

Revisión de la literatura

Manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por COVID-19. Una Revisión de la Literatura.

Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19 Infection. A Review of the Literature.

Eine-Yesid Benavides-Tulcán^{1,a}, Alexandra Valencia-Pérez^{2,a}

1. Médico.
2. Médica.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Eine Yesid Benavides Tulcán
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2064-2647>
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: eineyesid96@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 21 de agosto de 2021.

ACEPTADO: 09 de septiembre de 2021.

RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2 se ha extendido rápidamente hasta ser catalogada como una pandemia. La enfermedad por COVID-19 puede afectar diferentes sistemas, siendo el aparato respiratorio el más comprometido, sin embargo puede llegar a lesionar otros órganos entre ellos la piel; la semiología dermatológica es heterogénea y compleja, y se ha relacionado con la respuesta inmune a los nucleótidos del nuevo betacoronavirus o erupciones secundarias a secuelas por la infección. Para esta revisión de la literatura de tipo narrativo se realizó una búsqueda exhaustiva de bibliografía científica con el fin de describir las manifestaciones cutáneas más comunes en niños y adultos, asimismo con el objetivo de caracterizarlas, en donde se encontró que en adultos se han descrito manifestaciones cutáneas tipo: exantemas vesiculares, erupciones urticariales, exantemas maculopapulares y lesiones livedoides/necróticas, y en niños se han descrito lesiones tales como rash maculopapular eritematoso, sabañones y eritema multiforme. El síntoma más común manifestado es el prurito leve, y el compromiso de mucosas es raro. Es importante el conocimiento de las manifestaciones cutáneas por COVID-19 ya que lo anterior puede permitir un diagnóstico precoz junto con un impacto en las tasas de morbimortalidad.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, dermatología, manifestaciones cutáneas.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 infection has spread rapidly until it has been classified as a pandemic. COVID-19 disease can affect different systems, the respiratory system being the most compromised, however it can injure other organs, including the skin; dermatological semiology is heterogeneous and complex, and it has been related to the immune response to the nucleotides of the new betacoronavirus or eruptions secondary to sequelae of the infection. For this review of the narrative type literature, an exhaustive search of scientific literature was carried out in order to describe the most common skin manifestations in children and adults, also with the objective of characterizing them, where it was found that manifestations have been described in adults skin types: vesicular rashes, urticarial eruptions, maculopapular rashes and livedoid/necrotic lesions, and lesions such as erythematous maculopapular rash, chilblains, and erythema multiforme have been described in children. The most common symptom manifested is mild pruritus, and mucosal involvement is rare. Knowledge of the cutaneous manifestations of COVID-19 is important since the foregoing may allow an early diagnosis together with an impact on morbidity and mortality rates.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, dermatology, cutaneous manifestations.

Benavides-Tulcán EY, Valencia-Pérez A. Manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por COVID-19. Una Revisión de la Literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(1):30-40.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China, se reportaron una serie de casos de pacientes con neumonía de etiología desconocida; estableciéndose una asociación epidemiológica clara con un mercado local. Para el 31 de diciembre del 2019 se inició una investigación epidemiológica, tomando como primera medida el cierre del mercado al público el 01 de enero del 2020.^{1,2,3} Aunque el cuadro clínico desarrollado en la infección por SARS-CoV-2 es predominantemente en el tracto respiratorio inferior; también hay otras manifestaciones sistémicas, como fiebre, cefalea, mialgias y síntomas gastrointestinales.

La primera preocupación relacionada con la piel fue dada por las medidas de desinfección tópica frecuente y agresiva por parte de toda la población que pueden desencadenar o exacerbar ciertas patologías como la dermatitis de contacto. Debido al uso prolongado de elementos de bioseguridad en el personal de salud se empezaron a notificar lesiones por compresión en región malar, nariz y frente. El segundo aspecto en el cual se enfocó el área de la dermatología fue en los pacientes con patologías dermatológicas que utilizan agentes biológicos, inmunosupresores o inmunomoduladores para sus tratamientos que los torna inmunosuprimidos y por ende población vulnerable para COVID-19. Por último, el principal cuestionamiento de los dermatólogos era si había manifestaciones cutáneas específicas de infección por COVID-19. Primero se hicieron estudios retrospectivos y posteriormente prospectivos en los que se concluyó que si había lesiones en piel, pero eran inusuales e inespecíficas.⁴

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de literatura en Pubmed y Google Académico que inició en noviembre del 2020 hasta enero de 2021, utilizando las siguientes palabras claves: SARS-CoV-2, COVID-19, manifestaciones cutáneas y dermatología. Se incluyeron artículos publicados en los últimos cinco años, que hicieran mención de las palabras clave en título o resumen.

En Pubmed se obtuvo un resultado de 71 artículos, se aplicaron los filtros anteriormente descritos escogiendo ensayos clínicos, ensayos controlados, revisiones de casos y revisiones sistemáticas arrojando un total de 61 referencias bibliográficas. De ese total de escritos se revisó título y resumen y fueron seleccionados 44 artículos para la redacción del documento.

En Google académico se obtuvo un total de 23,700 resultados, se revisaron los artículos pertinentes según los criterios de inclusión y el objetivo de los autores y debido a duplicación de información con la búsqueda previa se seleccionaron sólo 26 documentos. De estas búsquedas primarias se acumuló un total de 70 manuscritos los cuales fueron revisados.

Epidemiología

Desde el reporte del primer caso de COVID-19 en Wuhan (China) en diciembre de 2019, se ha generado una rápida propagación de esta infección a nivel regional, nacional e internacional, al punto de ser declarada pandemia el 11 de marzo de 2020 por la OMS.⁵ Según el Ministerio de Salud y Protección Social Colombiano para el 31 de diciembre del 2020 se habían reportado 1,642,775 casos de COVID-19 de los cuales 43,213 han fallecido; a nivel mundial se habían reportado un total de 83,146,810 casos de COVID-19 de los cuales 1,812,645 han fallecido.⁶ En Colombia la distribución de casos confirmados predomina entre las edades de los 30 a 39 años seguido de 20 a 29 años, con mayor afectación del género femenino (50,89%) sobre el género masculino (49,11%). En cuanto a los fallecidos los más afectados son los sujetos entre los 70 y 79 años, seguido de las personas que están entre los 60 y 69 años, falleciendo más hombres (63,92%) que mujeres (36,08%).⁶

En lo referente a las manifestaciones cutáneas, en China se estimó una afectación del 0,2%. El país en el cual se han reportado mayor porcentaje de casos es en Italia, con un 20,4%, los tipos de lesiones fueron categorizadas como inespecíficas y se presentaron varias manifestaciones dermatológicas como la erupción cutánea, vesículas y urticaria; que se presentaban ya sea al inicio de la infección por COVID-19 o durante la estancia hospitalaria. Otros reportes de estudios prospectivos en Francia reportaron una incidencia del 4,9%. Estas estadísticas siguen siendo imprecisas dado que la pandemia sigue en avance y se necesitan más estudios para determinar la verdadera incidencia de las lesiones cutáneas en la infección por SARS-CoV-2.⁴

Fisiopatología

Las manifestaciones cutáneas secundarias a infecciones virales en general pueden desencadenar manifestaciones específicas o no de cada enfermedad. Las causas de dichas lesiones pueden ser secundarias a la acción directa del virus sobre las células de la barrera cutánea o por hiperactividad del sistema inmunológico. En cuanto a las manifestaciones cutáneas relacionadas con COVID-19 se han planteado dos mecanismos: la respuesta inmune a los nucleótidos virales que poseen características similares a los exantemas virales o erupciones cutáneas secundarias a secuelas causadas por la infección por el nuevo coronavirus.⁴

En primera instancia el SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario no segmentado de sentido positivo envuelto que pertenece al género Betacoronavirus (BCoV). Las secuencias del genoma de SARS-CoV-2 aisladas de pacientes en Wuhan mostraron un genoma de 29844 a 29891 nucleótidos, que codifica aproximadamente 9860 aminoácidos y carece del gen de hemaglutinina esterasa.^{4,5} El ciclo de replicación de la infección por el

virus SARS-CoV-2 en la célula del huésped se puede dividir en varios pasos clave: adhesión y entrada celular, transcripción de la replicasa viral, transcripción y replicación genómica, traducción de proteínas estructurales, ensamblaje y liberación de viriones.^{7,8}

Este virus está conformado por 16 proteínas no estructurales (NSP 1-16) las cuales participan activamente en la replicación viral, algunas de las características específicas de estas proteínas son, por ejemplo; NSP5 inhibe la señalización del interferón (IFN), la NSP3 bloquea la respuesta inmune innata y promueve la expresión de citoquinas. Esta acción sobre el sistema inmune de algunos pacientes induce una hiperactividad desencadenando una tormenta de citoquinas con liberación masiva de IL-6, IL1B, IFN γ , GCSF, IP10, MCP1, MIP1A. Se plantea que estas citoquinas podrían infiltrar piel y desencadenar respuesta de inmunidad innata y adaptativa; al estimular macrófagos, células dendríticas, mastocitos, linfocitos, neutrófilos; desencadenando clínicamente eritema, vesículas y lesiones urticariformes. Con respecto a los linfocitos T se han detectado partículas virales del SARS-CoV2 en estas células.^{4,7,8}

Las glicoproteínas de las espículas se componen de dos subunidades; El dominio S1 de un único polipéptido que contiene el dominio de unión al receptor y el S2 compuesto por polipéptidos altamente conservados asociados con la envoltura. La porción del subdominio externo responsable del contacto directo con el receptor humano (ACE2) es la que tiene la mayor diversidad de aminoácidos y se cree que tales variaciones se desarrollaron a partir de la recombinación homóloga entre un coronavirus de murciélago y otro coronavirus de origen desconocido.⁹ Por su parte Orf3b es una proteína putativa que parece desempeñar un papel fundamental en la patogénesis, mientras que Orf8 es una proteína accesoria que se encuentra en otros Betacoronavirus con función desconocida.⁸

La infección por este coronavirus se inicia con el contacto de las glucoproteínas que protruyen del virus (Proteína S) con receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), una proteína de membrana expresada en el sistema cardiovascular, sistema gastrointestinal, riñones, pulmones y piel, implicada en la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y en la homeostasis de electrolitos. La ACE2 en condiciones normales, contrarresta la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina, al reducir la cantidad de angiotensina II un potente vasoconstrictor, aumentando metabólicos vasodilatadores del sistema RAA.¹⁰ En la infección por SARS-CoV-2 la ACE2 parece sufrir una regulación negativa que estaría implicada en el desarrollo de lesión pulmonar aguda.¹¹ Aunque la diana principal de este coronavirus es el alvéolo, la afectación cutánea puede estar dada por la presencia de la ACE2 en la capa basal de la epidermis, en el endotelio vascular cutáneo y en el tejido ecrino; desencadenando acantolisis, disqueratosis y endotelitis que afecta la integridad de

barrera de la barrera cutánea al igual que la llegada de nutrientes por el compromiso de lechos vasculares.^{4,7}

Este no es el único mecanismo de lesión ya que se ha evidenciado la importancia de la activación del complemento (C5b-9 y C4d) por las glicoproteínas de pico del SARS-CoV-2, en lesiones similares a los sabañones y purpúricas.⁴ Sin embargo, se debe tener en cuenta que la erupción asociada al COVID-19 resulta un aspecto desafiante debido a los innumerables tipos de presentación, y ya que muchas de estas lesiones tienen un diagnóstico diferencial amplio, por eso es importante considerar la infección por SARS-CoV-2 especialmente en pacientes con síntomas respiratorios superiores o sistémicos. Hay que recordar que la presentación clínica general, el curso y el resultado de la infección por el nuevo coronavirus, así como las manifestaciones cutáneas del COVID-19 infantil, difieren de las de los adultos. Ciertas manifestaciones cutáneas se observan con mayor frecuencia en niños y pacientes jóvenes tales como el eritema multiforme, la erupción purpúrica, el síndrome inflamatorio similar a la enfermedad de Kawasaki y más recientemente la asociación con la aparición de sabañones agudos.¹²

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Manifestaciones clínicas más comunes

El curso de la infección por COVID-19 es variable y la clínica por los afectados va desde la infección asintomática hasta la neumonía con requerimiento de ventilación mecánica con elevado riesgo de desenlace fatal. Un informe de la CDC estimó que solo el 5% de los pacientes están críticamente enfermos, el 14% presentan neumonía grave y el 81% no presentan neumonía o esta es leve.¹³ La media del periodo de incubación es de 5,1 días (IC 95% 4,5 a 5,8), a los 11,7 días (IC95% 9,7 a 14,2) el 95% de los casos sintomáticos han desarrollado ya sus síntomas.¹⁴ El inicio de la infección se manifiesta principalmente con fiebre, pero en ocasiones solo se presentan escalofríos y síntomas respiratorios dados por tos seca leve y disnea gradual, además de fatiga e incluso diarrea. Otros síntomas frecuentes según ha registrado la OMS son expectoración (33%), odinofagia (14%), cefalea (14%), mialgias o artralgias (15%), náuseas o vómitos (5%), congestión nasal (5%).¹⁵ El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de dos semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica.^{14,16}

Generalidades de patrones morfológicos en adultos que cursan con infección por COVID-19

Al inicio de la pandemia las manifestaciones cutáneas se consideraron como un signo menor e inespecífico, describiendo tan sólo la presencia de erupciones en el 0,2% de los pacientes.¹⁷ Más tarde Recalcati concluyó que hasta el 20,4% de los enfer-

mos presentaron manifestaciones cutáneas relacionadas con la COVID-19, respecto de los 88 casos que estudió, informando tres patrones morfológicos o clínicos que son: exantema maculopapular diseminado, urticaria diseminada y erupción variceliforme (18). Por su parte Galván-Casas *et al* observaron que el 100% de 375 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 presentaron alteraciones cutáneas tales como: exantema maculopapular, urticaria, pseudoperniosis, erupción vesicular y livedo reticularis.¹⁹ Mientras que autores como Hedou y colaboradores encontraron que el 4,9% de los pacientes con PCR positiva en una serie de 103 pacientes presentaba lesiones cutáneas atribuibles a la afectación por el nuevo coronavirus encontrándose: erupción eritematosa, urticaria y 1 caso de reactivación del virus del herpes simple 1 (VHS-1) oral.²⁰

Con la evolución de la pandemia y la adquisición de nuevos conocimientos sobre inicio, curso y evolución de la infección por COVID-19 hemos logrado comprender mejor las manifestaciones cutáneas asociadas, encontrando que la prevalencia ha fluctuado desde lo descrito en el 2020 a la actualidad, lo cual se analizará a continuación.

Patrones cutáneos característicos asociados a la infección por COVID-19 en adultos

Previamente Galván *et al* describen 5 patrones clínicos principales relacionados con COVID-19, estos son: lesiones maculopapulares (47%), lesiones acrales de eritema con vesículas o pústulas (pseudoperniosis) (19%), lesiones urticariales (19%), lesiones vesiculosas (9%) y livedo y necrosis (6%).^{19,21} El porcentaje de presentación fluctúa respecto a lo planteado por Marzano *et al* en el 2021, los cuales proponen seis patrones cutáneos.²²

Las erupciones acrales o acroisquémicas son probablemente las manifestaciones cutáneas más características de la infección por SARS-CoV-2 descritas en el 2020 con una presentación del 19% y desde mayo del 2021 con una frecuencia del 24,6% según lo reportado en la literatura por Marzano. Se presentan como lesiones eritematoedematosas, que pueden llegar a formar vesículas y pústulas o también se pueden manifestar como placas eritemato-violáceas con petequias; en algunas ocasiones hay tendencia a la isquemia y necrosis distal. Usualmente inician posterior a los síntomas respiratorios en el 60% de las personas. Clínicamente existe una clara delimitación en la zona metatarsal, aunque pueden llegar a comprometer todo el dedo.²³ Suelen ser asimétricas e intercaladas entre una extremidad y la otra, en ocasiones se acompañan de lesiones en la región palmar y plantar, afectan principalmente a los pies, y con menor frecuencia a las manos, son referidas como dolorosas o pruriginosas.²⁴ A nivel histológico se caracterizan por la presencia de infiltrado linfocitario en la dermis superficial y profunda, de predominio perivascular, asociado ocasionalmente a edema y signos de activación

endotelial, puede haber necrosis de queratinocitos y compromiso perianexial.^{25,26} Aparecen en el contexto de enfermedad leve, es más común encontrarlas en niños y personas jóvenes, tienen buen pronóstico y su duración es cercana a 12,7 días.²⁴

Las erupciones vesiculares o exantema papulovesicular, durante el año 2020 representaban el 9%, ya en el 2021 ascienden al 15,5%, se presentan en forma de pequeñas lesiones monomórficas que se encuentran principalmente en el tronco y en el 20% de los casos comprometen también las extremidades, de forma excepcional se ha descrito la afectación facial y mucosa, pueden tener contenido hemorrágico y contraer lesiones a manera de costra. Aparecen antes o al mismo tiempo que los síntomas respiratorios, son escasamente sintomáticas, los pacientes suelen referir prurito o sensación de quemazón.^{23,24} A nivel histopatológico los hallazgos se describen como compatibles con infección vírica, mostrando alteraciones vacuolares, alteración de la maduración de los queratinocitos, así como queratinocitos de mayor tamaño, multinucleados, y disqueratosis.²⁷ Su presentación es más común a media edad, cuadro moderado y tienen una duración de aproximadamente 10,4 días.¹⁹

Las lesiones urticariformes o erupción urticarial, representaban el 19% en el 2020 y según investigaciones más recientes representan 10,2%; estas lesiones comprometen principalmente el tronco y es frecuente la afectación facial y de manos, aunque también se pueden generalizar. Aparecen de forma paralela al resto de cuadro clínico.^{23,24} A nivel histopatológico se llega a encontrar edema de la dermis superior y un infiltrado perivascular de linfocitos, con algunos eosinófilos.²⁸ Predominan a mediana edad y están asociadas a un pronóstico más grave, tienen una duración de siete días.^{23,24}

Las lesiones maculopapulares planteadas por Galvan en el 2020 representaron el 47% y desde el 2021 Marzano describe en su estudio multicéntrico que la erupción eritematosa, maculopapular ó morbiliforme confluyente corresponde al 25,7%. Estas se presentan de manera aguda, con bordes irregulares y mal definidos, con descamación que va del centro a la periferia, en ocasiones estos exantemas pueden acompañarse de un componente petequeal o con máculas o áreas más extensas de aspecto purpúreo, en otros casos las lesiones presentan una distribución perifolicular, también se han observado papilas infiltradas en las extremidades y se ha descrito un exantema craneocaudal con afectación de los pliegues, pero sin compromiso palmoplantar ni de mucosas.^{29,30,31,32} Aparecen ya sea acompañando o a los pocos días del inicio de la clínica respiratoria. Desde el punto de vista histológico, en el conjunto de exantemas maculopapulares se han descrito características diversas, como un infiltrado inflamatorio perivascular con discreta exocitosis de linfocitos, una dilatación marcada de los vasos de la dermis superficial y media, así como vasculitis linfocitaria.^{33,34} Se desconoce asociación con pronóstico o duración.²³

El patrón de livedo reticularis o necrosis es bastante infrecuente, tan solo con un 6% y según lo reportado en el 2021 desciende a un 2,1% como livedo reticularis racemosa, caracterizado por la decoloración rojiza y azulada de la piel, se consideran secundarias a un fenómeno de microoclusión vascular e isquemia acral.^{35,36} A nivel histólogo se ha encontrado la presencia de una vasculopatía trombogénica paucinflamatoria, con depósito de C5b-9 y C4d.³⁷ Se relaciona con edad avanzada y comorbilidades, cuadro clínico grave por COVID-19.^{23,24}

El sexto patrón descrito en el 2021 por marzano es el patrón vasculítico purpúrico con 6,9% de pacientes afectados de la muestra total de 200 adultos, el cual aún no ha sido caracterizado detalladamente.

Patrones cutáneos característicos asociados a la infección por COVID-19 en niños

Ciertas enfermedades dermatológicas son más frecuentes en niños y pacientes jóvenes, como: el eritema multiforme, urticaria, erupción purpúrica, síndrome inflamatorio similar a la enfermedad de Kawasaki. Es importante resaltar que los patrones dermatológicos descritos son en la mayoría de ocasiones clínicamente indistintos a patologías dermatológicas conocidas; que debido a la similitud y sin otras manifestaciones típicas de COVID-19 puede pasar por alto una infección activa por este virus. A pesar de la sospecha clínica, cuando se realiza histopatología de las lesiones no se evidencian las características típicas de la enfermedad dermatológica sospechada y se evidencia que la infección por COVID-19 está simulando dichas patologías como en el caso del eritema multiforme.³⁸

Eritema multiforme: es una condición aguda de hipersensibilidad autolimitada y recurrente, con afección mucocutánea, que clínicamente se presenta con lesiones en forma de diana, que comprometen tronco, extremidades y piel acral. La causa más común es secundario a una infección sistémica, en general infección por virus del herpes simple, aunque también se han descrito casos asociados al consumo de fármacos, relación infrecuente y en efecto discutida. La clasificación del eritema multiforme es un tema controvertido ya que a partir de su división en menor y mayor han surgido nuevas clasificaciones, las diferencias entre las formas mayor y menor se basan principalmente en el compromiso a mucosas, duración y pronóstico de la enfermedad, así pues en el eritema multiforme menor el compromiso de mucosas está ausente, la duración oscila entre una a tres semanas, con un pronóstico de remisión completa comparado con el eritema multiforme mayor en el que el compromiso de mucosas está presente pero es limitado, la duración promedio oscila entre una y seis semanas, y el pronóstico se relaciona con morbilidad elevada. Se ha referido una erupción similar a EM en asociación con la infección por SARS-CoV-2 en niños, no precisando semejanza

con la forma mayor o menor, los pacientes pediátricos lo cuales han presentando este tipo de lesiones han sido asintomáticos o han presentado síntomas respiratorios o gastrointestinales leves.¹² Es importante resaltar que las lesiones encontradas son clínicamente similares al EM, no obstante histopatológicamente no poseen las mismas características; por lo que la infección por SARS-CoV-2 es un simulador de esta patología.³⁸

Por otra parte se ha descrito lesiones urticariales en asociación a la infección por COVID-19, que se presenta en forma de habones circunscritos y pruriginosos, que duran menos de 24 horas. Se han presentado casos en niños en su mayoría asintomáticos.

Además inicialmente la erupción vesicular notificada en pacientes con diagnóstico de COVID-19 fue una erupción papulovesicular parecida a la varicela.²⁷ Clínicamente este patrón se caracteriza por ser una erupción monomorfa con vesículas diseminadas que tiene una duración promedio de ocho días, sin relación aparente con la gravedad de la infección.³⁷ Aunque este tipo de erupción es más frecuente en mujeres de edad media también se han reportado casos en hombres adultos y niños.^{19,37} A diferencia de otras manifestaciones cutáneas este tipo de lesión cutánea aparece en las primera etapas de la enfermedad, incluso antes del inicio de otros síntomas clínicos.³⁹⁻⁴¹

Aunque el COVID-19 afecta a los niños con menor gravedad que a los adultos,⁴² recientemente se han descrito casos de niños que desarrollan Enfermedad Kawasaki-like. El cuadro respiratorio y/o gastrointestinal evoluciona con fiebre, eritrodermia, inyección conjuntival y mal estado general.⁴³ En estos casos se especula que la infección viral por COVID-19 podría actuar como desencadenante de la enfermedad de Kawasaki.⁴⁴

En cuanto a los hallazgos más recientes se ha descrito la asociación de la infección con la aparición sabañones, estas son lesiones cutáneas inflamatorias de las regiones acrales que persisten durante más de 24 horas,⁴⁵ clínicamente se presentan en forma de máculas eritematosas y edematosas, nódulos o placas ulceradas en la superficie dorsal de manos y pies. También se han observado parches y edema eritematoso, violáceos o purpúreos con aspecto infiltrante, de la piel periungueal y subungueal, la cual suele verse afectada. Con el tiempo las lesiones suelen volverse vesiculobullosas o con costras de color púrpura.⁴⁶ Se presentan en niños y adolescentes, rara vez en menores de 10 años.⁴⁷ tienen una distribución por sexos equitativa y ausencia de factores desencadenantes. Se ha asociado con un curso clínico asintomático o de menor gravedad.^{48,49}

Por todo lo anterior, las lesiones cutáneas de COVID-19 pueden presentarse en diferentes espectros de manifestaciones dermatológicas, sin distinción de edad y sexo, afectando diversos componentes de la barrera cutánea, siendo el compromiso mucoso

Tabla 1. Manifestaciones cutáneas asociadas a infección por COVID-19 en adultos.

País	Tipo y año de publicación	Autor	Dermatosis asociada
Italia ¹⁸	Carta al editor 2020	Recalcati	<ul style="list-style-type: none"> Exantema maculopapular diseminado. Urticaria diseminada. Erupción variceliforme.
España ¹⁹	Serie de casos 2020	Galván-Casas <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> Exantema maculopapular. Urticaria. Pseudopemphigus. Erupción vesicular. Livedo reticularis.
Francia ²⁰	Carta al editor 2020	Hedou <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> Erupción eritematosa. Urticaria. Reactivación del virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) oral.
Irán ⁵¹	Artículo de revisión 2020	Rahimi <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> Prurito. Urticaria. Sabañones. Lesiones vesiculares. Livedo reticularis. Petequias.
Irán ⁵²	Reporte de caso 2021	Boostani <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> Lesiones maculopapulares.
USA ⁵³	Artículo de revisión 2020	Daneshgaran <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> Lesiones acrales. Erupción eritematosa maculopapular. Erupción vesicular. Erupción urticarial. Otras erupciones. Livedo reticularis, púrpura, necrosis. Eritema multiforme. Erupciones eritematosas no especificadas. Manifestaciones cutáneas similares a exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos, pitiriasis rosada y eritema figurado.
USA ⁵⁴	Reporte de caso 2020	Potekaev <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> Vasculitis cutáneas. Erupciones papuloescamosas y pitiriasis rosada. Erupciones similares al sarampión. Erupciones papulovesiculares. Erupción urticarial. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos (CADR).
USA ³	Reporte de casos 2020	Magro <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> Púrpura retiforme. Parches purpúricos. Livedo racemosa.
Perú ⁵	Reporte de Caso 2020	Echeverría <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> Rash cutáneo caracterizado por lesiones morbiliformes no evanescentes, confluentes, pruriginosas y simétricas
China ⁵	Revisión de la literatura 2020	Zhao <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> Eritema Sabañones. Urticaria. Vesículas. Necrosis. Petequias.
Italia ²²	Estudio Multicéntrico 202	Marzano <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> Erupción urticarial. Rash eritematoso confluyente/ erupción maculopapular/ morbiliforme. Exantema papulovesicular. Sabañón patrón acral. Patrón livedo reticularis/racemosa. Patrón púrpura vasculítica. Pitiriasis rosada. Lesiones similares a eritema multiforme Lesiones similares a eritema nodoso. Paniculitis. Angioedema.
USA ⁷⁰	Revisión sistemática de la literatura 2021	Singh <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> Lesiones maculopapulares/morbiliformes. Lesiones urticariales. Lesiones similares a sabañones. Lesiones vesiculares. Lesiones petequiales/purpúricas. Lesiones por erupción livedoide

Manifestaciones cutáneas y COVID-19

Tabla 2. Manifestaciones cutáneas asociadas a infección por COVID-19 en niños.

País	Tipo y año de publicación	Autor	Dermatosis asociada
Rusia ⁵⁷	Carta al editor 2020	Olisova <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Erupciones purpúricas • Exantema macular eritematoso
Marruecos ⁵⁸	Carta al editor 2020	Elbenaye <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema multiforme
España ⁵⁹	Reporte de caso 2020	Torrelo <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema multiforme
España ⁶⁰	Carta al editor 2020	García-Gil <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Erupción purpúrica hemorrágica pruriginosa y ampollas vesiculares
España ¹²	Artículo de revisión 2020	Andina <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria • Síndrome inflamatorio similar a la enfermedad de Kawasaki • Exantema vesicular
España ⁴⁸	Artículo original 2020	Andina <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sabañones
España ⁶¹	Artículo original 2020	Rodríguez- Pastor <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sabañones • Erupción maculopapular o urticarial • Erupción vesicular
España ⁶²	Carta al editor 2020	Morey-Olivé <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Exantema maculopapular eritematoso • Urticaria
España ⁶³	Reporte de caso 2020	Maqueda- Zamora <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema multiforme
Francia ⁶⁴	Carta al editor 2020	Labé <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema multiforme • Enfermedad de Kawasaki asociada a COVID-19
Cuba ⁶⁵	Serie de casos 2020	Granados- Campos <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Rash eritematopapuloso • Rash urticariforme
Paraguay ⁶⁶	Caso clínico 2020	Gutierrez <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema pernio like
Reino Unido ⁶⁷	Reporte de caso 2020	Klimach <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Erupción maculopapular eritematosa • Petequias
Italia ⁶⁸	Reporte de caso 2020	Promenzio <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema pernio like
Italia ⁶⁹	Serie de casos 2020	Mazzotta <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sabañones

poco frecuente; tan solo se ha reportado un caso de reactivación del VHS-1.

El sistema inmunológico juega un papel clave en todo el proceso patológico, en el que están involucrados diversos componentes como el humoral y celular; cuya principal preocupación está dada por la desregulación inmune del huésped que conlleva a las complicaciones ya sea respiratorias, cutáneas y sistémicas con el consecuente riesgo de morbimortalidad. La afectación cutánea está relacionada principalmente con el tropismo del virus por la ACE2 que está presente en la capa basal de la epidermis, el tejido ecrico y el endotelio vascular cutáneo.

Encontramos que la manifestación cutánea más común en adultos fue el exantema maculopapular que es un hallazgo consistente con lo reportado en la literatura desde el inicio de la pandemia hasta lo que va del 2021. La segunda posición según lo descrito por Marzano en mayo 2021 lo ocupa el patrón acral similar al sabañón, seguido en orden descendente por el patrón papulovesicular, erupción urticarial, patrón vasculítico purpúrico y por último, livedo reticularis racemosa. De lo anterior podemos analizar que el orden de frecuencia de los patrones descritos en 2021 en contraste con lo reportado en la literatura en el 2020, se ve alterado, ya que aunque hay concordancia en cuanto a frecuencia de presentación con las lesiones maculopapulares y

los sabañones, las demás manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por COVID-19 ocupan una posición diferente en el 2021 si son comparadas con lo publicado en el 2020, lo cual es esperable, debido a una mayor comprensión de la infección, asimismo por el dinamismo de la propia pandemia. Cabe resaltar que también se han descrito otros tipos de lesiones como: erupción variceliforme, eritema multiforme y otras manifestaciones en piel que se pueden observar en la Tabla 1, que aunque menos comunes son importantes tenerlas presentes dentro del arsenal diagnóstico. En general el prurito leve fue el síntoma más común asociado a las diferentes afecciones dermatológicas, excepto en la manifestación tipo sabañón, que se asoció más con el dolor.

En su lugar para nuestra revisión el exantema maculopapular y la urticaria ocuparon la primera posición en cuanto a frecuencia de presentación, seguidos en orden descendente por la erupción vesicular, el livedo reticularis/necrosis y la pseudoperniosis. Es importante resaltar que aunque hay congruencia con las principales manifestaciones cutáneas, hacen falta más estudios para determinar de forma significativa la prevalencia de las mismas pues la mayoría de estudios reportados son casos clínicos. En niños encontramos que la manifestación cutánea más común fue el exantema maculopapular eritematoso y los sabañones seguido del eritema multiforme y urticaria. Aunque también se han descrito erupciones purpúricas y síndrome inflamatorio similar a la enfermedad de Kawasaki (Tabla 2). No obstante, en la actualidad aún no existe una caracterización de las lesiones cutáneas más frecuentes en la población pediátrica, por lo que hacen falta más estudios.

Se debe tener en cuenta que las manifestaciones en piel pueden ser el único síntoma de la infección por SARS-CoV-2 y que el hallazgo precoz de las mismas contribuiría a un diagnóstico y manejo más rápido de los infectados con un mejor control de la propagación de la enfermedad y una menor tasa de morbimortalidad.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones de COVID-19 en piel son múltiples; estas afectan a niños, jóvenes y adultos, sin distinción de sexo, con compromiso de cualquier zona anatómica corporal, siendo raro el compromiso de mucosas. Las lesiones más frecuentes reportadas en el 2021 en orden descendente son: erupción eritematosa, maculopapular o morbiliforme confluyente, patrón acral similar al sabañón, exantema papulovesicular, erupción urticarial, patrón vasculítico purpúrico y patrón livedo reticularis racemosa; se debe estar en constante actualización porque el orden de frecuencia es fluctuante a lo largo de la pandemia. En niños priman las lesiones tipo de lesiones que simulan patologías dermatológicas como el exantema maculopapular eritematoso, sabañones y eritema multiforme.

El dermatólogo juega un papel importante en la identificación temprana de pacientes posiblemente infectados, y también debido a que ciertos patrones definen curso y grado de severidad que tendrá el cuadro de infección por COVID-19 como es el caso del patrón vasculítico purpúrico asociado con la presentación de disnea, por lo anterior no se debe relegar la importancia del compromiso cutáneo.

REFERENCIAS

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Trong Y *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
3. Elizalde GJJ. SARS-CoV-2 y COVID-19. Una revisión de la pandemia. *Med Crit.* 2020; 34(1):53-67. DOI:10.35366/93281.
4. Drenovska K, Schmidt E, Vassileva S. Covid-19 pandemic and the skin. *International journal of dermatology*, 2020. DOI:10.1111/ijd.15189
5. Ricaurte A, Hernández V, Garnica M. Características clínicas de las manifestaciones extrapulmonares de la infección COVID-19. *Salutem Scientia Spiritus.* 2020; 6(1):116-123.
6. Ministerio de Salud y Protección Social Colombiano. El Coronavirus en Colombia. 2020. Disponible en: <https://coronaviruscolombia.gov.co/Covid19/index.html>
7. Maroto M, Piédrola G. Coronaviruses. *ANALES RANM. Royal Spanish Academy of Medicine.* 2019; 136(03):262-265. DOI:10.32440/ar.2019.136.03.rev01
8. Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 1997; 48:1-100. DOI: 10.1016/S0065-3527(08)60286-9.
9. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224):565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
10. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol.* 2016; 3(1):237-261. DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.
11. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S *et al.* Genomic 387 characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated 388 from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9:221-36. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902.
12. Andina D, Bellon-Fortina A, Bodemer C, Bonifazi E, Chiriack A, Colmenero I *et al.* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 2. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2-3.2020. DOI: 10.1111/ced.14482
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the 380 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a 381 Report of 72.314 Cases From the Chinese

- Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
14. Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información científica - técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. 2021. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
 15. Rodríguez A. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;30(40). DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
 16. Abduljalil J, Abduljalil B. Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-CoV-2: a recent view. *New Microbes and New Infections*. 2020; 35:100672. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100672
 17. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J *et al*. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382:1708-20. DOI:10.1056/NEJMoa2002032
 18. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(5):e212-e213. DOI: 10.1111/jdv.16387.
 19. Galván C, Català A, Carretero 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*. 2020; 183(1):71-77. DOI: 10.1111/bjd.19163.
 20. 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. DOI: 10.1111/jdv.16519.
 21. Cano L, Hernández C, Vega M. Primary Skin Manifestations by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Review of Literature. *Dermatología CMQ*. 2020; 18(2):129-135
 22. Marzano AV, Genovese G, Moltrasio C, *et al*. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1356-1363. doi:10.1016/j.jaad.2021.01.023
 23. Carrascosa J, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Manifestaciones cutáneas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2020;111(9),734-742. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.08.002>
 24. En la piel también se reflejan síntomas de COVID-19. *Revista Pesquisa Javeriana*. 2020. Disponible en: <https://www.javeriana.edu.co/pesquisa/en-la-piel-tambien-se-reflejan-sintomas-de-covid-19/>
 25. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, Prestinari F, Cogliardi A, Provero MC. *Et al*. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(8):e346-e347. DOI: 10.1111/jdv.16533.
 26. Romani J, Baselga E, Mitjà O, Riera-Martí N, Garbayo P, Vicente A *et al*. Chilblain and Acral Purpuric Lesions in Spain during Covid Confinement: Retrospective Analysis of 12 Cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2020; 111(5):426-429. DOI: 10.1016/j.ad.2020.04.002
 27. Marzano A, Genovesse G, Fabbrocini G, Rongioletti F, Berti E, Calzavara-Pinton P *et al*. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 83(1):280-285. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.044
 28. Fernández-Nieto D, Ortega-Quijano G, Segurado-Miravalles C, Pindado-Ortega M, Prieto-Barrios *et al*. 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. DOI: 10.1111/jdv.16470.
 29. Ehsani AH, Nasimi M, Bigdelo Z, Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(9):e436-e437. DOI: 10.1111/jdv.16579.
 30. Estébanez A, Pérez 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. DOI: 10.1111/jdv.16474.
 31. Paolino G, Canti V, Mercuri SR, Rovere-Querini P, Candiani M, Pasi F. Diffuse cutaneous manifestation in a new mother with COVID-19 (SARS-Cov-2). *Int J Dermatol*. 2020; 59(7):874-875. DOI: 10.1111/ijd.14919
 32. Avellana R, Estela LM, Avellana V, Estela C, Moreno MA, Avellana JA. Cutaneous manifestation of COVID-19 in images: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(7):e307-e309. DOI: 10.1111/jdv.16531.
 33. Mahé A, Birckel E, Krieger S, Merklen C, Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(6):e246-e247. DOI: 10.1111/jdv.16471.
 34. Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, Cusini M, Ghislanzoni M, Boggio F, Fox LP. Cutaneous Clinico-Pathological Findings in three COVID-19-Positive Patients Observed in the Metropolitan Area of Milan, Italy. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100(8):adv00124. DOI: 10.2340/00015555-3490.
 35. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020; 12(4):372. DOI: 10.3390/v12040372.
 36. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(17):1653-1659. DOI: 10.1056/NEJMs2005760.
 37. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. 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. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
 38. Torrelo A, Andina D, Santonja C *et al*. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(3):442-446. DOI:10.1111/pde.14246
 39. Gisondi P, Plaserico S, Bordin C, Alaibac M, Girolomoni G,

- Naldi L. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. DOI: 10.1111/jdv.16774
40. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, Chong W, Ding R, Deng Y *et al*. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(2):674-675. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.073.
 41. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Cuhe J, Burgos-Blasco P, Perosanz L *et al*. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. *Clin Exp Dermatol*. 2020; 45(7):872-875. DOI: 10.1111/ced.14277.
 42. Tang K, Wang Y, Zhang H, Zheng Q, Fang R, Sun Q. Cutaneous manifestations of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A brief review. *Dermatol Ther*. 2020; 33(4):e13528. DOI: 10.1111/dth.13528.
 43. Dong Y, Mo X, Hu Y, Xin Q, Jiang F, Jiang Z *et al*. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020; 145: e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
 44. Jones VG, Mills M, Suarez D *et al*. COVID-19 and Kawasaki Disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr*. 2020. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123.
 45. Sociedad Argentina de Pediatría. Síndrome inflamatorio multisistémico post-COVID19 en pediatría.2020.Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_sindrome-inflamatorio-multisistemico-post-covid-_1595978132.pdf
 46. Cappel JA, Wetter DA. Clinical characteristics, etiologic associations, laboratory findings, treatment, and proposal of diagnostic criteria of pemnio (chilblains) in a series of 104 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2011. *Mayo Clin Proc*. 2014 Feb;89(2):207-15. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.020.
 47. Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, Bonifazi E, Chiriack A, Colmenero I *et al*. A ESPD Group for the Skin Manifestations of COVID-19. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1. *Clin Exp Dermatol*. 2020. DOI: 10.1111/ced.14481.
 48. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas J, Escalada-Pellitero S *et al*. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol*. 2020; 37(3):406-411. DOI: 10.1111/pde.14215.
 49. Zhang Y, Cao W, Xiabo M, Yang Y, Zhao J, Zhou X *et al*. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. 2020; 41(0):E006. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006.
 50. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1):687-690. DOI: 10.1080/22221751.2020.1741327.
 51. Rahimi H, Tehraninia Z. A comprehensive review of cutaneous manifestations associated with COVID-19. *Biomed Res Int*. 2020; 2020:1236520. DOI: 10.1155/2020/1236520
 52. Boostani R, Talab F, Meibodi N, Zemorshidi F. COVID-19 associated with sensorimotor polyradiculoneuropathy and skin lesions: A case report. *Journal of Neuroimmunology*. 2021; 350:577434. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577434
 53. Daneshgaran G, Dubin D, Gould D. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2020, 21(5):627-639. DOI: 10.1007/s40257-020-00558-4
 54. Potekaev N, Zhukova O, Protsenko D, Demina O, Khlystova E, Bogin V. Clinical characteristics of dermatologic manifestations of COVID-19 infection: case series of 15 patients, review of literature, and proposed etiological classification. *International Journal of Dermatology*. 2020; 59(8):1000-1009. DOI: 10.1111/ijd.15030
 55. Echeverria RR, Caceres OJ, Quiñones-Laveriano D, Sueyoshi JH. Manifestaciones cutáneas en un paciente con COVID-19. Reporte de un caso en la selva peruana. *Rev Fac Med*. 2021; 69(1). DOI: 10.15446/revfacmed.v69n1.88723.
 56. Zhao Q, Fang X, Pang Z, Zhang B, Liu H, Zhang F. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(11):2505-10. DOI: 10.1111/jdv.16778
 57. Olisova O, Anpilogova E, Shnakhova L. Cutaneous manifestations in COVID-19: A skin rash in a child. *Dermatologic Therapy*. 2020; 1-2. DOI: 10.1111/dth.13712
 58. Janah H, Zinebi A, Elbenaye J. Atypical erythema multiforme palmar plaques lesions due to Sars-Cov-2. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020; 34(8):1-5. DOI: 10.1111/jdv.16623
 59. Torrelo A, Andina D, Santoja C, Noguera L, Bascuas M, Tristán J *et al*. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatric Dermatology*. 2020; 37(3):442-446. DOI: 10.1111/pde.14246
 60. García-Gil M, García M, Monte J, Prieto L, Ara-Martín M. Acral purpuric lesions (erythema multiforme type) associated with thrombotic vasculopathy in a child during the COVID-19 pandemic. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020; 34(9):1-8. DOI: 10.1111/jdv.16644
 61. Oliva S, Martín L, Carozo B, Galindo R, Lozano G, Toro I *et al*. Skin Manifestations During the COVID-19 Pandemic in the Pediatric Emergency Department. *Pediatrics International*. 2020; 1-11. DOI: 10.1111/ped.14568
 62. Morey-Olivé M, Espiau M, Mercadal-Hally M, Lera-Carballo E, García-Patos V. Manifestaciones cutáneas en contexto del brote actual de enfermedad por coronavirus 2019. *Anales de Pediatría*. 2020. 92(6), 374-375. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.013>
 63. Maqueda G. Dermatological manifestations of COVID-19 infection in paediatrics. *Rev Clin Med Fam*. 2020; 13(2):166-70.
 64. Labé P, Ly A, Sin C, Nasser M, Chapelon-Fromont E, Ben Saïd P, Mahé E. Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020; 34(10):1-12. DOI: 10.1111/jdv.16666
 65. Granados L. Manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos infectados por el coronavirus SARS-CoV-2. *Rev Cubana de Pediatría. Revista Cubana de Pediatría*. 2020; 92:1-13.

66. Gutierrez L, Aldama A, Rivelli V, Ximenes A, Nunes D. Lesiones en piel en pediatría en periodos de covid-19. reporte de un caso. *Pediatría (Asunción)*. 2020; 47(2):100-102. DOI: 10.31698/ped.47022020011
67. Klimach A, Evans J, Stevens J, Creasey N. Rash as a presenting complaint in a child with COVID-19. *Pediatric Dermatology*. 2020; 37(5):966-967. DOI: 10.1111/pde.14257
68. Promenzio L, Arcangeli F, Cortis E, Sama E, Longhini F. Erythema Pernio-like in four Adolescents in the era of the Coronavirus-2 Infection. *Rev Recent Clin Trials*. 2020. DOI: 10.2174/1574887115666201016153031.
69. Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Eur J Pediat Dermatol*. 2020; 30(2):71-74. DOI: 10.26326/2281-9649.30.orci
70. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021; 10(2):51-80. DOI:10.1089/wound.2020.1309