



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Manifestaciones dermatológicas de
COVID-19 en adultos: una revisión
sistemática
Dermatological manifestations of COVID-19
in adults: a systematic review**

Alumno:

Daiana Yazmín Yulán
daianayazmin.yulan@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Dr. Adrian Cruciani
adrianjorge.cruciani@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos:

Primeramente, darle gracias a Dios por haberme regalado la posibilidad de estudiar lo que siempre soñé, por ser mi sostén en cada momento y por las personas que puso en mi camino. En segundo lugar, a mis padres, quienes con esfuerzo, amor, sacrificio y paciencia me permitieron llevar adelante la carrera, secando mis lágrimas, celebrando mis logros y dándome aliento cuando fue necesario.

A mi familia extendida, mi novio y compañero, y amigas/o más cercanas/o, que supieron respetar mis ausencias, acompañar los procesos y festejar a mi lado cada examen aprobado. A los médicos/as que marcaron mi camino, dentro y fuera de la Universidad, para forjar e inspirar quien seré como profesional, y quien soy como persona.

Manifestaciones dermatológicas de COVID-19 en adultos: una revisión sistemática

Dermatological manifestations of COVID-19 in adults: a systematic review

Autores: Yulán D, Cruciani A

Resumen

Introducción: El COVID-19 es la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2. Sus signos y síntomas más conocidos son anosmia, disgeusia, cefaleas, tos, fiebre y/o neumonías, pero con el correr del tiempo fueron describiéndose algunos otros, como las lesiones en piel. El objetivo de esta investigación es conocer cuáles son las manifestaciones dermatológicas más frecuentes del COVID-19 y sus principales características. **Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada en bases de acceso online como Pubmed, TripDataBase, Wiley Online Library, Cochrane y ResearchGate. Los artículos hallados fueron filtrados en base a criterios de inclusión y exclusión, se recopilaron en el programa Zotero y en tablas de Excel para su clasificación y análisis. **Resultados:** 16 artículos fueron seleccionados. Se dividieron las lesiones de piel más frecuentes en 5 grupos para su desarrollo: urticarianas, maculopapulares (que incluyo la erupción morbiliforme y las lesiones vasculares o purpúricas), vesiculosas, pseudo-sabañón/ perniois y livedo – necrosis. **Conclusión:** La frecuencia de la aparición de lesiones dermatológicas en términos generales no pudo ser objetivada. Son necesarios más estudios a gran escala, con criterios y definiciones aunadas, para su mejor reproducción y obtención de resultados, con menor riesgo de sesgos.

Palabras Clave: SARS-CoV-2; COVID-19, Dermatology; Skin Manifestations; Adults

Abstract

Background: COVID-19 is the disease caused by the SARS-CoV-2 virus. Its best-known signs and symptoms are anosmia, dysgeusia, headaches, cough, fever and/or pneumonia, but over time some others were described, such as skin lesions. The objective of this research is to know what are the most frequent dermatological manifestations of COVID-19 and its main characteristics. **Material and methods:** A systematic review of the literature published in online access databases such as Pubmed, TripDataBase, Wiley Online Library, Cochrane and ResearchGate was carried out. The articles found were filtered based on inclusion and exclusion criteria, they were compiled in the Zotero program and in Excel tables for classification and analysis. **Results:** 16 articles were selected. The most frequent skin lesions were divided into 5 groups for their development: urticarial, maculopapular (including morbilliform eruption and vascular or purpuric lesions), vesicular, pseudo-chilblain/perniois, and livedo-necrosis. **Conclusion:** The frequency of the appearance of dermatological lesions in general terms could not be objectified. More large-scale studies are necessary, with combined criteria and definitions, for better reproduction and obtaining results, with less risk of bias.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19, Dermatology; Skin Manifestations; Adults

INTRODUCCIÓN

Hacia finales del año 2019 se dio a conocer en China una nueva variedad del coronavirus, conocida como SARS-CoV-2, proveniente del término en inglés “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”, el cual se distribuyó velozmente por la región, hasta ser declarado por la OMS un virus pandémico en marzo de 2020 (1). El SARS-CoV-2 (nombre otorgado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus) o 2019-nCoV (según la OMS) pertenece a la familia Coronaviridae, del orden Nidovirales. Es un virus monocatenario, se encuentra envuelto en ARN positivo no segmentado y es parte de los coronavirus β . Su estructura es esférica, con proyecciones que se componen de glicoproteínas y otras de dímeros de proteína hemaglutinina-esterasa (HE) (2). Muchas proteínas S glicosiladas recubren la superficie viral, y se unen a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que funciona como receptor de la célula huésped y favorece la entrada del virus a dicha célula (ver Figura 1(3)) (4). Esta enzima se expresa en la superficie apical de las células epiteliales, especialmente de la vía respiratoria y en menor medida de la lengua. El gen ACE2 también es hallado en testículos, riñones, intestino delgado, corazón, tiroides y tejido adiposo.

Posteriormente, la TM proteasa serina 2 (TMPRSS2), que se encuentra en la membrana de la célula huésped, estimula la entrada del virus y activa la proteína S.

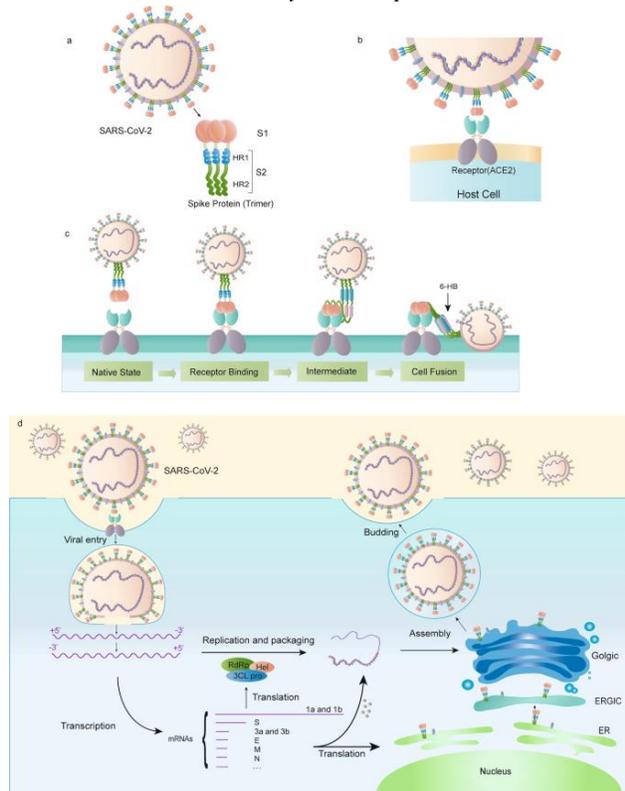


Fig. 1: Esquema de la proteína S del SARS-CoV-2. Imagen tomada del artículo Huang et al.

Una vez que eso sucede, deja libre su ARN y se lleva a cabo la replicación. El virus ingresa al organismo mediante las mucosas, por gotitas o aerosoles provenientes de un paciente infectado o por contacto mediante las manos(5). La transmisión vertical podría ser posible, igual que mediante excreciones fecales(6). El periodo de incubación de la enfermedad varía entre 2 a 14 días, siendo 5 días su promedio (7). Se describieron, hasta el momento, tres fases de la enfermedad: aguda (primeras 2 semanas), post aguda (semanas 2 a 4) y tardía (posterior a la semana 4) (5). En la fase aguda se manifiestan los síntomas relacionados a la replicación viral activa y la respuesta inicial del huésped, tales como anosmia, disgeusia, mialgias, tos, fiebre, disnea, cefaleas, diarrea, entre otras, como la conjuntivitis, y en casos más graves, desaturación de oxígeno, falla respiratoria, tromboembolismo venoso y neumonías graves que pueden sobreinfectarse. En la fase post aguda, se observan las secuelas gastrointestinales, cardiovasculares, respiratorias, neurológicas, o musculoesqueléticas, mientras que en la fase tardía se presentan secuelas cardiovasculares, neurológicas, pulmonares y psicológicas.

Existen factores asociados a peor pronóstico, tales como hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes mal controlada y/u obesidad; esto se puede explicar debido a que los adipocitos expresan ACE2, pudiendo ser reservorio viral. El virus afecta también a los miocitos, quienes también expresan dicha enzima, induciendo el daño cardíaco.

El diagnóstico del COVID-19 se realiza mediante pruebas de antígenos (8), RT-PCR, LAMP, o criterios clínico-epidemiológicos en Argentina (9), pudiendo variar en cada país o región.

Debido a lo reciente del surgimiento de esta enfermedad, así como no se conoce un tratamiento, y se está avanzando en medidas preventivas día a día, quedan muchas preguntas sin respuesta en relación al SARS-CoV-2 y el COVID-19. Una de ellas, es su fisiopatología y las manifestaciones extrapulmonares, como las dermatológicas, las cuales serán tratadas en este artículo. Se concluyó que la ACE2 explica algunas lesiones vasculares, y que de esta forma puede causar lesiones cutáneas (10) como purpuras, exantemas, urticarias, vasculitis o livedo reticularis (11) pero sus manifestaciones son tan variadas que pueden ser fácilmente confundidas con otras patologías, especialmente en aquellos casos donde los especialistas en dermatología no intervienen en el tratamiento o seguimiento de los pacientes COVID (+) (12). Por otra parte, aun es desconocida la relevancia de estos signos y síntomas en la historia de la enfermedad, ni su prevalencia con certeza, pero si se sabe que su aparición se halla en crescendo.

El estudio de Galván Casas et al. Resalta el polimorfismo y la diferencia de patrones clínicos entre pacientes (13) reafirmando la teoría que impulsa este estudio, que no es más que recolectar la información disponible a modo de revisión sistemática, para difundir en una forma ágil y eficaz los avances en el campo de la dermatología vinculada a la pandemia que el mundo está atravesando, e impulsar a los profesionales de la salud a detectar dichas

manifestaciones con mayor facilidad y perspicacia, para poder brindar mejor atención y eventual tratamiento, según la situación lo requiera y/o permita.

MATERIALES Y MÉTODOS

Esta investigación se desarrolló en un ámbito universitario, planteada por la Universidad Abierta Interamericana, a fin de conocer las manifestaciones dermatológicas más frecuentes causadas por el COVID-19 en adultos, y fue llevado a cabo como una revisión sistemática. No conto con la participación de pacientes, por lo tanto, no hay información sensible que deba ser resguardada. Es una investigación no intervencional, con enfoque retrospectivo.

La literatura seleccionada fue obtenida mediante las bases de datos online Pubmed, ResearchGate, TripDataBase, Wiley Online Library y Cochrane. Se utilizaron los términos MESH “COVID-19”, “SKIN”, “SARS-COV-2”, “DERMATOLOGY”, los booleanos “AND”, “OR” y las palabras clave “covid skin manifestations in adults”. Para facilitar la búsqueda, la cual fue realizada entre agosto y septiembre 2021, se emplearon los filtros “free full text, full text” y se tomaron en cuenta únicamente aquellos escritos en idioma inglés o español y publicados en el año 2020 o 2021. Fueron obtenidos un total de 1.538 resultados, de los cuales 51 se recopilaban en el programa Zotero, basándose en los criterios de inclusión y exclusión (ver Tabla 1) y en su título. De estos 51, 15 estaban duplicados, posterior a su fusión quedaron 43 artículos (8 eliminados). De estos, otros 8 fueron descartados tras evaluar su abstract. 35 artículos fueron leídos en su totalidad, y finalmente, 16 fueron seleccionados para la revisión sistemática (ver Diagrama 1). Se incluyeron reviews, estudios transversales, revisiones sistemáticas y estudios de cohorte. Los artículos de opinión, comentarios e informes fueron descartados.

Tabla 1

Criterios de Inclusión

Se incluirán en este estudio, aquellos artículos que hayan estudiado:

- Personas mayores de 16 años diagnosticadas con COVID-19
- Ambos sexos
- Hospitalizados y no hospitalizados

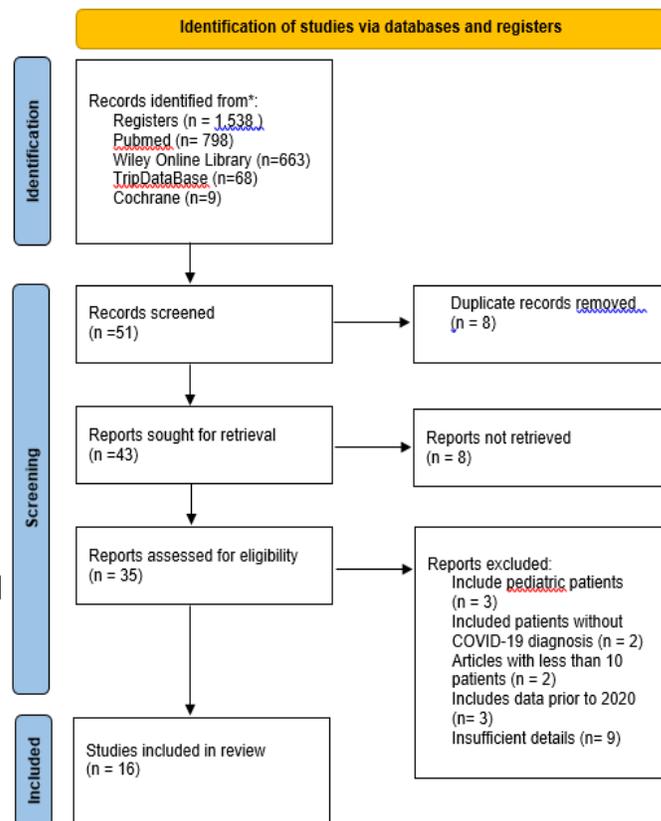
Criterios de Exclusión

Se excluirán de este estudio, aquellos artículos que hayan estudiado:

- Embarazadas (a pesar de tener diagnóstico de COVID, se excluirán de este estudio)
- Menores de 16 años (a pesar de tener diagnóstico de COVID, se excluirán de este estudio)
- Menos de 10 pacientes
- Información previa a enero 2020

Tanto los artículos seleccionados como los descartados, fueron organizados en Zotero mediante etiquetas y tablas de Excel, para su fácil identificación y clasificación, así también para su selección, descarte y evaluación individual de sesgos, realizado por la autora principal. En la búsqueda de las manifestaciones, se analizarán las variables: edad, sexo, métodos diagnósticos, procedimientos terapéuticos y evolución clínica. La frecuencia será medida en porcentajes.

Diagrama 1



RESULTADOS

De los 16 artículos seleccionados para el análisis, se tomó el autor, nombre del artículo, tipo de estudio, resultados primarios o principales y secundarios y se volcó dicha información en la Tabla 2.

Las manifestaciones dermatológicas del COVID-19 descriptas en los estudios fueron variadas, y se pueden dividir en tres grandes áreas:

- 1- Piel
- 2- Cabello
- 3- Uñas

Las lesiones en piel son las de mayor relevancia y descripción, pudiéndose subdividir en diferentes categorías, que serán detalladas más adelante.

Tabla 2

AUTOR	TITULO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS PRIMARIOS	RESULTADOS SECUNDARIOS
Afshar et al (10)	<i>Dermatological manifestations associated with COVID-19: A comprehensive review of the current knowledge</i>	Review	<p>Manifestaciones:</p> <p>-En piel: lesiones maculopapulares, vesiculosas y urticarianas son las erupciones más comunes;</p> <p>-En cabello: efluvio telogeno, efluvio anageno, alopecia areata, alopecia androgenetica</p>	En uñas: eritroniquia polidactilosa o signo ungueal de la "media luna roja COVID"
Attia et al (14)	<i>Prevalence and Pattern of Skin Manifestations in COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Observational Study in Saudi Arabia</i>	Observacional transversal	<p>Manifestaciones observadas: erupción morbilliforme (3,5%), erupción maculopapular (1,3%), urticaria (0,9%), livedo reticularis (0,2%), 5,4% síntomas cutáneos diversos</p>	<p>Localizaciones:</p> <p>todo el cuerpo: 1,5%, brazos: 1,3%, cara o parte superior del cuerpo: 1,3% , dedos 1,3%</p>
Carrascosa et al (12)	<i>Cutaneous Manifestations in the Context of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)</i>	Review	<p>5 patrones clínicos principales: lesiones acrales de eritema con vesículas o pústulas (pseudopemiosis) (19%), lesiones vesiculosas (9%), urticarianas (19%), maculopapulares (47%) y livedo y necrosis (6%).</p>	<p>Las lesiones acrales pueden o no vincularse al COVID-19. Los exantemas urticarianos o maculopapulares podrían vincularse al uso de fármacos. Los exantemas maculopapulares compatibles con virus, eritema multiforme o SDRIFE podrían relacionarse a otros agentes etiológicos.</p>
Catalá et al (15)	<i>Maculopapular eruptions associated to COVID-19: A subanalysis of the COVID-Piel study</i>	Subanálisis de un estudio transversal	<p>7 patrones maculopapulares principales: morbilliforme (45,5%), otros maculopapulares (20,0%), purpúricos (14,2%), eritema multiforme-like (9,7%), pitiriasis rosea-like (5,7%), eritema elevatum diutinum-like (2,3%) y perifollicular (2,3%)</p>	<p>Las erupciones maculopapulares fueron coincidentes (61,9%) o posteriores (34,1%) al inicio de otras manifestaciones de COVID-19. Las alteraciones de laboratorio asociadas fueron alta proteína C reactiva, alto Dímero D, linfopenia, ferritina alta, LDH alta e IL-6 alta. Posibles causas: respuesta inmune al virus o una reacción adversa al medicamento</p>
Conforti et al (16)	<i>Cutaneous Manifestations in Confirmed COVID-19 Patients: A Systematic Review</i>	Revisión sistemática	<p>Tipos de erupciones: eritematosa maculopapular (n = 250), vascular (n = 146), vesicular (n = 99), urticarial (n = 98), eritema multiforme/eritema figurado pustuloso generalizado/síndrome de Stevens-Johnson (n = 22), ocular/periocular (n = 14), patrón polimórfico (n = 9), prurito generalizado (n = 8), enfermedad de Kawasaki (n = 5), eritema nodoso atípico (n = 3) y síndrome de Sweet atípico (n = 1)</p>	<p>Las lesiones similares al sabañón fueron más frecuentes en la población más joven y se relacionaron con un curso de enfermedad más leve, mientras que la livedo racemosa fija y la púrpura retiforme aparecieron en pacientes mayores con pronóstico más grave. Para las erupciones vesiculares, la PCR determinó la presencia de herpesvirus en el líquido de la vesícula, lo que aumentó la posibilidad de coinfecciones por herpesvirus. El patrón similar al eritema multiforme, el eritema figurado pustuloso generalizado y el síndrome de Stevens-Johnson se relacionaron con la ingesta de hidrocicloroquina.</p>
Farinazzo et al (17)	<i>Synthesis of the Data on COVID-19 Skin Manifestations: Underlying Mechanisms and Potential Outcomes</i>	Revisión	<p>Signos cutáneos heterogéneos: erupciones eritematosas, lesiones de origen vascular, erupciones vesiculosas, erupciones urticarianas y pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP), eritema multiforme (EM) y otras reacciones polimórficas/atípicas</p>	<p>Las erupciones eritematosas y vesiculosas serían el resultado de la activación inmunológica contra el Sars-CoV-2, las de origen vascular serían el resultado de la hipercoagulabilidad sistémica establecida en infecciones graves, los sabañones parecen estar vinculados al interferón tipo I producido para detener la replicación del virus. AGEP es desencadenado por medicamentos, EM podría ser una respuesta inmune retardada al virus o una reacción de hipersensibilidad a los medicamentos</p>
Galván Casas et al (13)	<i>Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases</i>	Estudio transversal	<p>Clasificación y prevalencia: Lesiones maculopapulares: 47%. Áreas acrales de eritema-edema con algunas vesículas o pústulas (pseudo-sabañón): 19%, Lesiones urticarianas: 19%, erupciones vesiculosas: 9%, Livedo o necrosis: 6%</p>	<p>Pseudo- sabañones: en jóvenes, enfermedad leve, inicio tardío. Lesiones vesiculosas: mediana edad, enfermedad de gravedad media. Lesiones urticarianas y maculopapulares: enfermedad más grave, igual que las lesiones livedoides o necróticas. Erupciones vesiculosas: inicio temprano.</p>
Genovese et al (18)	<i>Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives</i>	Revisión	<p>6 grupos: erupción urticariana, erupción eritematosa confluyente / maculopapular / morbilliforme, exantema papulovesiculoso, patrón acral similar al sabañón, patrón livedo reticularis / similar a racemosa, patrón "vasculítico" purpúrico.</p>	

Gisondi et al (19)	<i>Time of Onset of Selected Skin Lesions Associated with COVID-19: A Systematic Review</i>	Revisión sistemática	Patrones más frecuentes: exantema (n = 430, 48%), vascular (n = 299, 33%), urticarial (n = 105, 12%) y otros (n = 66, 7%)	Mayor frecuencia en las primeras 4 semanas (n = 831, 92%), lesiones prodrómicas o tardías fueron más raras (n = 69, 8%)
Lee et al (20)	<i>Cutaneous manifestations of COVID-19: a systematic review and analysis of individual patient-level data</i>	Revisión sistemática	Morfologías cutáneas primarias: morbiliformes (30,6%), variceliformes (18,8%), urticarianas (13,2%), sabañones (12,5%) y acroisquémicos (9%). Morfologías cutáneas secundarias: mucosa (9%), hemorrágica (6,3%) y periorbital (2,8%)	Las manifestaciones cutáneas más frecuentes (morbiliformes, variceliformes y urticarianas) son patrones conocidos de exantemas virales. Las morfologías similares a los sabañones, livedoides y acroisquémicos se asociaron significativamente con la gravedad de la enfermedad COVID-19.
Marzano et al (21)	<i>The clinical spectrum of COVID-19 associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients</i>	Estudio transversal	Fenotipos cutáneos: Erupción eritematosa/maculopapular/morbiliforme confluyente: 25,7%, patrón acral similar al sabañón: 24,6%, patrón livedo reticularis/racemosa: 2,1%. Patrones similares a la pitiriasis rosada y el eritema multiforme: mayor grado de notificación, pero excluidos de las clasificaciones.	El fenotipo acral similar al sabañón se asoció a pacientes jóvenes y de menor gravedad, mientras que los fenotipos livedo-like/vasculítico y maculopapular se asociaron a pacientes mayores.
Novak et al (4)	<i>SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology - What do we know so far?</i>	Revisión	5 grupos: erupciones vesiculosas, exantema maculopapular, erupciones urticarianas, Livedo o necrosis y otras formas de vasculitis, sabañón	Las erupciones vesiculosas se relacionaron a gravedad intermedia de la enfermedad y pacientes de mediana edad, los exantemas maculopapulares con mayor gravedad, igual que la urticaria. Livedo o necrosis se vinculó a pacientes añosos y de mucha gravedad, mientras que los sabañones en jóvenes con enfermedad leve o asintomáticos.
Rekhtman et al (22)	<i>Eruptions and related clinical course among 296 hospitalized adults with confirmed COVID-19</i>	Estudio de cohorte prospectivo	Patrones hallados: úlcera (13/35, 37,1%), púrpura (9/35, 25,7%), necrosis (5/35, 14,3%), eritema inespecífico (4/35, 11,4%), erupción morbiliforme (4/35, 11,4%), lesiones similares al pernio (4/35, 11,4%) y vesículas (1/35, 2,9%)	Localizaciones: Úlceras en rostro (pacientes ventilados), labios o lengua, lesiones purpúricas en extremidades, necróticas en dedos de los pies, eritema rojo en rostro, cuello y pecho, patrón morbiliforme en tronco, lesiones símil pernio en manos o pies, erupción vesiculosa en abdomen.
Rongioletti et al (23)	<i>Clinicopathologic correlations of COVID-19-related cutaneous manifestations with special emphasis on histopathologic patterns</i>	Revisión sistemática	5 grupos de manifestaciones: -Lesiones tipo sabañones (pernio-like), - Lesiones (acro)isquémicas/livedoides/necróticas, -Erupciones exantemáticas: Tipo variceliforme/vesicular- Confluyente eritematoso/maculopapular/ morbiliforme- urticaria- Eritema tipo multiforme- purpúrico/pestequial, -Manifestaciones cutáneas del síndrome inflamatorio multisistémico (enfermedad de Kawasaki atípica), - Diversas: Erupción parecida a la pitiriasis rosada, Dígito papuloescamoso, Livedo reticularis transitoria, Eritema nodoso/sweet's (lesiones tipo SDRIFE)	En las lesiones similares a los sabañones se encuentra un infiltrado linfocítico perivascular superficial y profundo con extensión periecrina y formación de microtrombos. La piel necrótica isquémica/livedoide se relaciona a lesión grave de órganos internos, con trombosis y depósito de fibrina. La erupción variceliforme/vesicular parece relacionarse con el tropismo cutáneo del virus. En las demás exantemáticas, el infiltrado perivascular mixto podría ser secundario a un daño celular endotelial directo mediado por el SARS-CoV-2, o por citoquinas circulantes.
Schwartzberg et al (24)	<i>A systematic review of dermatologic manifestations among adult patients with COVID-19 diagnosis</i>	Revisión sistemática	Lesiones más frecuentes: similares a la pernio, exantemas morbiliformes y erupciones cutáneas vesiculosas	Ubicaciones más frecuentes: tronco 37.41%, manos y pies 18.70%, MMII 16%, cabeza y cuello 5.7%, generalizado 2.7%, mucosa bucal y glúteos 2.3%
Shams et al (25)	<i>Maculopapular skin eruptions associated with Covid-19: A systematic review</i>	Revisión sistemática	Erupción maculopapular: prominente en pecho, espalda, abdomen y extremidades; puede variar desde lesiones confluentes hasta erupción eritematosa y dispersa de blanqueamiento.	Duración media de la lesión: 8 días con un rango de 2 a 14 días



Fig. 2: Imagen tomada del artículo propio a Genovese et al: manifestaciones cutáneas del COVID-19

PIEL

Si bien no se pudo estimar su frecuencia en general, se puede decir que: diez de los artículos analizados habla de lesiones urticarianas (4,10,12–14,16–20), nueve de lesiones maculopapulares (4,10,12–16,18,21), nueve de vesiculosas (4,10,12,13,16–18,22,24), nueve de pseudo-sabañón o pseudo-perniosis (4,12,13,18,20–24), ocho de livedo o necrosis (4,12–14,18,21–23), ocho de erupción morbiliforme (14,15,18,20–24) y seis de lesiones vasculares o purpúricas (15–19,22). Si bien se describen más patrones, su frecuencia descriptiva es significativamente menor, dejando los previamente nombrados como los principales.

Basándose en estos resultados, se dividieron las lesiones de piel en 5 grupos para su desarrollo: urticarianas, maculopapulares (que incluyo la erupción morbiliforme y las lesiones vasculares o purpúricas), vesiculosas, pseudo-sabañón/ perniosis y livedo - necrosis (ver Fig. 2). Esta división coincide con la propuesta por Galván Casas et al y la de Marzano et al, de quienes se tomaron sus valores porcentuales de frecuencia, por hallar coincidencias en cuanto a criterios y variables (ver Gráfico 1).

El estudio de Attia et al entrevistó a 464 pacientes, de los cuales únicamente un 9.1% expresó haber tenido alguna manifestación dermatológica durante la enfermedad de COVID-19.

Lesiones urticarianas

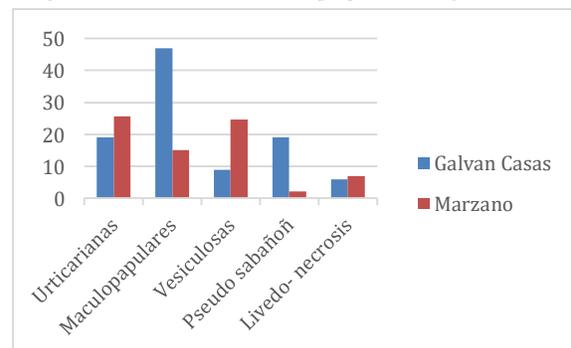
Se trató de lesiones pruriginosas, de variable intensidad, eritematosas y edematosas, en formas de pápulas o placas. Su ubicación fue descrita en tronco, extremidades (10,12) y palmas (13), de distribución simétrica y aparición temprana. Según Carrascosa et al (12), se presentó en adultos de mediana edad, sin diferencia entre sexos, y fue

tratado con antihistamínicos por vía oral. Otra opción terapéutica fue la combinación de antihistamínicos con corticoides en bajas dosis (10), para mayor alivio sintomático.

En cuanto a su histología, Rongioletti et al manifestó haber hallado eosinofilia tisular variable, infiltrado perivascular de linfocitos y edema; y sobre su patogénesis, que el SARS-CoV-2 podría inducir en forma directa o indirecta la activación de mastocitos y basófilos, pero no pudo ser comprobado (23).

Su prevalencia fue del 19% en el estudio de Galván Casas et al (13) y de 25.7% en el de Marzano et al (21), siendo en este, la manifestación con mayor porcentaje.

Gráfico 1: Frecuencia de cada grupo de manifestaciones



Lesiones maculopapulares

Este tipo de lesiones, en su mayoría erupciones, eran de forma eritematosa, como maculas y/o pápulas, a veces confluentes, pudiendo ser pruriginosas o generar ardor. Su ubicación fue predominante en tronco y región

proximal de los miembros, sin compromiso mucoso (12). Según Conforti et al, las erupciones eritematosas fueron las más frecuentes (n= 250), de las cuales n=189 fueron de patrón maculopapular, n=44 maculares y n=14 papuloescamosas (16). También detallo que estas lesiones aparecieron después de otros síntomas comunes de COVID-19. En el estudio de Galván Casas et al, estas lesiones representaron el 47% de todas las manifestaciones cutáneas detectadas (13), siendo las de mayor porcentaje, mientras que en el estudio de Marzano et al obtuvo un 15% (21).

Estas lesiones se vincularon con enfermedad de mayor gravedad, y algunos de los tratamientos propuestos fueron antihistamínicos orales, corticoesteroides tópicos y por vía oral.

Respecto a su histología, mostro características variables de dermatitis espongiótica, leve degeneración vacuolar e infiltrado inflamatorio mixto, focos de cambio hidrópico en epidermis, junto a leve acantosis, espongiosis, vacuolización de células basales y focos de paraqueratosis (25). Sin embargo, es dependiente del tiempo en que es tomada la biopsia: los casos con biopsias más tempranas evidenciaron infiltrado linfocitario perivascular con eosinófilos, mientras que en aquellas que fueron tomadas tardíamente, se encontró infiltrado linfocitario perivascular con histiocitos entre las fibras de colágeno (23).

El estudio de Catalá et al dividió este grupo en 7 subgrupos:

- Erupción morbiliforme
- Otras maculopapulares
- Purpúricas
- Eritema multiforme-like
- Pitiriasis rosada-like
- Eritema elevatum diutinum-like
- Perifolicular

Entre estos subgrupos, la erupción morbiliforme fue la más frecuente, con una media de edad de 61 años, y similar afectación entre un sexo y el otro, según dicho estudio (15). Este tipo de erupción se caracterizó por maculas eritematosas, entre áreas de piel sana, en formas confluentes, generalizadas y/o simétricas. En su mayoría inicio en el tronco, siguiendo un patrón de progresión centrifuga, causando prurito.

Aquellas descritas como "otras maculopapulares", son aquellas lesiones que no pudieron ser incluidas en ningún subgrupo, pero, aun así, fueron las segundas en nivel de frecuencia, según el citado autor.

En cuanto a las lesiones purpúricas, otros autores las llaman lesiones vasculares. En el mencionado estudio representaron el tercer grupo de frecuencia, con predominancia de pacientes masculinos. Se trato de una erupción eritematosa con maculas o pápulas purpúricas. Se presentó mayormente en pacientes añosos, con una enfermedad severa, asociándose a alta mortalidad (18), iniciando en el tronco, miembros superiores y luego inferiores, para finalmente aparecer en área axilar y/o inguinal. En algunos casos, causo prurito. Este patrón podría deberse a cambios vasculíticos causados por daño endotelial a causa del virus, o por respuesta exagerada de las células inflamatorias.

El eritema multiforme-like o símil eritema multiforme se caracterizó por maculas y pápulas eritematosas, de color violáceo, con centro oscuro y en algunos casos, lesiones en diana, que posteriormente se transformaron en parches (15). En presencia de COVID-19, estas lesiones son más pequeñas que las usuales. Su inicio se dio en tronco, para posteriormente afectar los miembros superiores. Los principales síntomas causados fueron prurito y ardor, y el grupo etario más afectado fue el de los jóvenes, con buen pronóstico. La recuperación fue espontánea, entre 1 a 3 semanas posterior al inicio, excepto en aquellos pacientes más añosos, donde la erupción se volvió generalizada y afecto paladar, palmas y plantas, asociándose a una alteración del sistema de coagulación (23). Este tipo de lesiones podría deberse a una respuesta retardada del sistema inmune al virus Sars-Cov-2 (17).

La pitiriasis rosada-like o símil pitiriasis rosada se manifestó como eritema de color amarronado, y en algunos casos como parches de tipo escamoso a lo largo de todo el tronco. Fue descrita en jóvenes, a predominio de pacientes masculinos, con una duración media de 12 días y cuyo síntoma asociado fue el prurito (15).

El eritema elevado diutinum-like o símil eritema elevado diutinum se describió como un infiltrado rosado, eritematoso con pápulas, en extremidades, especialmente en el dorso de las manos. Su duración aproximada fue de 6 días, causando prurito y ardor en las zonas afectadas (15).

Las erupciones perifoliculares fueron descritas según Catalá et al como pápulas perifoliculares muy pequeñas, amarronadas, que en algunas ocasiones confluyeron para formar áreas más grandes. Esta manifestación fue muy poco frecuente, con una duración media de 4 días, sin producir síntomas (15).

Lesiones vesiculosas

Estas lesiones también fueron llamadas "varicela-like" o símil varicela y exantemas papulovesiculosos /papulovesiculosos, dependiendo el autor. Se trató de pequeñas vesículas dispersas por el tronco y extremidades, sin compromiso facial ni mucoso, de tamaño variable, de contenido hemorrágico en algunos pocos casos, que en su mayoría no causo síntomas, pero se describieron casos donde genero prurito y/o sensación de ardor o dolor (12). Este tipo de exantema se comparó con el de la varicela, debido a su gran similitud en cuanto a su aspecto, pero su principal diferencia es la ausencia de prurito y su patrón monomorfo. El artículo de Farinazzo et al propuso la existencia de dos patrones posibles: uno de aspecto difuso, polimórfico, y otro localizado, monomorfo, que afecto áreas del tronco (17).

Se detectó en pacientes de 30-40 años, sin diferencias significativas entre ambos sexos (12), y su frecuencia fue de 9% en el estudio de Galván Casas et al (13) y de 24.6% en el de Marzano et al (21). Su aparición fue previa al inicio de los síntomas respiratorios, asociado a una enfermedad de gravedad intermedia. Si bien su patogenia es aún desconocida, Farinazzo et al propone la hipótesis de que el virus Sars-Cov-2 crea susceptibilidad a la reactivación viral latente de una zona de la piel que anteriormente fue dañada, o curada de otra patología, contribuyendo así a la aparición de lesiones, llamando a

estas áreas afectas “locus minoris resistentiae o distrito inmunocomprometido” (17). Los hallazgos histopatológicos mostraron alteraciones vacuolares, queratinocitos de mayor tamaño, con varios núcleos y alteración de su maduración, y disqueratosis. No se rescató ningún tratamiento de los artículos analizados, debido a que es una patología que se resuelve por sí misma.

Pseudo- sabañones o Pseudo- perniosis

Según Galván Casas et al, estas son lesiones acrales, eritematosas y edematosas, con formación de pustulas y vesículas, que representaron el 19% de los casos de su estudio (13). En cambio, en el estudio de Marzano et al, representaron el 2.1% (21), y en el de Afshar hasta el 63%, llamándolos “dedos de los pies COVID”, a causa de su predominio en dicha zona corporal.

Según Carrascosa et al, se presentó como maculas, pápulas, placas o nódulos eritematosos o purpúricos, asintomáticos o con dolor y prurito, en adolescentes o jóvenes, sin diferencias significativas entre un sexo y otro, en forma tardía respecto a otros síntomas de COVID-19 (12), en casos leves o asintomáticos (10). El aumento de la liberación de interferón inducido por el virus y su posterior respuesta inflamatoria mediada por citoquinas podría ser parte de su patogenia, junto al daño endotelial, la microangiopatía obliterante y anomalías en la coagulación. En lo referente a su histología, son similares a los sabañones idiopáticos o de causa autoinmune: se observaron queratinocitos epidérmicos necróticos, edema dérmico, inflamación linfocítica de glándulas sudoríparas perivasculares y periecrinas, endotelitis y microtrombos (18). Para su tratamiento, se usaron corticoesteroides tópicos, solos o en conjunto con antibióticos tópicos (12), mientras que otros proponen no dar tratamiento, sino esperar su evolución natural.

Livedo - necrosis

Livedo refiere a un patrón reticulado cuyo flujo sanguíneo es lento, con coloración azulada y desaturación de oxígeno en sangre. Se puede dividir en dos grupos: livedo reticularis o livedo racemosa. La primera se manifiesta como parches de color oscuro, simétrico, similar al encaje, como anillos con centro pálido, usualmente asociado al frío y su consecuente vasoconstricción cutánea o alteraciones del flujo vascular como sucede en la policitemia. La segunda, se caracteriza por anillos de mayor tamaño, asimétricos, usualmente vinculados al deterioro del flujo sanguíneo (18).

En el estudio de Galván Casas et al se agrupo la livedo junto a la necrosis, y resultaron el 6% de las manifestaciones observadas (13), y en el estudio de Marzano et al el 6.9%. (21). Su ubicación predominante fue en regiones acrales o distales, regiones con mayor presión y zonas de pobre circulación. Causo dolor y ardor. Fue vinculado a pacientes añosos, sin diferencias significativas entre sexos, y a enfermedad grave de COVID-19. Su evolución es compleja, pudiendo derivar en gangrena. Se relacionó a estados de hipercoagulabilidad, valores altos de dímero D, tiempo de protrombina elevado y coagulación intravascular diseminada. Su histología mostro necrosis de epidermis, trombosis, vasculopatías en

vasos superficiales y profundos con trombos hialinos, infiltrado perivascular leve y necrosis de glándulas sudoríparas (23). En algunos casos se encontró vasculopatía trombogénica con depósitos de C3 y C5b-C9, lo que indico activación de la vía del complemento. Esta vía también causo daño microvascular en pulmón (17). En cuanto a su tratamiento, se brindaron medidas de soporte vital y anticoagulación (12), debido a su alta mortalidad (4).

CABELLO

El artículo escrito por Afshar et al planteo 4 grupos de afecciones capilares:

Efluvio telógeno

El efluvio telógeno fue descrito como una forma de pérdida de cabello, generalizada, difusa, causada por un factor estresante que cambia el ajuste del ciclo natural del cabello, haciendo que empiece antes de lo debido, su fase telógena.

Fluvio anágeno

Refirió a la pérdida capilar abrupta y excesiva, relacionada al COVID-19, y el efluvio anágeno que es causado por la respuesta inflamatoria severa.

Alopecia areata

Explicada como una enfermedad crónica, de característica autoinmune, que genero pérdida repentina del cabello, con remisión espontánea y exacerbaciones vinculadas al estrés.

Alopecia androgenética

Se especificó que la vía androgénica se relaciona con el Sars-CoV-2, causando este tipo de caída capilar en los pacientes afectados.

UÑAS

Este mismo artículo planteo la existencia del signo ungueal de la “medialuna roja COVID”, también llamada eritroniquia polidactilosa, informada como bandas rojas en forma de medialuna o semicírculo, que rodean la parte distal de la lúnula de las uñas, generado por los cambios sufridos por el lecho capilar ungueal, significativa de compromiso microvascular (10).

DISCUSIÓN

Junto a la globalización de la enfermedad, el aumento de casos y de atención puesta sobre ella, sobrevinieron los diferentes tipos de manifestaciones detectadas, y posteriormente, sus estudios. A la fecha, después de casi dos años de iniciada esta pandemia, los estudios referidos a las manifestaciones dermatológicas no son suficientes, ni concluyentes. Hay muchos artículos publicados, y día a

día más investigaciones, pero sus resultados son heterogéneos, de difícil comparación, y con muchos sesgos. A lo largo de esta revisión, de los 16 artículos analizados, solamente 4 de ellos coinciden en la forma de agrupar las lesiones (en 5 grupos, como se describió previamente) y uno que plantea 6 grupos, a diferencia de los demás. Aun así, entre estos mismos, existen diferencias de criterios en cuanto a que lesión forma parte de cada subgrupo, a las definiciones generales de algunas lesiones, como el caso de livedo, sus variables, sus formas de medir los resultados, sus unidades de medida, etc. Esto hace que realizar una correcta recolección de la información sea sumamente difícil y con mucho riesgo de sesgos, ya que cada lector debe hacer su propia interpretación, la cual será siempre subjetiva y no necesariamente coincida con la de otro lector, por más que su nivel de formación sea similar. Por todo esto, para este artículo se tomaron los resultados de los estudios de Galván Casas et al y Marzano et al, quienes comparten criterios, similares variables e igual metodología de presentación de resultados, es decir, en forma de porcentajes y en números totales. Ambos estudios evalúan pacientes que se encuentran dentro de los criterios de inclusión del presente artículo y con similares criterios de exclusión.

El objetivo de la investigación era detectar la frecuencia de las manifestaciones dermatológicas del COVID-19 en adultos, el cual no pudo ser obtenido, debido a la falta de estudios de gran cantidad de pacientes, representativos a nivel mundial. Solamente se pudo estimar en base al artículo de Attia et al. Los diferentes tipos de manifestaciones pudieron tener un acercamiento más certero a la realidad, gracias a los artículos antes nombrados. Los datos sobre sus características, tratamiento, y rango etario fueron de más fácil obtención, sin embargo, quedan muchas manifestaciones de rara aparición sin describir, debido a la poca información al respecto, y su dudosa asociación al virus del Sars-CoV-2. Estas son algunas de las limitaciones que tuvo este estudio. Posiblemente, la obtención de estos datos haya sido limitada a causa de la selección de artículos. Algunos estudios de renombre fueron excluidos por incluir en ellos pacientes pediátricos, no haber realizado correcto diagnóstico de COVID-19 o evaluar menos de 10 pacientes. Vale aclarar, que el n=10 tomado como criterio por parte de los autores, fue determinado en forma arbitraria.

Otro de los puntos álgidos de esta investigación es el diagnóstico de las manifestaciones. Para cada uno de los grupos descriptos, fueron detectados al menos un posible diagnóstico diferencial o factor confusor, siendo el más prevalente el uso de ciertas drogas a modo de tratamiento. El interrogante que surge a partir de esto, es si la lesión aparece "a causa de", o "a pesar de" la medicación utilizada en los pacientes afectados. Para evaluar si surgen como reacción al virus o a las drogas, se debe tener en cuenta el momento y lugar de aparición de las lesiones. Es decir, si se da en simultáneo o posterior al uso del fármaco, o en forma previa, y donde se ubican las lesiones: aquellas ubicadas en cavidad oral, como enantema, suelen ser inducidas por virus. La morfología puede orientar, ya que algunos patrones suelen ser más característicos de un virus. La histología puede ser un factor clave, pero no

siempre se encuentra al alcance de todos: por ejemplo, las lesiones causadas por fármacos pueden contener infiltrado de linfocitos, cambios en la interfase, cambios liquenoides, espongiosos o edema dérmico, mientras que las virales pueden mostrar células balonizadas multinucleadas (10). Algunas drogas usadas para la investigación, como remdesivir, hidroxiclороquina, lopinavir, ritonavir, entre otros, tienen posibles efectos adversos cutáneos, descriptos desde antes de la aparición del COVID-19. Los corticoesteroides y el plasma de convalecientes se relacionan con tasas más altas de síntomas cutáneos, a diferencia de lopinavir o ritonavir que no mostraron ningún efecto; el plasma se vincula también con la purpura postransfusional, pudiendo ser un diagnóstico diferencial de lesiones vasculares (14).

Otra posible causa de las lesiones, es el contexto general de la enfermedad. El estrés suele vincularse a la aparición o exacerbación de las urticarias, al igual que la caída de cabello. El uso de alcohol, lavado de manos excesivo, uso de equipos de protección personal, también pueden favorecer las lesiones en piel.

Por otra parte, existen más virus ya conocidos, que pueden generar lesiones similares, y, por lo tanto, se debe realizar un diagnóstico diferencial: el citomegalovirus, el virus del herpes simple y el virus de Epstein-Barr pueden generar urticaria, el virus varicela zoster lesiones vesiculosas, entre otros. Las lesiones purpúricas también pueden ser confundidas con aquellas causadas por el dengue, o incluso en casos más raros, coexistir ambas patologías. Se debería realizar biopsia, PCR, test de Tzanck, o lo propio según cada caso en particular.

El tratamiento brindado fue variado, y en algunos casos, nulo, esperando la evolución natural de la enfermedad. La mayoría de las manifestaciones en piel se presentan al inicio de la enfermedad o junto a los otros síntomas respiratorios, en la fase aguda, y en algunos estudios, se presentan en la fase post aguda los pseudo sabañones (19). El hecho de que no haya registros de lesiones en una fase posterior podría ser un sesgo de reporte.

Es muy posible que en un futuro no muy lejano existan más estudios sobre este tema, y se reporten casos de secuelas post COVID.

Aún hay mucho por descubrir respecto al virus del Sars-CoV-2, el COVID-19, sus manifestaciones de todo tipo y su tratamiento. Es imperioso que las investigaciones no cesen, sino que crezcan y se realicen a lo largo y ancho del planeta, con criterios y definiciones aunadas, para su mejor reproducción y obtención de resultados, para que, de esta forma, podamos comprender mejor la enfermedad, detectarla en forma veloz, poder brindar el tratamiento adecuado a cada paciente según su necesidad, y día a día, enfrentar la pandemia con mejores herramientas.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rahimi H, Tehranchinia Z. A Comprehensive Review of Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19. *BioMed Res Int.* 5 de julio de 2020;2020:1236520.
2. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp.* enero de 2021;221(1):55-61.
3. Huang Y, Yang C, Xu X, Xu W, Liu S. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin.* septiembre de 2020;41(9):1141-9.
4. Novak N, Peng W, Naegeli M, Galvan C, Kolm-Djamei I, Brügggen M, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology - what do we know so far? *Allergy.* 13 de julio de 2020;10.1111/all.14498.
5. Gisondi P, Piaserico S, Bordin C, Alaibac M, Girolomoni G, Naldi L. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 25 de junio de 2020;10.1111/jdv.16774.
6. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther.* 29 de mayo de 2020;e13549.
7. Elmas ÖF, Demirbaş A, Özyurt K, Atasoy M, Türsen Ü. Cutaneous manifestations of COVID-19: A review of the published literature. *Dermatol Ther.* 26 de mayo de 2020;10.1111/dth.13696.
8. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2021 [citado 7 de septiembre de 2021];(3). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013705.pub2/full?highlightAbstract=19%7C%20covid&cookiesEnabled>
9. Definición de caso [Internet]. *Argentina.gob.ar.* 2020 [citado 8 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/de-finicion-de-caso>
10. Afshar ZM, Babazadeh A, Hasanpour A, Barary M, Sayad B, Janbakhsh A, et al. Dermatological manifestations associated with COVID-19: A comprehensive review of the current knowledge. *J Med Virol.* 2021;93(10):5756-67.
11. Perna A, Passiatore M, Massaro A, Terrinoni A, Bianchi L, Cilli V, et al. Skin manifestations in COVID-19 patients, state of the art. A systematic review. *Int J Dermatol.* 2 de febrero de 2021;60.
12. Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Cutaneous Manifestations in the Context of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr.* noviembre de 2020;111(9):734-42.
13. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 29 de abril de 2020;10.1111/bjd.19163.
14. Attia M, Mahfouz ME, Almalki K, Almalki N, Alabbasi S, Alharthi A. Prevalence and Pattern of Skin Manifestations in COVID-19 Patients; A Cross-Sectional Observational Study in Saudi Arabia. *Int J Innov Res Med Sci.* 21 de julio de 2021;6:401-7.
15. 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.* 2020;33(6):e14170.
16. Conforti C, Dianzani C, Agozzino M, Giuffrida R, Marangi GF, di Meo N, et al. Cutaneous Manifestations in Confirmed COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Biology.* 5 de diciembre de 2020;9(12):449.
17. Farinazzo E, Dianzani C, Zalaudek I, Conforti C, Grabbe S, Goldust M. Synthesis of the Data on COVID-19 Skin Manifestations: Underlying Mechanisms and Potential Outcomes. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 1 de agosto de 2021;Volume 14:991-7.
18. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatol Basel Switz.* 24 de noviembre de 2020;1-12.
19. Gisondi P, Di Leo S, Bellinato F, Cazzaniga S, Piaserico S, Naldi L. Time of Onset of Selected Skin Lesions Associated with Covid-19: A Systematic Review. *Dermatol Ther.* 2 de abril de 2021;11(3):695-705.
20. Lee DS, Mirmirani P, McCleskey PE, Mehrpouya M, Gorouhi F. Cutaneous manifestations of COVID-19: a systematic review and analysis of

individual patient-level data. *Dermatol Online J* [Internet]. 2020 [citado 17 de agosto de 2021];26(12). Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/7s34p8rw>

21. 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.
22. Rekhman S, Tannenbaum R, Strunk A, Birabaharan 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.
23. Rongioletti F, Ferrel C, Sena P, Caputo V, Atzori L. Clinicopathologic correlations of COVID-19–related cutaneous manifestations with special emphasis on histopathologic patterns. *Clin Dermatol*. 2021;39(1):149-62.
24. Schwartzberg L, Lin A, Jorizzo J. Cutaneous Manifestations of COVID-19. *Cutis* [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 17 de agosto de 2021];107(2). Disponible en: <https://www.mdedge.com/dermatology/article/235467/infectious-diseases/cutaneous-manifestations-covid-19>
25. Shams S, Rathore SS, Anvekar P, Sondhi M, Kancherla N, Tousif S, et al. Maculopapular skin eruptions associated with Covid-19: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2021;34(2):e14788.