

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON
COVID-19

AUTORA: GUTIERREZ MEDINA, KATHERIN FIORELLA

ASESOR: ROJAS MEZA, EDUARDO

Trujillo - Perú

2020

TÍTULO

Manifestaciones Dermatológicas en pacientes con COVID-19

EQUIPO INVESTIGADOR

AUTORA: Gutiérrez Medina, Katherin Fiorella

ASESOR: Rojas Meza, Eduardo

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Artículo de revisión

UNIDAD ACADÉMICA

Facultad de Medicina Humana – Escuela profesional de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

INSTITUCIÓN DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO

Universidad Privada Antenor Orrego

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este artículo no tiene fuente de financiación

RESUMEN

La actual pandemia de la enfermedad por nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) ha traído consigo la participación de todas las especialidades médicas en el intento de contención. Las manifestaciones dermatológicas, inicialmente casi desapercibidas, están ganando terreno en importancia y frecuencia de presentación entre los pacientes COVID-19 que pueden acceder al examen minucioso del médico dermatólogo.

Por lo antes expuesto, el equipo investigador se propuso realiza una búsqueda literaria en Medline-Pubmed y LILACS de los artículos publicados hasta el 20 de junio del 2020 usando la expresión de búsqueda ("covid*" [Title] OR "coronavirus*" [Title]) AND (("dermatol*" [Title] OR "skin*" [Title]) OR "cutaneous*" [Title]).

Como resultado de la búsqueda se concluyó que las manifestaciones dermatológicas expresadas en los pacientes COVID-19 tienen radical importancia, variables entre sí, en esta enfermedad. En este estudio nos hemos enfocado en las manifestaciones dermatológicas de urticaria, exantema, lesiones vesiculares y lesiones acrales.

Palabras clave: "COVID-19", "manifestaciones cutáneas", "revisión".

INTRODUCCIÓN

La actual pandemia que ha generado estrategias drásticas por los distintos gobiernos alrededor del mundo, es causada por el virus SARS-CoV-2; denominada enfermedad por coronavirus 19 o COVID-19. Este virus se transmite principalmente por gotitas respiratorias, pero además puede hacerlo por contacto directo y excreciones fecales de los pacientes contagiados, otra vía posible es la transmisión vertical (1).

Las series de casos iniciales mostraban que esta nueva enfermedad atacaba al sistema respiratorio principalmente, ocasionando la muerte por cuadros severos de dificultad respiratoria, identificando los primeros cuadros clínicos como fiebre, tos seca, dolor de garganta, conjuntivitis, fatiga. Posteriormente y con el avance de las investigaciones, han aparecido otras manifestaciones, como la diarrea, hiposmia y ageusia, principalmente (2).

Sin embargo, actualmente no existe un consenso acerca de las manifestaciones en el sistema tegumentario, y aunque no han sido consideradas en los criterios diagnósticos, existen reportes de algunas afectaciones. Al respecto, Guan W, identificaron una baja frecuencia de pacientes con clínica dermatológica entre sus 1099 pacientes chinos con COVID-19, informando la existencia de 2 pacientes con erupción cutánea (3). Recalcati S, publicó datos de 88 pacientes italianos afectados por COVID-19, en donde encontró un 20% de manifestaciones cutáneas que incluían, exantema, urticaria generalizada y vesículas, convirtiéndose en el primer reporte italiano de las manifestaciones cutáneas en de esta nueva enfermedad (4). Sin embargo, otros autores no informaron acerca de las manifestaciones cutáneas, incluso han cuestionado su relevancia para la identificación de pacientes con COVID-19 (5, 6).

Como se expone, los síntomas dermatológicos se informan esporádicamente, y no se ha estudiado a profundidad, por ello se propone la siguiente revisión, que reunirá la evidencia más reciente sobre las manifestaciones del COVID-19, y así ayudar a sintetizar la información y comprender mejor aún esta enfermedad.

PREVALENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN COVID-19

Desde que Recalcati (4) publicara la primera perspectiva de manifestaciones cutáneas en los pacientes con COVID-19 el 26 de marzo de 2020, motivando a todos los dermatólogos del mundo que se sumaron a la atención primaria en pacientes con COVID-19 a reportar y estudiar las manifestaciones mostradas en esta enfermedad (7), se han reportado muchas manifestaciones que en un primer momento pudieron pasar por alto (3).

El estudio más amplio hecho China sobre las manifestaciones en los pacientes con COVI-19 reportó una prevalencia de 0.2% de manifestaciones cutáneas (3), sin embargo, según lo registrado en nuevos estudios, esta prevalencia puede aumentar significativamente cuando el examen de la piel es hecho por un dermatólogo, mucho más familiarizado con las lesiones cutáneas (4, 7). Así las prevalencias varían según los estudios publicados y los países donde los mismos son aplicados.

En Francia, de 759 casos confirmados de COVID-19 de moderada a severa gravedad, la prevalencia estimada fue de tan solo el 1%, principalmente presentaron exantema máculo-papular diseminado (8). En España, un estudio aplicado en tan solo 103 pacientes, se encontró una proporción del 4.9% en incidencia de lesiones dérmicas reportadas (9). Sin embargo, los estudios hechos en Italia son los que presentaron mayor prevalencia de manifestaciones cutáneas, siendo esta entre el 20 a 29% según lo reportado, y las erupciones eritematosas predominaron como las más frecuentes (4, 10).

Otros estudios revisados son de tipo serie de casos, limitados en resultados epidemiológicos, el más grande de estos trabajó con 716 pacientes confirmados o altamente sospechosos de COVID-19 que presentaron manifestaciones dermatológicas en 31 países diferentes. En este estudio se encontró al eritema morbiliforme como la lesión más frecuente (22%), mientras que, a diferencia de los estudios previos, encontraron que las lesiones acrales (18%) eran más frecuentes en pacientes con enfermedad leve y la púrpura retiforme (6.4%) era exclusiva de los pacientes hospitalizados (11).

TIPOS DE MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN PACIENTES CON COVID-19

Son muchas las manifestaciones cutáneas reportadas en los pacientes con COVID-19, el espectro varía de aquellas que se han considerado como las únicas manifestaciones en pacientes con enfermedad leve, hasta aquellas que se asocian específicamente con la severidad de la enfermedad (4, 6, 8). Dentro de estos espectros se encuentran las manifestaciones propias de otras enfermedades que se consideran reactivadas por la infección aguda por el SARS-Cov-2 (11, 12).

De todos los estudios revisados se encontró una revisión sistemática (13), publicada el 8 de julio del 2020, sobre manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19 que analizó 89 estudios en total, entre series y reportes de casos. En este estudio se describió cada manifestación dermatológica reportada donde encontramos eritema maculopapuloso difuso (4, 14-16), prurito (17), lesiones purpúricas (18), lesiones vesiculares (19), dermatitis (20), rash macular hemorrágico (21-23), urticaria generalizada y localizada (24-27), úlceras (28), lesiones acrales (29-33), y eritema malar (34, 35).

Otras manifestaciones dermatológicas en pacientes COVID-19 han sido reportadas gracias al registro de la American Academy of Dermatology (36), sin embargo, el nivel de evidencia es inferior a los estudios tipo serie o reporte de casos publicados.

Las manifestaciones más frecuentes difieren según el estudio revisado, pero en general la urticaria (37), el exantema máculo-papular diseminado o morbiliforme (38, 39), las lesiones purpúricas y acrales son las más frecuentes reportadas, con sus respectivas variaciones según la severidad de los pacientes COVID-19 (11) y según otras variables como son otras infecciones y medicamentos (40).

Las manifestaciones cutáneas causaron gran impacto en los médicos de atención primaria de COVID-19 pues independientemente del tipo de manifestación cutánea, estas eran cada vez más frecuentemente observadas en pacientes infectados por el SARS-Cov-2, un virus principalmente respiratorio, y por tanto su explicación fisiopatológica era aún incierta (26). Las hipótesis iniciales sostienen que las manifestaciones cutáneas no son propias de la infección por SARS-Cov-2 sino más bien, son producto de reacciones adversas

al medicamento (22) o a la reactivación de enfermedades autoinmunes previas en el paciente, a través de la tormenta de citoquinas ya documentada (34). Sin embargo, estas han sido adecuadamente contrariadas gracias a los adecuados criterios de exclusión hechos por los investigadores (4, 13) y por la adecuada documentación y confirmación de la infección activa por SARS-Cov-2 mientras descartaban otros diagnósticos diferenciales (35).

La fisiopatología de las manifestaciones estudiadas ha sido progresivamente estudiada y los estudios actuales apuntan al daño celular directo por el SARS-Cov-2. Si bien la enzima convertidora de angiotensina 2, el receptor principal que media el ingreso del SARS-Cov-2 dentro de la célula huésped, se encuentra en mayor nivel de expresión en las células del pulmón, también está expresada a nivel del endotelio vascular de todo el organismo (41). Con base a la infección directa del SARS-Cov-2 a las células endoteliales sistémicas y la disfunción de las mismas, se agrupan las manifestaciones cutáneas vasculares como son la purpura, el eritema máculo-papular y las múltiples lesiones acrales observadas en los pacientes COVID-19 (42).

Otras células han sido implicadas en la patogénesis de las manifestaciones cutáneas observadas en los pacientes COVID-19. Las células dendríticas, con actividad fagocítica y presentadoras de antígenos, en situaciones normales regulan la respuesta del sistema inmune, en la infección activa por SARS-Cov-2 estas liberan de forma constante citoquinas proinflamatorias que provocan dilatación vascular persistente y, en conjunto a la activación patológica de los mastocitos dérmicos son las responsables de manifestaciones más agudas como urticaria o angioedema generalizada (43).

Finalmente, una revisión sistemática (44) que analizaron 6 estudios publicados sobre la expresión de enzima convertidora de angiotensina 2 en células de la piel. Reportaron estudios antiguos donde ya se buscaba y encontraba la expresión de tal enzima en las células epidérmicas apañándosele funciones del potencial de regeneración dérmico (45). Son los estudios recientes los que, después de determinar la presencia de la enzima convertidora de angiotensina 2 en los queratinocitos epidérmicos que usando análisis de inmunohistoquímica o de expresión del ARN mensajero específico para dicho receptor, revelan el potencial infeccioso de estas células por parte del SARS-Cov-2 (46, 47).

De todas estas manifestaciones antes mencionadas, este estudio de revisión se ha concentrado principalmente en la urticaria, el exantema, las lesiones vesiculares y las lesiones acrales en general. Los resultados específicos de la revisión bibliográfica fueron analizados y resumidos en los apartados expuestos a continuación.

URTICARIA

La urticaria fue la primera manifestación dermatológica reportada dentro de las manifestaciones no respiratorias del COVID-19 de forma específica y en alerta para la comunidad médica del por Lu y colaboradores (26). Posterior a esto, en Francia se reportó el caso de un médico residente que presentó una erupción diseminada de placas eritematosas pruriginosas y que fue diagnosticada como urticaria por un médico dermatólogo, dos días posteriores iniciaron las manifestaciones comunes de COVID-19 confirmado por reacción en cadena polimerasa para SARS-Cov-2 (25). Otro caso, esta vez en España, donde un paciente con COVID-19 confirmado por reacción en cadena polimerasa, cuya principal manifestación fue la aparición progresiva de pápulas diseminadas eritematosas y edematosas, algunas confluentes, que fueron identificadas como urticaria (27).

A pesar de los casos reportados, quedaba en debate la posibilidad de ser manifestaciones de una enfermedad previa reactivada por la infección aguda por SARS-Cov-2. A favor del correcto diagnóstico, en un nuevo caso se reportó en un anciano que presentó por primera vez lesiones pruriginosas generalizadas que fueron registradas como urticaria y descartadas otras causas frecuentes de esta manifestación, solo quedando con el diagnóstico de COVID-19 (48). Un caso fue reportado en Turquía, donde un paciente varón sin historial previo de reacciones alérgicas o dérmicas, presentó urticaria generalizada 48 horas previas a las manifestaciones propias de la neumonía por SARS-Cov-2 (49). Más tarde, en Bélgica, un paciente se presentó en emergencia con urticaria aguda extensa y fiebre, en la anamnesis se menciona que el paciente era alérgico al yodo sin exposición reciente a este alérgeno. Unos días después el paciente presentó manifestaciones propias de COVID-19 (50).

A pesar de las medidas tomadas por los investigadores anteriores, Rodríguez y colaboradores observaron estudios anteriores e hicieron hincapié en la descripción de las lesiones, y comentó que ningún estudio detalló si las lesiones eran evanescentes ni presentaron estudio histopatológico. Ellos presentaron un caso de un paciente con lesiones similares a urticaria, pero no evanescentes, que aparecieron 5 días antes de presentar manifestaciones de neumonía por SARS-Cov-2. En el estudio histológico se encontró resultados compatibles con dermatitis vacuolar con queratinocitos necróticos, sin eosinófilos. Por lo mismo, el examen histológico es muy importante para el diagnóstico definitivo y la diferenciación entre lesiones similares a urticaria y la urticaria propia (51).

La mayoría de los casos reportados muestra a la urticaria fue un síntoma previo a las manifestaciones respiratorias en pacientes con COVID-19. Pero en un caso reportado, a diferencia de los anteriores, la paciente presentó lesiones cutáneas pruriginosas generalizadas evanescentes, compatibles con urticaria, de forma simultánea con tos seca y artralgias sin llegar a ser un cuadro complicado de COVID-19, finalmente el diagnóstico se hizo a través de la reacción en cadena polimerasa (52). Otro caso fue el de una paciente con diagnóstico de COVID-19 severo que requirió ingreso a unidad de cuidados intensivos, y que durante su estancia fueron documentadas reacciones tipo urticaria generalizada no registradas previamente, el diagnóstico etiológico no fue claro, pero, una vez mejorado el cuadro agudo de base, las lesiones igualmente sucumbieron (53).

El angioedema es una manifestación común encontrada en pacientes con urticaria ambas mediadas por reacción a un alérgeno. En los casos anteriores la urticaria era la manifestación expresada, pero Hassan reportó el primer caso de un paciente que desarrolló lesiones cutáneas reportadas como urticaria generalizada y, angioedema en labios. Después de descartar otras etiologías, lo describió como fenómeno prodromal de COVID-19 (54).

En general, la urticaria presentada en los pacientes COVID-19 no requirieron mayor tratamiento remitiendo incluso de forma espontánea (27). A pesar de esto, se reportó un caso de un paciente con obesidad mórbida que presentó lesiones similares a urticaria generalizadas que requirieron tratamiento esteroideo y antihistamínico, en tres ocasiones por motivo de cuadro refractario, que fue diagnosticado como COVID-19 leve (55).

Además de esto pacientes que previamente habían sido diagnosticados con urticaria, pacientes alérgicos y atópicos, también presentaron problemas al ser infectados por SARS-Cov-2 como la reactivación (25-27). Así se reportó un caso en Irak con diagnóstico de urticaria crónica 5 años previos a su reciente cuadro severo de COVID-19 que tres días después del ingreso al hospital mostró lesiones pruriginosas en todo el cuerpo que remitieron con dosis bajas esteroides sistémicos (56).

EXANTEMA

El exantema es una lesión cutánea, erupción extensa sin compromiso de mucosas, una descripción como tal se encuentra en uno de los tres pacientes reportados por Sachdeva y colaboradores (14), quien presentó exantema maculopapular difuso o morbiliforme al mismo tiempo que presentaba las manifestaciones clásicas de COVID-19. Otro caso ocurrió en Nueva Jersey, donde también fue reportado un exantema morbiliforme expresado como lesiones pruriginosas progresivas en tamaño, de máculas a placas, que se asociaron a COVID-19 (39).

En otros países donde hay enfermedades exantemáticas endémicas, esta pandemia de infección por SARS-Cov-2 representa un importante diagnóstico diferencial. Un paciente en Tailandia presentó una erupción cutánea extensa que fue confundida inicialmente con Dengue, endémico en el país, pero que tras el inicio de las manifestaciones respiratorias se le aplicó una reacción de cadena polimerasa siendo positiva para SARS-Cov-2 (57). A esta publicación le respondió un investigador reportando un caso similar en España, donde el diagnóstico de COVID-19 fue más oportuno y la causa de la lesión cutánea fue más debatida considerando la posible relación de causalidad entre la infección aguda por SARS-Cov-2 y esta manifestación cutánea (58).

Según los estudios recientes, el exantema es una de las manifestaciones cutáneas más común entre todas, independientemente del grado de severidad en el que se encuentre el paciente con COVID-19 (38, 39). Sin embargo, la etiología de estas lesiones aún debe ser discutida y considerada.

El estudio histopatológico también tiene importancia en el exantema y puede ayudar significativamente a precisar su etiología. Así en Italia, se reportó un caso de exantema con placas eritematosas que, al examen histológico presentaron cambios compatibles con dermatitis provocada por la infección del SARS-Cov-2 a las células dérmicas y por la reacción inmune frente a este (21). En otro estudio se revisaron los hallazgos histológicos en 8 pacientes que presentaron exantema por lesiones en placas y maculopapulosas coalescentes, y a pesar del claro predominio de signos inflamatorios referidos al SARS-Cov-2, las observaciones histológicas fueron variadas, encontrando en un caso infiltrados de eosinófilos que son más compatibles con reacciones alérgicas (59).

Otro estudio que refuerza como diagnóstico diferencial exantema por reacción alérgica es una serie de casos de 12 pacientes que presentaron exantema caracterizado por lesiones maculopapulares generalizadas y confluentes. A estos casos no se les realizó examen histológico, pero dentro de su biometría hemática todos los pacientes mostraron un recuento de eosinófilos por arriba de lo normal. Esta eosinofilia puede indicar un componente alérgico activado por la infección por SARS-Cov-2 (60).

En Wuhan, recientemente también fueron reportados los casos de dos pacientes con exantema y fiebre, pero muy diferentes entre sí. El primer caso inició con fiebre y malestar general que fue diagnosticado oportunamente con COVID-19 y pues en tratamiento, llegó a presentar exantema difuso e irregular al doceavo día de admisión, mientras que en el segundo caso se observó la aparición de exantema como múltiples placas eritematosas diseminadas por todo su cuerpo el segundo día de admisión. Estos casos, especialmente el primero, plantearon como diagnóstico diferencial a considerar el exantema por reacción adversa farmacológica (61). Un caso muy distinto a los anteriores ocurrió en una paciente que había presentado anteriormente infección activa por SARS-Cov-2, corroborado con pruebas serológicas para infección antigua, y que en su cuadro actual presenta fiebre, molestias gastrointestinales y exantema difuso, sumado a otras manifestaciones durante el curso de su enfermedad se llegó a la conclusión de enfermedad inflamatoria similar a Kawasaki. Los investigadores sugieren que el SARS-Cov-2 puede causar un síndrome post-infeccioso en adultos (62), así como en niños (63).

Por lo expuesto, los exantemas son una manifestación frecuente en los casos de COVID-19 aunque su fisiopatología aún está por dilucidar. Desde su experiencia, Su y Lee (64) comenta que las lesiones exantematosas o eritematosas son muy comunes en otros virus además del SARS-Cov-2, no parecen estar asociadas a severidad en la enfermedad, e incluso en su medio, son lesiones similares a los pacientes que no padecen COVID-19.

LESIONES VESICULARES

Las vesículas son lesiones dérmicas primarias pequeñas, realizadas, con líquido seroso en su interior que son lábiles a la ruptura o infección bacteriana agregada. Es la lesión principal de la varicela, observada tradicionalmente en pacientes pediátricos (65). El primer reporte hecho por Recalcati (4), describió la presencia de lesiones vesiculares en el 1% de los pacientes con COVID-19 que ingresaron en su estudio, y las describió como tales, muy similares a las que se observan en la varicela clásica.

Más tarde Sachdeva (14) en su serie de casos reportó entre ellos a una paciente adulta mayor que presentó lesiones vesiculares pruriginosas en el tronco y en las extremidades cuatro días después de presentar las manifestaciones clásicas respiratorias propias del COVID-19. Otro caso interesante reportado ocurrió en Milán, en una niña que presentó lesiones vesiculares 3 días antes de presentar manifestaciones respiratorias atribuidas a infección aguda por SARS-Cov-2, las lesiones fueron diseminadas y respetaban membranas mucosas, el caso fue confirmado por reacción de cadena polimerasa de hisopado nasofaríngeo (66).

Un consenso nacional aplicado en España donde se estudiaron 375 casos de COVID-19 se describieron lesiones vesiculares en el 9% de los casos, estas fueron descritas como vesículas monomórficas diseminadas con predominio en tronco y que se manifiestan de manera temprana en el transcurso de la enfermedad. Destaca aquí que fueron los primeros en insinuar que estas lesiones eran específicas de la infección por SARS-Cov-2 (38). A modo de respuesta, Lim y Tey (67) sugieren descartar activamente la presencia del virus varicela-zoster, al que se le podría atribuir las lesiones vesiculares. Ellos reportan cuatro casos de pacientes con infección aguda por SARS-Cov-2 y lesiones

vesiculares que finalmente fueron diagnosticados en co-infección con el virus varicela-zoster. Los autores respondieron a esta sugerencia estando de acuerdo con la necesidad de hacer un correcto diagnóstico diferencial, resaltando una diferencia clínica entre las vesicular monomórficas reportadas por ellos comparadas con el polimorfismo clásico de la lesión por varicela-zoster, y finalmente, resaltando importancia del diagnóstico histopatológico (68).

Un estudio multicéntrico aplicado en Italia reportó un total de 22 casos de pacientes con COVID-19 que presentaron lesiones vesiculares diseminadas que respetaban cara y mucosas a las que se refirieron como similares a varicela, pero que, a diferencia de esta última, el prurito es más leve o puede estar ausente y las lesiones desaparecen sin dejar cicatrices (19). Como respuesta en favor de este estudio, Ortega y colaboradores plantean que las lesiones vesiculares son, probablemente las más específicas dentro de todas las manifestaciones cutáneas de la infección por SARS-Cov-2 y se plantean hacer un estudio de valor diagnóstico que valide tal afirmación y que sea usado como consideración para el diagnóstico de COVID-19 (69).

En cambio, Llamas y colaboradores (70) consideran además la alta importancia del diagnóstico diferencial de las lesiones vesiculares en los pacientes COVID-19, reportando tres casos de infección activa por SARS-Cov-2 en co-infección por miembros de la familia herpes virus. Las lesiones vesiculares que presentaban estos pacientes eran distintas a las previamente reportadas, no restaban mucosas y se acompañaban de lesiones purpúreas, como también lo mencionan los autores en su réplica (71). Por otro lado, Fernández comenta que en su propio estudio sobre lesiones vesiculares en pacientes con COVID-19 se excluyeron 15 pacientes por ser las manifestaciones más sospechosas de infección por virus herpes humano (72), recuerdan además que aplicaron pruebas de reacción en cadena polimerasa en el líquido vesicular en 4 pacientes excluidos y, a diferencia de lo que comúnmente se observado, el resultado fue negativo para la familia herpes-virus, lo que sugiere que estas vesículas fueron provocadas por la infección del SARS-Cov-2 (73).

Histológicamente las lesiones vesiculares mostradas en los pacientes COVID-19 son diferentes a las reportadas en otras infecciones o causas de esta lesión (69-73). Por un lado, observación de infiltrados perivasculares, disqueratosis y

necrosis fibrinoide fueron los hallazgos encontrados en un primer estudio que observaron las lesiones dérmicas provocados por SARS-Cov-2 (21). Por otro lado, destacamos la publicación de Mahé, quienes tras repasar la descripción clínica de las lesiones vesiculares observadas en pacientes con COVID-19, las relacionaron a sus hallazgos histológicos que fueron acantólisis, disqueratosis y vesículas uniloculares intradérmicas. Rechazan la denominación usada por otros investigadores como “similares a varicela”, y la denominan erupción vesicular asociada a COVID-19 (74).

LESIONES ACRALES

Las lesiones acrales corresponden un grupo heterogéneo de lesiones cutáneas que afectan las zonas más distales, principalmente los dedos de las manos y los pies (29, 31). De éstas, las más importantes descritas y reportadas en los pacientes COVID-19 son la acrocianosis y las lesiones de tipo pernio (75).

La acrocianosis se manifiesta principalmente en los pacientes hospitalizados, posiblemente críticos, de mal pronóstico o de afectación multisistémica (13), por lo mismo, las características de estas lesiones no difieren mucho de la acrocianosis encontrada en los pacientes críticos en tratamiento vasopresor y con inestabilidad hemodinámica aún de causa distinta al COVID-19 (40). Los hallazgos histopatológicos, en cambio, si difieren de las necrosis producto de tratamiento vasopresor o inestabilidad hemodinámica, pues a diferencia de estos, en la acrocianosis por COVID-19 se observa vasculitis con zonas de necrosis fibrinoide, infiltrados de células inflamatorias y queratinocitos necróticos (21, 75).

Las lesiones de tipo pernio son lesiones acrales eritematosas y purpúreas que se presentan en los dedos, principalmente en los dedos de los pies (76). Actualmente estas lesiones están muy bien documentadas en asociación con la presentación leve en la enfermedad por SARS-Cov-2, los casos reportados coinciden mucho en la manifestación con lesiones frías, a veces dolorosas y generalmente autolimitadas (29-33).

El estudio más grande reportado en lesiones de tipo pernio asociadas a forma leve de COVID-19 es una serie de casos de 505 pacientes en 8 países diferentes con manifestaciones dermatológicas de los cuales el 63% presentaron lesiones de tipo pernio, y de estos, el 55% de pacientes sólo presentaron esta única manifestación, en general en pacientes jóvenes, previamente sanos, y con una duración en general de entre 10 a 14 días (77). Por todo lo antes detallado, esta manifestación dermatológica se ha denominado “dedos de COVID-19” por ser tan característica de esta enfermedad (Ver Anexo 1).

Hispatológicamente estas lesiones son caracterizadas por presentar queratinocitos necróticos, inflamación linfática de las glándulas dérmicas, y signos vasculares propios de vasculitis y microtrombosis, según lo encontrado en 17 biopsia de casos confirmados en Francia (78). A pesar de que la relación causal entre la infección por el SARS-Cov-2 y los “dedos de COVID-19” ya está dilucidada, aún queda por esclarecer el mecanismo fisiopatológico de tal relación.

CONCLUSIONES

- Las manifestaciones dermatológicas presentadas en los pacientes con COVID-19 son múltiples y de gran importancia, de presentación relativamente frecuente.
- La urticaria es una lesión leve, autolimitada y de presentación previa a la aparición de otros síntomas y parece indicar un componente alérgico como respuesta a la infección aguda por SARS-Cov-2.
- El exantema es la manifestación dermatológica más frecuente, su presentación es conjunta con las demás manifestaciones por COVID-19 y se debe diferenciar de otras etiologías.
- Las lesiones vesiculares asociadas a COVID-19 son las manifestaciones cutáneas más específicas, aunque de presentación menos frecuente, deben diferenciarse de la infección activa con otros virus.
- Dentro de las lesiones acrales, los “dedos de COVID” son los más específicos y frecuentes especialmente en los casos de enfermedad leve por infección activa del SARS-Cov-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huipeng G, Xiufen W, Xiangning Y, Gong X, Chengzhi W, Tianci D, et al. The Epidemiology and Clinical Information About COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39(6): 1011-9.
2. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect.* 2020; 81(1): 1-9.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-1720.
4. Recalcati S. Cutaneous Manifestations in COVID-19: A First Perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(5): e212-e213.
5. Lei Y, Huang X, Bamu S, et al. Clinical features of imported cases of coronavirus disease 2019 in Tibetan patients in the plateau area. *Infect Dis Poverty.* 2020.
6. Mungmunpantipantip R, Wiwanitkit V. COVID-19 and Cutaneous manifestations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(6): e246.
7. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Segurado-Miravalles G, Pindado-Ortega C, Prieto-Barrios M, Jimenez-Cauhe J. Comment on: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(6): e252-e254.
8. Matar S, Oulès B, Sohier P, et al. Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020: 1-7.
9. Gül Ü. COVID-19 and dermatology [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. *Turk J Med Sci.* 2020.
10. Mahé A, Birckel E, Krieger S, Merklen C, Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019?. *J Eur Acad Dermatol Venereol,* June 2020; 34: e246-e247.
11. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. *J Am Acad Dermatol.* 2020.

12. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review [published online ahead of print, 2020 May 10]. *Dermatol Ther.* 2020; e13549.
13. Seirafianpour F, Sodagar S, Mohammad AP, et al. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review [published online ahead of print, 2020 Jul 8]. *Dermatol Ther.* 2020.
14. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020; 98(2): 75-81.
15. Rivera-Oyola R, Koschitzky M, Printy R, et al. Dermatologic findings in two patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *JAAD Case Rep.* 2020; 6(6): 537-539.
16. Hunt M, Koziatek C. A Case of COVID-19 Pneumonia in a Young Male with Full Body Rash as a Presenting Symptom. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2020; 4(2): 219-221.
17. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(6): e250-e251.
18. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020; 220: 1-13.
19. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(1): 280-285.
20. Wu P, Liang L, Chen C, Nie S. A child confirmed COVID-19 with only symptoms of conjunctivitis and eyelid dermatitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020; 258(7): 1565-1566.
21. Gianotti R, Zerbi P, Dodiuk-Gad RP. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy. *J Dermatol Sci.* 2020; 98(2): 141-143.
22. Ahouach B, Harent S, Ullmer A, et al. Cutaneous lesions in a patient with COVID-19: are they related?. *Br J Dermatol.* 2020; 183(2): e31.

23. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(2): 700.
24. Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Masson Regnault M. Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(7): e299-e300.
25. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(6): e244-e245.
26. Lu S, Lin J, Zhang Z, et al. Alert for non-respiratory symptoms of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients in epidemic period: A case report of familial cluster with three asymptomatic COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Mar 19]. *J Med Virol*. 2020.
27. Quintana-Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Valero-López I, Chiloeches-Fernández C, Sendagorta-Cudós E, Herranz-Pinto P. Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *JAAD Case Rep*. 2020; 6(6): 498-499.
28. Chen Y, Peng H, Wang L, et al. Infants Born to Mothers with a New Coronavirus (COVID-19). *Front Pediatr*. 2020; 8: 104.
29. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(1): e61-e63.
30. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, Oranges T, Argenziano G, Battarra V, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020. 34: e291-e293.
31. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(8): e346-e347.
32. Alramthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol*. 2020; 45(6): 746-748.

33. Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 Pandemic. *Int J Dermatol.* 2020; 59(6): 739-743.
34. Hoenig LJ, Pereira FA. Eruption as a clinical manifestation of COVID-19: Photographs of a patient [published online ahead of print, 2020 Apr 7]. *Clin Dermatol.* 2020.
35. Hoenig LJ, Pereira FA. Addendum to: Eruption as a clinical manifestation of COVID-19: Photographs of a patient. *Clin Dermatol.* 2020.
36. Freeman EE, McMahon DE, Fitzgerald ME, et al. The American Academy of Dermatology COVID-19 registry: crowdsourcing dermatology in the age of COVID-19. *J Am Acad Dermatol.* 2020.
37. Morey-Olivé M, Espiau M, Mercadal-Hally M, Lera-Carballo E, García-Patos V. Cutaneous manifestations in the current pandemic of coronavirus infection disease (COVID 2019) [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020; 92(6): 374-375.
38. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID -19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol,* 2020. 183: 71-77.
39. Najarian DJ. Morbilliform Exanthem Associated with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 20]. *JAAD Case Rep.* 2020; 6(6): 493-494.
40. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, van Blarcum de Graaff Mello C, Caputo GC, Vieira IC. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res.* 2020; 69(8): 745-756.
41. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 May 17]. *J Pathol.* 2020.
42. Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020.

43. Criado PR, Pagliari C, Criado RFJ, Marques GF, Junior WB. What the physicians should know about mast cells, dendritic cells, urticaria and omalizumab during COVID-19 or asymptomatic infections due to SARS-CoV-2? [published online ahead of print, 2020 Jul 25]. *Dermatol Ther.* 2020.
44. Zhao Q, Fang X, Pang Z, Zhang B, Liu H, Zhang F. COVID-19 and cutaneous manifestations: A systematic review [published online ahead of print, 2020 Jun 28]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020.
45. Liao X, Xiao J, Li SH, et al. Critical role of the endogenous renin-angiotensin system in maintaining self-renewal and regeneration potential of epidermal stem cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019; 1865(10): 2647-2656.
46. Xue X, Mi Z, Wang Z, Pang Z, Liu H, Zhang F. High Expression of ACE2 on Keratinocytes Reveals Skin as a Potential Target for SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 23]. *J Invest Dermatol.* 2020.
47. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9(1): 45.
48. Najafzadeh M, Shahzad F, Ghaderi N, Ansari K, Jacob B, Wright A. Urticaria (angioedema) and COVID-19 infection [published online ahead of print, 2020 Jun 11]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020.
49. Naziroğlu T, Sözen S, Özkan P, Şeker S, Aksu K. A case of COVID-19 pneumonia presenting with acute urticaria [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Dermatol Ther.* 2020; e13575.
50. van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(7): e300-e301.
51. 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 [published online ahead of print, 2020 May 9]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020.
52. Falkenhain-López D, Sánchez-Velázquez A, López-Valle A, Ortiz-Frutos FJ. SARS-Coronavirus-2 and acute urticaria. *Int J Dermatol.* 2020; 59(7): 867-868.

53. Aktaş H, Hamidi AA. Urticaria in a patient with COVID-19: Therapeutic and diagnostic difficulties [published online ahead of print, 2020 May 17]. *Dermatol Ther.* 2020; e13610.
54. Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(7): e236981.
55. Lockey RF, Hudey SN. Coronavirus disease 2019-associated urticaria with angioedema in a morbidly obese man successfully treated with glucocorticoids [published online ahead of print, 2020 Jul 22]. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020.
56. Shanshal M. Low- dose systemic steroids, an emerging therapeutic option for COVID-19 related urticaria [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *J Dermatolog Treat.* 2020; 1-2.
57. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(5): e177.
58. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Prieto-Barrios M, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto D. Reply to "COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue": Petechial rash in a patient with COVID-19 infection. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(2): e141-e142.
59. Herrero-Moyano M, Capusan TM, Andreu-Barasoain M, et al. A clinicopathological study of eight patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema [published online ahead of print, 2020 May 19]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020.
60. Rosell-Díaz AM, Mateos-Mayo A, Nieto-Benito LM, et al. Exanthema and eosinophilia in COVID-19 patients: has viral infection a role in drug induced exanthemas? [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020.
61. Goldust M, Abdelmaksoud A, Shuang Z, Xiang C, Navarini AA. Fever with rash in COVID-19: viral exanthema or secondary lesions? [published online ahead of print, 2020 May 19]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020.
62. Sokolovsky S, Soni P, Hoffman T, Kahn P, Scheers-Masters J. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adult [published online ahead of print, 2020 Jun 25]. *Am J Emerg Med.* 2020.

63. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020.
64. Su CJ, Lee CH. Viral exanthem in COVID-19, a clinical enigma with biological significance. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(6): e251-e252.
65. Ayoade F, Kumar S. Varicella Zoster (Chickenpox). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; December 16, 2019.
66. Genovese G, Colonna C, Marzano AV. Varicella-like exanthem associated with COVID-19 in an 8-year-old girl: A diagnostic clue?. *Pediatr Dermatol*. 2020; 37(3): 435-436.
67. Lim SYD, Tey HL. Response to 'Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases': vesicular eruption in COVID-19 - to exclude varicella [published online ahead of print, 2020 Jul 1]. *Br J Dermatol*. 2020.
68. Català A, Galván Casas C, Carretero Hernández G, García-Doval I. 'Vesicular eruption in COVID-19 - to exclude varicella': reply from the authors [published online ahead of print, 2020 Jul 1]. *Br J Dermatol*. 2020.
69. Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, Jimenez-Gomez N, Fernandez-Nieto D. Reply to "Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients": Discussing specificity. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(1): e87.
70. Llamas-Velasco M, Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, De Argila D, Muñoz-Hernández P, Daudén E. Reply to "Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients": To consider varicella-like exanthem associated with COVID-19, virus varicella zoster and virus herpes simplex must be ruled out [published online ahead of print, 2020 May 20]. *J Am Acad Dermatol*. 2020.
71. Marzano AV, Genovese G. Response to: "Reply to 'Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients': To consider varicella-like exanthem associated with COVID-19, virus varicella zoster and virus herpes simplex

- must be ruled out" [published online ahead of print, 2020 May 19]. *J Am Acad Dermatol*. 2020.
72. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Suarez-Valle A, Burgos-Blasco P, Jimenez-Cauhe J, Fernandez-Guarino M. Comment on: "To consider varicella-like exanthem associated with COVID-19, virus varicella zoster and virus herpes simplex must be ruled out. Characterization of herpetic lesions in hospitalized COVID-19 patients" [published online ahead of print, 2020 Jun 22]. *J Am Acad Dermatol*. 2020.
73. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital [published online ahead of print, 2020 May 8]. *Clin Exp Dermatol*. 2020.
74. Mahé A, Birckel E, Merklen C, et al. Histology of skin lesions establishes that the vesicular rash associated with COVID-19 is not 'varicella-like' [published online ahead of print, 2020 Jun 5]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020.
75. Suarez-Valle A, Fernandez-Nieto D, Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Carretero I, Perez-Garcia B. Acro-ischaemia in hospitalized COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 May 7]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020.
76. Piccolo V, Neri I, Manunza F, Mazzatenta C, Bassi A. Chilblain-like lesions during the COVID-19 pandemic: should we really worry?. *Int J Dermatol*. 2020; 59(8): 1026-1027.
77. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(2): 486-492.
78. Kanitakis J, Lesort C, Danset M, Jullien D. Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic ("COVID toes"): Histologic, immunofluorescence, and immunohistochemical study of 17 cases [published online ahead of print, 2020 Jun 2]. *J Am Acad Dermatol*. 2020.

ANEXOS

Anexo 1: Dedos de COVID-19. Lesiones acrales eritematosas purpúricas similares a las observadas en el pernio.



Adaptado de: Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 Pandemic. *Int J Dermatol.* 2020; 59(6): 739-743.