por el virus de la influenza H7N9 asiática de 2003 y distintos virus de influenza A del subgrupo

H1N1, lo que explica que TMPRSS2 podría ser un nuevo procedimiento antiviral para dar tratamiento al coronavirus y otros contagios por el virus de la influenza de baja patogenicidad (17). El SARS-Cov-2 (agente viral del COVID-19) y el SARS-CoV se unen a ACE2 por la proteína S (Spike) y logran que el virus ingrese y contagie las células (18). Para que el virus finalice el ingreso en la célula posteriormente de este proceso inicial, la proteína pico debe ser cebada por una proteasa (TMPRSS2) para culminar este procedimiento (18). Para unir el receptor del virus (proteína de pico, S) al vincularlo con las células del huésped (ACE2) se requiere activar el TMPRSS2 como proteasa (18).

7. Bjerregaard et al. (19) evaluaron la expresión ACE2 en distintos tejidos humanos y se consiguió en la piel, por ende, para la acción de la proteasa de escisión de TMPRSS2, podría suceder en la piel por la propia enzima, que todavía esto no se ha confirmado a través de investigaciones de inmunohistoquímica, o por otras proteasas como la triptasa humana que pueden ser liberadas por las células residentes en la dermis, como los mastocitos perivasculares. Esto representaría una posibilidad para próximas investigaciones.

8. El gen TMPRSS2 está ubicado en el cromosoma humano número 21, y un elemento relevante de él, es que distintos componentes del receptor de andrógenos (ARE) están localizados antes del lugar de inicio de la transcripción y del primer intrón. El gen TMPRSS2 configura una proteína que integra 492 aminoácidos que se queda en la membrana plasmática y, posteriormente a la escisión autocatalítica, una parte importante de ellos puede ganar circulación sanguínea. TMPRSS2 se encuentra mayormente en la próstata con un nivel de expresión menor en los pulmones, colon, hígado, riñones y páncreas (17).

Frecuencia de manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19: reportes mundiales.

En España se realizó un estudio de tipo retrospectivo en el período de abril 10 a abril 25 de 2020,

en el cual se evaluaron las manifestaciones cutáneas en 666 pacientes con diagnóstico de COVID-19, siendo la media de edad de 55,67 años, con una ligera predominancia de las mujeres con el 58%, la frecuencia de las manifestaciones cutáneas fue de 45,65%, siendo las más frecuentes las localizadas en la cavidad oral con un 25,65% (papilitis lingual transitoria con un 11,5%, glositis con hendiduras laterales con un 6,6% (Figura 1.A), estomatitis aftosa con un 6,9%, glositis con depilación irregular con un 3,9% (Figura 1.B) y mucositis con un 3,9%). De igual manera, se notificó la sensación de ardor en 5,3% de los casos, la afectación palmoplantar se observó en el 39,8% de los pacientes incluyendo descamación difusa en el 25,3%, con máculas acrales de color rojizo a marrón en palmas y plantas en el 15,1% (Figuras 2.A y 2.B)

En este orden de ideas en el 6,9% de los pacientes se presentó urticaria, 2,9% con exantema y 1,6% erupción vesicular, siendo estas más frecuentemente observadas en los primeros días de los síntomas por COVID-19 , por lo tanto en este registro se concluyó con que casi la mitad de los pacientes ingresados con esta infección desarrollaron lesiones mucocutáneas, siendo la cavidad oral las más frecuentemente afectada, al igual que la aparición de enrojecimiento e hinchazón en las manos y los pies, por lo cual su evaluación rutinaria nos puede ayudar con el diagnóstico de la infección (20). En este mismo orden de ideas se identificó el reporte de Genovese et al. (21) en el cual a través de una evaluación general se documentaron los principales grupos de lesiones asociadas a la COVID-19, (A) erupción tipo urticaria, (B) erupción eritematosa / maculopapular / morbiliforme confluyente, (C) exantema papulovesicular, (D) patrón acral similar al sabañón, (E) patrón livedo reticularis / racemosa, (F) patrón purpúrico “vasculítico” (mostrado en la Figura 3).

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de tipo narrativa, en la cual se incluyeron artículos que corresponden con el objetivo de la búsqueda, el cual fue: manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19, utilizando los siguientes buscadores médicos: Pubmed, Hindawi, Science Direct, Google

académico, con las palabras claves que se citan a continuación: “manifestaciones cutáneas”, “lesiones cutáneas”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Severidad”, “Mortalidad”, “Gravedad”, adicionando los conectores Boleanos “And” y “OR”, para poder vincular las palabras principales, siendo incluidos aquellos análisis en español, inglés, portugués, italiano, francés y excluyendo los idiomas asiáticos, las metodologías de los estudios fueron de tipo cuantitativo (transversales o prospectivos, observacionales, descriptivos, series de casos), excluyendo casos clínicos únicos, cartas al editor, análisis cualitativos o metodologías poco claras.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Erupción urticaria

Características clínicas y asociación con la gravedad de la COVID-19

Uno de los primeros en reportar casos de erupciones urticarias en un grupo de pacientes con COVID-19 fue Recalcati (22) en Italia quien expresó que de los 88 pacientes analizados el 20,4% desarrolló manifestaciones cutáneas y de estas 14 fueron erupción eritematosa, 3 pacientes con urticaria generalizada y un pacientes con vesículas parecidas a la varicela, en este mismo orden de ideas en el reporte de Galván Casas et al, (23) en España se expuso que la erupción de urticaria se vio en el 19% de los pacientes, y esta se encontró asociada a síntomas sistémicos durando aproximadamente una semana con una relación estrecha con la severidad media-alta de la COVID-19, mientras que en el registro de Freeman et al. (24) se encontró una frecuencia de urticaria del 16% en un estudio realizado en 31 países con la participación de 716 casos, en estos individuos la urticaria predominó en el tronco y las extremidades, del mismo modo en el reporte de Marzano et al. (25) se identificó que el rash tipo urticaria se presentó en el 10,2% de los casos, encontrándose adicionalmente relacionado con un mayor riesgo de síntomas gastrointestinales (OR = 6,10, IC 95% 2,25-16,59; p = 0,0004),

Erupción eritematosa / maculopapular / morbiliforme confluyente

Características clínicas y asociación con la gravedad de la COVID-19

Las erupciones maculopapulares se encontraron presentes en el 47% de los pacientes del análisis de Galván Casas et al. (23) realizado en España, mientras que en el registro de Punyaratabandhu y Chirachanakul en Tailandia se identificó que la frecuencia de este tipo de rash cutáneo fue del 50%, del mismo modo en el registro de Freeman et al.(24) se expuso que del 44% de los pacientes que tuvieron manifestaciones cutáneas el 13% tuvo eritema macular, 22% exantemas morbiliformes y 9% lesiones papuloescamosas, así mismo, esta sintomatología se encontró de forma predominante en el tronco y las extremidades asociados con prurito en la mayoría de los pacientes.

En este mismo orden de ideas se especifica en el reporte de Català et al. (29) que se demostró que en la mayoría de los casos las lesiones eran generalizadas y comenzaban en el tronco con una progresión centrífuga posteriormente, en este análisis el patrón morbiliforme estuvo presente en el 80% de los pacientes que necesitaban ingreso hospitalario por COVID-19, mientras que en lo que respecta al estudio de De Giorgi et al. (30) en un estudio prospectivo entre Italia y China la frecuencia de las erupciones eritematosas representaron el 70% de las manifestaciones cutáneas totales.

Exantema papulovesicular

Características clínicas y asociación con la gravedad de la COVID-19

Uno de los primeros registros que se tienen del exantema papulovesicular en pacientes con COVID-19 fue el reportado en un estudio en Italia realizado por Marzano et al. (31), encontrando que lo compararon como similar a la varicela, sin embargo se destacan aquellas características que lo diferencian de esta condición como afectación del tronco, distribución dispersa, prurito leve o

ausente, en este reporte estas manifestaciones se expusieron con una media de 3 días posterior a los síntomas sistémicos de la COVID-19, cicatrizando en promedio a los 8 días sin secuelas, la frecuencia de esta condición varía dependiendo de los estudios realizados siendo para el de Galván-Casas de 9% (23), 5,8% en el de Askin et al (32), 5,5% en el de Recalcati et al.(22) y 4% en el de De Giorgi et al. (30), en el registro de Galván-Casas (23), se identificó que estas lesiones se presentaban con mayor frecuencia en pacientes de mediana edad y se encontraron asociados a una gravedad intermedia de la COVID-19, así mismo en el registro de Marzano et al. (31), la mediana de edad de los pacientes fue de 40,5 años y la gravedad de la COVID-19 fue leve o intermedia con un solo caso que requirió su traslado a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Patrón acral similar al sabañón

Características clínicas y asociación con la gravedad de la COVID-19

Se ha registrado que este tipo de lesiones tiene un especial predominio por los adultos jóvenes y niños, sin embargo para el objetivo de esta investigación se documentaran aquellos reportes en los cuales predominen adultos ya que los aspectos fisiopatológicos pueden diferir dependiendo de la edad de los pacientes, en el registro de Piccolo et al. (33) se encontró que las lesiones acrales de tipo sabañón que se encontraban asociadas a la COVID-19 se veían como placas eritematoso-violáceas que estaban con mayor frecuencia en los pies y menor medida en las manos, así mismo, en el registro de Galván-Casas et al. (23) se identificó que los pseudo-sabañones se encontraron en el 19% de los pacientes, encontrándose que con mayor frecuencia aparecían al final de la evolución de la COVID-19, aproximadamente 59% después de otros síntomas.

Del mismo modo uno de los hallazgos más relevantes con esta manifestación se encuentra dada por la aparición de este tipo de lesiones en ausencia de exposición al frío y la participación en algunos estudios de pacientes sin síntomas evidentes relacionados con COVID-19 lo cual ha

planteado la duda de que si estas realmente se encuentran enlazadas o no, a pesar de ello es importante que se realicen estudios con mayor número de muestras para poder concluir realmente con si existe o no esta asociación.

Livedo reticularis / patrón similar a Racemosa

Características clínicas y asociación con la gravedad de la COVID-19

La livedo se ha descrito principalmente de dos maneras, la reticularis la cual se expresa como parches oscuros apretados, simétricos, que forman anillos completos rodeando un centro pálido, por lo general se asocian con vasoconstricción cutánea inducida por el frío o alteraciones en el flujo vascular, así mismo está la livedo racemosa la cual se encuentra caracterizada por anillos más grandes, irregulares y asimétricos que los observados en el tipo reticularis, este se encuentra mayormente asociado a alteración del flujo sanguíneo (2).

Esta manifestación cutánea se observó en el estudio de Freeman et al.(24) en el que las lesiones similares a la livedo reticularis se presentaron en el 3,5%, la púrpura retiforme en el 2,6%, y las similares a la livedo racemosa se encontró en el 0,6% de los pacientes, mientras que en un reporte hecho en Francia por Bouaziz et al. (34) se encontró livedo en uno de cada 7 pacientes estudiados. Las lesiones de tipo livedo reticularis son con frecuencia leves y transitorias y no se ha encontrado una relación con complicaciones tromboembólicas (35,36), sin embargo, las lesiones de tipo livedo racemosa y la púrpura retiforme se han encontrado frecuentemente asociadas con coagulopatía grave (37–40).

Patrón purpúrico "vasculítico"

Características clínicas y asociación con la gravedad de la COVID-19

Uno de los primeros análisis en los cuales se expusieron manifestaciones purpúricas que fue informado fue el de Joob et al. (41) el cual indicó una erupción petequial mal diagnosticada como

dengue en pacientes con COVID-19, del mismo modo, se ha descrito que las lesiones purpúricas se presentan con mayor frecuencia en los pacientes adultos mayores con COVID-19 graves, encontrándose asociadas probablemente con una alta tasa de mortalidad, en este grupo de pacientes se identificó que 21 pacientes tenían livedo/necrosis siendo la mayoría asociados a signos cutáneos en concomitancia con la aparición de los síntomas sistémicos (23), de igual manera en el reporte de Freeman et al. (24) el 1,8% tuvo púrpura palpable y en el 1,6% erupción similar a dengue.

Severidad asociada a manifestaciones cutáneas y COVID-19, reportes mundiales según avance de la pandemia.

Para mayo de 2020 se exponía que las lesiones cutáneas acrales no eran un marcador específico de infección por COVID-19, sin embargo, documentaban que se necesitaban más estudios prospectivos amplios que pudieran demostrar si este comportamiento era algo aislado o se podría extrapolar a otras poblaciones, sin embargo, al pasar de los meses fueron más los estudios que asociaron las lesiones cutáneas con esta infección viral (42).

En agosto de 2020 se realizó un estudio internacional en el cual se incluyeron 8 países, presentando 505 pacientes de los cuales 318 (63%) presentaron lesiones tipo pernio o pernio-like, los individuos que expresaron estas manifestaciones fueron relativamente jóvenes y sanos, desarrollando COVID-19 leve, en el 55% de los individuos con este virus las lesiones cutáneas fueron su único síntoma, mientras que en aquellos que tenían otro tipo de manifestaciones físicas estas precedían a las cutáneas, durando una mediana de 14 días, concluyendo que cambios en la piel de manos y pies pernio-like que no respondan a otra explicación deben sugerir la presencia de COVID-19 y se deberá confirmar a través de una prueba de laboratorio, este hecho es bastante relevante ya que hasta esa fecha no se había descrito un reporte con tantos pacientes de varios países (43).

Para este mismo mes en 2020 se encontró en un reporte realizado entre China e Italia que incluyó

a 678 pacientes de 3 hospitales en el primer país y uno en el segundo, siendo clasificados entre “críticos” con un 6,0%, “severo” 17,5%, “moderados” en un 18,7% y leves un 57,8%, de todos ellos el 7,8% desarrolló condiciones dermatológicas nuevas durante su hospitalización, siendo observadas el 44% al momento del diagnóstico de COVID-19, mientras que el resto las presentó en una media de 11,7 días de hospitalización, el más frecuente fue el rash eritematoso en un 70%, en este estudio se expuso que las lesiones por lo general fueron leves y autolimitadas no correlacionándose con el pronóstico de la enfermedad viral (44).

Lo que respecta a las manifestaciones cutáneas y severidad de la COVID-19 ha sido en ascenso a medida que pasa el tiempo de la pandemia ya que en los primeros estudios realizados la piel no formaba parte de los órganos evaluados en los pacientes, al menos no de entrada, al pasar el tiempo se pudo identificar que estos pacientes desarrollaban lesiones cutáneas y posteriormente se comenzaron a hacer descripciones las cuales permitirían determinar si estos se encontraban asociados a casos severos o leves, tal como lo han descrito en el estudio de Giavedoni y cols., en donde se expuso que del 2,1% de los casos que asistieron a un hospital en Barcelona por sospecha de COVID-19 presentaron lesiones cutáneas, de estas se dividieron en los siguientes grupos que juntos forman el acrónimo GROUCH en inglés para: lesión maculopapular generalizada con un 20,7%, enfermedad de Grover y otras erupciones papulo-vesiculares con el 13,8%, livedo reticularis con el 7,9%, otras erupciones en el 22,4%, urticaria en el 6,9% y similar al sabañón en el 29,3%, estos últimos predominaron en pacientes jóvenes, con menos: síntomas sistémicos, infiltrados pulmonares radiológicos, anomalías analíticas e ingresos hospitalarios y en UCI, concluyendo con que al parecer este tipo de lesiones se presenta en casos menos graves de COVID-19 (45).

Un punto sumamente importante es el hecho de obtener hallazgos que sirvan de alarma para poder

describir casos de COVID, es decir existen casos en los cuales el diagnóstico no es seguro y se han presentado complicaciones que se deben tomar en cuenta en casos ulteriores, tal como lo han registrado Boostani y cols., en un registro de enero de 2021, en el cual exponen un caso clínico de un paciente que consultó por presentar un individuo en el que el paciente posterior a la fase aguda del virus consulta por presentar tetraparesia flácida progresiva aguda acompañada con placas pigmentadas maculopapulares en la extremidades, dos semanas luego de haber empezado los síntomas respiratorios, por lo cual consulta y se diagnóstica una polirradiculopatía sensitivo motora con rasgos desmielinizante, mientras que en la biopsia de piel se demostró dermatitis de interfase y reacción vasculopática, por lo cual concluyen que se debe tener sumo cuidado con pacientes que desarrollan síntomas tempranos en piel y neurológicos ya que pueden estar asociados al síndrome de Guillain Barré, en el presente caso los signos cutáneos comenzaron 2 días antes de la clínica neurológica, lo cual destaca la importancia de la evaluación de estos como potenciales signos de alarma ante una complicación tan severa asociada a este virus la cual cursa con insuficiencia respiratoria y disautonomía mortal en el contexto de un caso de COVID-19 (47).

Desde el punto de vista de la evaluación en emergencia de los pacientes con COVID-19 son diversos los factores que se han de tomar en cuenta sin embargo, la piel no ha sido lo que más se ha valorado en estos individuos que por lo general consultan es por afecciones respiratorias o generales como la fiebre, hiposmia, ageusia, entre otros, por lo cual se han evaluado reportes en los cuales se ha representado el papel que tiene la exploración de las manifestaciones cutáneas en pacientes que consultan por otros síntomas o signos, tal como lo documentaron Birlutiu y cols., en un estudio que se publicó en abril de 2021, en el cual registra que de los 39 pacientes que ingresaron por sospecha de COVID-19, durante la convalecencia presentaron erupción intrainfecciosa o lesiones de vasculitis cutánea, las más frecuentes fueron el eritema y el exantema papular

eritematoso, el 69,2% de estos individuos tuvo anosmia, 66,7% ageusia, 87,2% neumonía y el 61,5% enterocolitis intrainfecciosa, en la mayoría de los pacientes no se realizaron biopsias de la piel, sin embargo, en dos de ellos en los cuales se realizó se evidenciaron cambios histopatológicos e inmunohistoquímicos que eran compatibles con una remodelación fibrosa temprana de la dermis lo que ha sugerido una similitud con las modificaciones que se han presentado en tejidos como el pulmón en pacientes con COVID-19, concluyendo con que esta correlación entre lesiones cutáneas y otros síntomas presentes en estos sujetos no parecen ser una casualidad, encontrándose asociadas a una respuesta similar a la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 en estos tejidos (46).

En este mismo mes en 2021 se expuso un estudio realizado en Estados Unidos, en el cual se documentó que de 296 adultos hospitalizados el 11,8% tuvo al menos una erupción que se relacionó con la enfermedad, de estos se incluyeron: patrones tipo úlceras en el 37,1%, púrpura en el 25,7%, necrosis en un 14,3%, eritema inespecífico en el 11,4%, erupción morbiliforme en el 11,4%, lesiones de tipo pernio en el 11,4% y vesículas en un 2,9%, en relación a la relación entre la severidad de los casos de COVID-19 y las manifestaciones mucocutáneas se encontró que aquellos que demostraron estos hallazgos utilizaron con mayor frecuencia ventilación mecánica (61% versus 30%), vasopresores (77% versus 33%), diálisis (31% versus 9%), presentaron trombosis (17% versus 11%) y mayor mortalidad hospitalaria (34% versus 12%) en comparación a aquellos que no expresaron lesiones de este tipo, de estas asociaciones estadísticamente se demostró que los pacientes con estas manifestaciones tenían más probabilidades de requerir ventilación mecánica casi dos veces en comparación con los que no las presentaron (razón de prevalencia: 1,98; intervalo de confianza: 1,37-2,86), $p < 0,001$, mientras que los otros elementos no alcanzaron significación estadística, sin embargo se expone dicho comportamiento, con la

finalidad de proponer que puede existir una relación estrecha entre las manifestaciones mucocutáneas y la severidad de la COVID-19 (48).

Para mayo de 2021, se expuso un estudio italiano en el cual de 21 unidades de dermatología se recopilaron un total de 200 pacientes quienes tenían manifestaciones cutáneas asociadas a COVID-19, el patrón acral similar al sabañón se asoció estadísticamente con ser más joven y posteriormente al ajuste por edad se observó que esta relacionada con casos menos severos de esta infección viral, mientras que el fenotipo confluyente eritematoso/maculopapular/morbiliforme se asoció a COVID-19 más severo, sin embargo esta asociación desapareció luego del ajuste por la edad, por lo cual se concluyó con que luego de los ajustes etarios no se asociaron las manifestaciones cutáneas con la gravedad por COVID-19, a pesar de ellos se resalta que las lesiones acrales similares a sabañones se encontraron más frecuentemente en pacientes jóvenes con COVID asintomático/pauci-sintomático (49).

ILUSTRACIONES, TABLAS, FIGURAS.

Figura 1. Manifestaciones muco-cutáneas en pacientes con COVID-19



Glositis con hendiduras laterales

Glositis con depapilación irregular

Fuente: Nuno-Gonzalez et al. (20)

Figura 2. Manifestaciones muco-cutáneas en pacientes con COVID-19

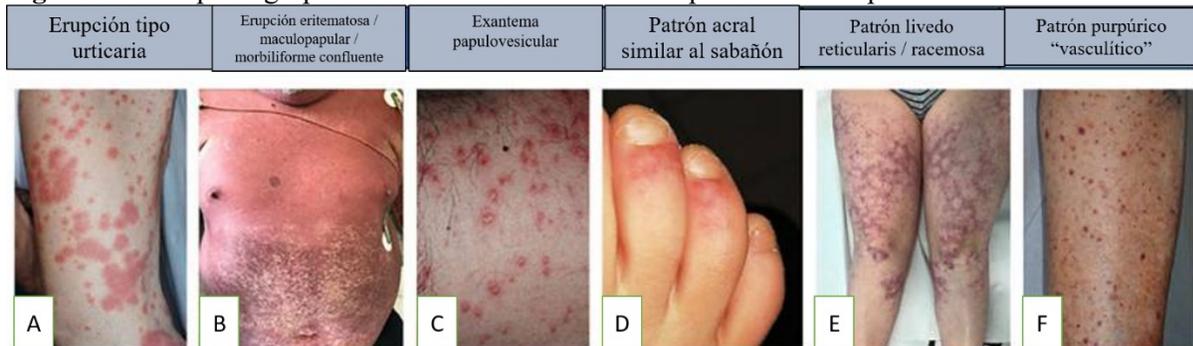


A
Máculas acrales de color rojizo a marrón con una ligera descamación en los pies de un paciente.

B
Máculas acrales en la palma de una paciente.

Fuente: Nuno-Gonzalez et al. (20)

Figura 3. Principales grupos de manifestaciones cutáneas presentadas en pacientes con COVID-19.



Fuente: Genovese et al. (21)

CONCLUSIONES

Aunque la sintomatología cutánea relacionada a la COVID-19 se está presentando con mayor frecuencia, sus mecanismos fisiopatológicos deben estudiarse más. Las circunstancias se pueden diferenciar en seis fenotipos clínicos principalmente, cada uno manifestando distintos patrones histopatológicos, adicionalmente se recalca la utilidad de saber reconocer de forma temprana estos signos ya que se podría mejorar el diagnóstico y manejo oportuno de la enfermedad en especial en lugares donde no se encuentran disponibles las pruebas específicas, adicionalmente es de resaltar que hasta la fecha (mayo 2021), los registros en los cuales se evalúa la severidad asociada a las manifestaciones cutáneas no es concluyente, exponiendo con más frecuencia que en aquellos casos

en los cuales se presentan lesiones similares a los sabañones pueden tener mejor pronóstico, mientras que aquellos diferentes de estos podrían encontrarse relacionados a una peor evolución, con mayor necesidad de recursos sanitarios para su atención, a pesar de ello estos resultados han de tomarse con cautela ya que se necesitan estudios más amplios con metodologías más puntuales que permitan realmente identificar si estos hallazgos se extrapolan de forma general a la población mundial y deban ser expuestos por la organización mundial de la salud (OMS) como factores predictivos de severidad de la COVID-19.

Hasta la fecha el papel de las manifestaciones cutáneas en la evolución de los casos de COVID-19 sigue siendo controversial, es importante que estas se evalúen de forma precoz en la emergencia cuando consulta el paciente así como durante la hospitalización, ya que se ha demostrado una asociación entre la evolución de ciertas manifestaciones cutáneas y la severidad del cuadro clínico de la infección viral, sin embargo faltan estudios para corroborar estos hallazgos, ya que los que se han realizado no han contado con muestras representativas y además con metodologías heterogéneas entre sí que no permiten reportarlo como un resultado concluyente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet [Internet]. 15 de febrero de 2020 [citado 11 de mayo de 2020];395(10223):497-506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/abstract)
2. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. Br J Dermatol. septiembre de 2020;183(3):431-42.
3. Matar S, Oulès B, Sohier P, Chosidow O, Beylot-Barry M, Dupin N, et al. Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature.

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 8 de febrero de 2021];34(11):e686-9. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.16775>

4. Lancet T. COVID-19: learning from experience. The Lancet [Internet]. 28 de marzo de 2020 [citado 8 de febrero de 2021];395(10229):1011. Disponible en:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30686-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30686-3/abstract)

5. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. abril de 2020;92(4):418-23.

6. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. marzo de 2020;38(1):1-9.

7. Crowl JT, Gray EE, Pestal K, Volkman HE, Stetson DB. Intracellular Nucleic Acid Detection in Autoimmunity. Annu Rev Immunol. 26 de abril de 2017;35:313-36.

8. Criado PR, de Carvalho JF, Ayabe LA, Brandt HRC, Romiti R, Maruta CW. Urticaria and dermographism in patients with adult-onset Still's disease. Rheumatol Int. agosto de 2012;32(8):2551-5.

9. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. The Lancet [Internet]. 9 de mayo de 2020 [citado 16 de febrero de 2021];395(10235):1517-20. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30920-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30920-X/abstract)

10. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. abril de 2020;92(4):424-32.

11. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr [Internet]. 2020 [citado 16 de febrero de 2021];87(4):281-6. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090728/>

12. Ferro F, Elefante E, Puxeddu I, Baldini C, Bartoloni E, Baratè C, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. First update. Clin Exp Rheumatol [Internet]. 2020 [citado 16 de febrero de 2021];38(3):373-82. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-32452355>

13. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* [Internet]. junio de 2020 [citado 16 de febrero de 2021];220:1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158248/>
14. Llamas-Velasco M, Muñoz-Hernández P, Lázaro-González J, Reolid-Pérez A, Abad-Santamaría B, Fraga J, et al. Thrombotic occlusive vasculopathy in a skin biopsy from a livedoid lesion of a patient with COVID-19. *Br J Dermatol*. septiembre de 2020;183(3):591-3.
15. Peterson D, Damsky W, King B. Reply: Calm before the storm: Understanding the role of Janus kinase inhibitors in COVID-19. *J Am Acad Dermatol*. julio de 2020;83(1):e67-8.
16. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* [Internet]. 2 de mayo de 2020 [citado 16 de febrero de 2021];395(10234):1417-8. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30937-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30937-5/abstract)
17. Shen LW, Mao HJ, Wu YL, Tanaka Y, Zhang W. TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. *Biochimie* [Internet]. 1 de noviembre de 2017 [citado 16 de febrero de 2021];142:1-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908417301876>
18. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* [Internet]. 31 de marzo de 2020 [citado 16 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220300827>
19. Bjerregaard B, Larsen OB. The Danish Pathology Register. *Scand J Public Health*. julio de 2011;39(7 Suppl):72-4.
20. Nuno-Gonzalez A, Martin-Carrillo P, Magaletsky K, Martin Rios MD, Herranz Mañas C, Artigas Almazan J, et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations, oral and palmoplantar findings in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain. *Br J Dermatol* [Internet]. 24 de septiembre de 2020 [citado 16 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537506/>

21. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatology* [Internet]. 24 de noviembre de 2020 [citado 16 de febrero de 2021];1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7801998/>
22. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. mayo de 2020;34(5):e212-3.
23. Casas CG, Català A, Hernández GC, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Lario AR-V, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2020 [citado 16 de febrero de 2021];183(1):71-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.19163>
24. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol*. octubre de 2020;83(4):1118-29.
25. Marzano AV, Genovese G, Moltrasio C, Gaspari V, Vezzoli P, Maione V, et al. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: an Italian multicentre study of 200 adult patients. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 18 de enero de 2021 [citado 16 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7816892/>
26. Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, De Argila D, Muñoz-Hernández P, Llamas-Velasco M. Urticaria-like lesions in COVID-19 patients are not really urticaria - a case with clinicopathological correlation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. septiembre de 2020;34(9):e459-60.
27. Almeida G. Presentation and Management of Cutaneous Manifestations of COVID-19. urticaria in COVID-19 patients. 2021;20(1):8.
28. Shanshal M. Low- dose systemic steroids, an emerging therapeutic option for COVID-19 related urticaria. *J Dermatolog Treat*. 16 de julio de 2020;1-2.
29. Català A, Galván-Casas C, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa A, et al. Maculopapular eruptions associated to COVID-19: A subanalysis of the COVID-Piel study. *Dermatol Ther*. noviembre de 2020;33(6):e14170.

30. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, Chong W, Ding R, Deng Y, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. agosto de 2020 [citado 16 de febrero de 2021];83(2):674-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235557/>
31. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. julio de 2020 [citado 16 de febrero de 2021];83(1):280-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161488/>
32. Askin O, Altunkalem RN, Altinisik DD, Uzuncakmak TK, Tursen U, Kutlubay Z. Cutaneous manifestations in hospitalized patients diagnosed as COVID-19. *Dermatol Ther* [Internet]. 24 de junio de 2020 [citado 16 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362040/>
33. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, Oranges T, Argenziano G, Battarra VC, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 15 de mayo de 2020 [citado 16 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267498/>
34. Bouaziz JD, Duong TA, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. septiembre de 2020;34(9):e451-2.
35. Verheyden M, Grosber M, Gutermuth J, Velkeniers B. Relapsing symmetric livedo reticularis in a patient with COVID-19 infection. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2020 [citado 16 de febrero de 2021];34(11):e684-6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.16773>
36. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. agosto de 2020;83(2):700.

37. Roca-Ginés J, Torres-Navarro I, Sánchez-Arráez J, Abril-Pérez C, Sabalza-Baztán O, Pardo-Granell S, et al. Assessment of Acute Acral Lesions in a Case Series of Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 16 de febrero de 2021];156(9):992. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2767773>
38. Lesort C, Kanitakis J, Villani A, Ducroux E, Bouschon P, Fattouh K, et al. COVID-19 and outbreak of chilblains: are they related? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2020 [citado 16 de febrero de 2021];34(12):e757-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.16779>
39. Le Cleach L, Dousset L, Assier H, Fourati S, Barbarot S, Boulard C, et al. Most chilblains observed during the COVID-19 outbreak occur in patients who are negative for COVID-19 on polymerase chain reaction and serology testing. *Br J Dermatol*. noviembre de 2020;183(5):866-74.
40. Ko CJ, Harigopal M, Damsky W, Gehlhausen JR, Bosenberg M, Patrignelli R, et al. Perniosis during the COVID-19 pandemic: Negative anti-SARS-CoV-2 immunohistochemistry in six patients and comparison to perniosis before the emergence of SARS-CoV-2. *J Cutan Pathol*. noviembre de 2020;47(11):997-1002.
41. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol*. mayo de 2020;82(5):e177.
42. Docampo-Simón A, Sánchez-Pujol MJ, Juan-Carpena G, Palazón-Cabanes JC, Vergara-De Caso E, Berbegal L, et al. Are chilblain-like acral skin lesions really indicative of COVID-19? A prospective study and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 26 de mayo de 2020 [citado 8 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283627/>
43. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol*. agosto de 2020;83(2):486-92.

44. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, Chong W, Ding R, Deng Y, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. agosto de 2020 [citado 8 de mayo de 2021];83(2):674-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235557/>
45. Giavedoni P, Podlipnik S, Pericàs JM, Fuertes de Vega I, García-Herrera A, Alós L, et al. Skin Manifestations in COVID-19: Prevalence and Relationship with Disease Severity. *J Clin Med* [Internet]. 12 de octubre de 2020 [citado 8 de mayo de 2021];9(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7599735/>
46. Birlutiu V, Feiereisz AI, Oprinca G, Dobritoiu S, Rotaru M, Birlutiu RM, et al. Cutaneous manifestations associated with anosmia, ageusia and enteritis in SARS-CoV-2 infection – A possible pattern? Observational study and review of the literature. *Int J Infect Dis* [Internet]. junio de 2021 [citado 8 de mayo de 2021];107:72-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8054550/>
47. Boostani R, Talab FR, Meibodi NT, Zemorshidi F. COVID-19 associated with sensorimotor polyradiculoneuropathy and skin lesions: A case report. *J Neuroimmunol* [Internet]. 15 de enero de 2021 [citado 8 de mayo de 2021];350:577434. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7647902/>
48. Rekhman S, Tannenbaum R, Strunk A, Birabakaran M, Wright S, Grbic N, et al. Eruptions and related clinical course among 296 hospitalized adults with confirmed COVID-19. *J Am Acad Dermatol*. abril de 2021;84(4):946-52.
49. Marzano AV, Genovese G, Moltrasio C, Gaspari V, Vezzoli P, Maione V, et al. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. *J Am Acad Dermatol*. mayo de 2021;84(5):1356-63.