



**UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA CENTROAMERICANA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**Medicina y cirugía general**

**TESIS DE PREGRADO**

**Lesiones dermatológicas asociadas a COVID 19 en el adulto**

**Tesis presentada por:**

**Angélica Urquía**

**Ámbar Ventura**

**Como requisito parcial para optar por el título de:**

**Medicina y Cirugía**

**Asesores metodológicos:**

**Dra. Sara Rivera y Dr. Manuel Sierra**

**Asesor temático:**

**Dra. Clelian Espinal**

**Tegucigalpa MDC. Honduras**

**Junio 2021**

## Índice

I.	<i>Dedicatoria y agradecimiento</i> .....	3
II.	<i>Página sobre derechos del autor</i> .....	4
III.	<i>Página con autorización para uso del CRAI</i> .....	5
IV.	<i>Resumen</i> .....	6
V.	<i>Abstract</i> .....	7
VI.	<i>Glosario de términos dermatológicos</i> .....	8
VII.	<i>Introducción</i> .....	9
VIII.	<i>Objetivo general</i> .....	10
IX.	<i>Objetivos específicos</i> .....	10
X.	<i>Materiales y Métodos</i> .....	11
XI.	<i>Antecedentes del problema</i> .....	12
XII.	<i>Definición del problema</i> .....	13
XIII.	<i>Marco teórico</i> .....	14
	<i>i. Coronavirus</i> .....	14
	<i>ii. Epidemiología</i> .....	17
	<i>iii. Manifestaciones clínicas</i> .....	18
	<i>iv. Urticaria</i> .....	19
	<i>v. Lesiones maculopapulares</i> .....	21
	<i>vi. Lesiones Acro-isquémicas</i> .....	23
	<i>vii. Lesiones vesiculares</i> .....	25
	<i>viii. Lesiones livedoides o necróticas</i> .....	26
	<i>ix. Diagnóstico</i> .....	27
	<i>xi. Severidad</i> .....	29
XIV.	<i>Discusión</i> .....	30
XV.	<i>Conclusiones</i> .....	31
XVI.	<i>Recomendaciones</i> .....	31
XVII.	<i>Anexos</i> .....	32
XVIII.	<i>Bibliografía</i> .....	41

## **I. Dedicatoria y agradecimiento**

**A DIOS** por ser nuestro guía principal durante estos años, quien nos brindó salud y los recursos necesarios para poder culminar esta hermosa carrera y poder servir al prójimo.

**A NUESTROS PADRES** por ser los principales promotores de nuestros sueños, ejemplos de inspiración, esfuerzo y honor. Quienes con su sacrificio y amor incondicional nos acompañaron hasta el final. Por su confianza, acciones y palabras idóneas en momentos difíciles, sin cuyo apoyo no hubiera sido posible llegar a este momento. A nuestras madres, siendo nuestro mayor ejemplo de amor incondicional, y brindándole su amor y cuidado a nuestros hijos de la mejor manera para poder lograr nuestros sueños, que desde el primer día también fueron los suyos.

**A NUESTROS HIJOS** Por ser nuestra motivación principal para culminar esta meta. Quienes con su inocencia nos incentivaron a ser mejores día a día con su afecto y cariño que son los detonantes de nuestra felicidad y de nuestro esfuerzo para dar lo mejor de nosotras.

#### **IV. Resumen**

Antecedentes: el 20% de la población mundial afectada por COVID 19, ha desarrollado lesiones dermatológicas, siendo la urticaria la más frecuente. Objetivo: el propósito de esta revisión es analizar las literaturas que dan a conocer las lesiones dermatológicas causadas por el COVID 19. Metodología: se realizó una revisión bibliográfica de distintas fuentes científicas tales como pubmed, new england journal, elsevier entre otras de los años 2019-2021 que investigan todo tipo de lesiones dermatológicas asociadas al COVID 19 en edades adultas 21 años a 70 años en distintas partes del mundo. Resultados: en el coronavirus no solo hay afectación del tracto respiratorio, también hay diversas lesiones en la piel asociadas a esta enfermedad, entre ellas las más frecuentes son la urticaria, petequias, rash eritematoso. Conclusión: las lesiones dermatológicas no son específicas de esta enfermedad, sin embargo, las personas que se contaminan con este virus pueden presentar muchas manifestaciones dermatológicas las cuales han ido aumentando con el tiempo. Las lesiones dermatológicas en el COVID 19 son diversas por lo que se continúan estudiando más tipos de manifestaciones que se creen están asociadas a esta enfermedad. No todas las lesiones dermatológicas en el COVID 19 no están relacionados con la severidad de la enfermedad.

Palabras claves: *COVID 19, coronavirus, lesiones dermatológicas, petequias, rash eritematoso, urticaria.*

## **V. Abstract**

Out of the total cases from covid 19, 20% have developed dermatological injuries, urticaria being the most frequent. Objective: the purpose of this review is to analyze the literature that reveals the dermatological injuries caused by COVID 19. Methodology: a bibliographic review of different scientific sources, which investigate all types of dermatological injuries associated with COVID 19, was carried out. Results: The coronavirus affects, not only the respiratory tract, but also provokes various skin injuries. The most common dermatological injuries, related to COV-SARS 2, are 3: urticaria, petechiae, and erythematous rash. Conclusion: dermatological injuries are not directly related to these diseases, however people who tested positive have shown dermatological manifestations which have increase over time. Dermatological injuries in covid 19 are diverse, which is why more types of manifestations that are believed to be associated with this disease continue to be studied. Dermatological injuries in covid 19 are not related to the severity of the disease.

*Key Word: COVID 19, coronavirus, lesiones dermatológicas, petequias, rash eritematoso, urticaria*

## **VI. Glosario de términos dermatológicos**

*Coronavirus COVID 19:* es una enfermedad infecciosa causada por un coronavirus descubierto recientemente.<sup>1</sup>

*Lesiones dermatológicas:* cualquier anomalía que se produzca en la piel.<sup>2</sup>

*Petequias:* Manchas rojas, pequeñas como la punta de un alfiler, planas y redondas debajo de la piel causadas por una hemorragia.<sup>2</sup>

*Rash eritematoso:* erupciones cutáneas localizadas o generalizadas que pueden ser causados por virus, bacterias, medicamentos o estar asociados con enfermedades sistémicas.<sup>3</sup>

*Urticaria:* se caracteriza por la aparición de elementos cutáneos, sobre elevados, de aspecto eritematoso y es característico la presencia de prurito.<sup>4</sup>

## VII. Introducción

El año 2019 fue el inicio de una de las temporadas más devastadoras para el mundo, el inicio del COVID 19 nombre dado por el virus que produce la enfermedad, el SARS-COV-2, una enfermedad que inicia en la comunidad de Wuhan, Hubei, China donde fueron reportando casos de una extraña enfermedad que se manifestaba como una neumonía pero que era de etiología desconocida.

Siendo esta una enfermedad muy contagiosa, por lo que en menos de dos meses se reporta al mundo el primer caso de COVID 19 fuera de la provincia de Wuhan, teniendo estas personas como nexo epidemiológico haber estado en la comunidad de Wuhan por 3 días, <sup>5</sup> mostrándose estas personas con las mismas características clínicas que presentaban los ciudadanos de la provincia de Wuhan.

Tras el tiempo se fue viendo que esta enfermedad no solo tenía afectaciones pulmonares, sino que también podía tener afectaciones extrapulmonares como lo son las lesiones dermatológicas que esta enfermedad produce.<sup>5</sup> También se vio que afectaba más a los adultos que a los niños.<sup>6</sup> Lesiones dermatológicas no específicas de la enfermedad, como lo es la urticaria, lesiones maculopapulares, lesiones papulovesiculares, púrpuras, lívido reticulares, exantemas.<sup>7,8</sup>

Las más frecuentes presentadas en un 20% el rash eritematoso, petequias, urticaria y vesículas.<sup>51</sup> El tratamiento en estas lesiones se basa en esteroides tópicos y manejo sintomatológico, pero se ha observado que el uso de inmunomoduladores como lo son los corticoesteroides que de gran ayuda en estos pacientes.<sup>9</sup> por eso trataremos de contribuir estudiando distintos artículos y revistas sobre la patología dermatológica producida por COVID.

## **VIII. Objetivo general**

Contribuir a mejorar el conocimiento sobre la patología dermatológica asociada al Covid-19.

## **IX. Objetivos específicos**

- Describir el porcentaje de pacientes que presentan manifestaciones dermatológicas asociadas a COVID-19.
- Enumerar las lesiones dermatológicas más frecuentes.
- Observar si las lesiones dermatológicas se asocian a la severidad de la infección por COVID19.
- Exponer el manejo terapéutico de las lesiones dermatológicas asociadas a COVID-19.

## **X. Materiales y Métodos**

Este estudio es una revisión bibliográfica donde se hizo una búsqueda exhaustiva de revistas médicas y buscadores científicos en inglés y en español (pubmed, Medline, Elsevier entre otras) que han investigado sobre el tema de interés, Lesiones dermatológicas asociadas al COVID 19. Este fue una investigación que se llevó a cabo en el transcurso de nuestro servicio social (junio 21 de 2020- junio 21 2021).

La discusión entre autores se llevó a cabo vía telefónica, por estar viviendo en distintas partes del país y por la situación actual del mundo. No se buscó un comité ético que aprobara nuestro estudio porque no hubo participación de humanos ni animales en el estudio sino de los artículos de revistas médicas que ya estaban reportados y que ya eran de dominio público.

## **XI. Antecedentes del problema**

La Falta de identificación de las lesiones dermatológicas asociadas a COVID19, hace que estas sean Subdiagnosticadas, actualmente son pocos los estudios que hablan de las lesiones dermatológicas asociadas a COVID 19, considerando que los pacientes que presentan lesiones dermatológicas son paucisintomaticos y asintomáticos, suelen ser diagnosticadas como lesiones aisladas, y no se correlacionan con COVID19.

Dentro de las lesiones dermatológicas asociadas se encuentran: Rash Eritematoso, acroisquémicas, petequias, vesículas, lívedo reticularis, urticaria generalizada. Todas estas lesiones han sido observadas con mayor frecuencia en niños menores de 3 años, y adultos mayores de 50 años, lo que presenta un mayor reto en su diagnóstico

## **XII. Definición del problema**

La pandemia de COVID 19 ha implicado grandes retos en la medicina, al igual que en una de sus ramas, la dermatología. El COVID 19 fue inicialmente relacionado con afecciones pulmonar, al ser una patología con un agente causal nuevo, del cual se desconocía datos y presentación clínica, Fue en el transcurso de la pandemia que se descubrieron afectaciones extrapulmonares, dentro de estas las manifestaciones dermatológicas, las cuales actualmente se han asociado al 20% de los casos.

Múltiples lesiones dermatológicas se han asociado a covid19, las cuales no son específicas, y son más frecuentes en pacientes asintomáticos y paucisintomaticos, haciendo que su diagnóstico sea un reto.

### **XIII. Marco teórico**

#### *i. Coronavirus*

El 31 de diciembre del 2019 la OMS recibió la primera alerta de una serie de casos de pacientes con neumonía de origen desconocida, los cuales provenían de Wuhan, de los cuales se tenían pocos datos, sin embargo, El 8 de enero del 2020 se logra identificar por primera vez el agente causal, se trata de un virus de la familia de los coronavirus, similar al virus SARS y MERS, por lo cual es nombrado como SARS COV2019. <sup>10</sup>

El 11 de enero se reporta el primer fallecimiento por SARS COV2 en Wuhan. El 13 de enero se reporta el primer caso fuera de Wuhan, se trataba de una paciente en Tailandia con antecedente de haber estado en Wuhan, tres días después se reporta un nuevo caso en Japón, El 21 de enero se reporta el primer caso en Estados Unidos. <sup>11</sup>

Es por esto por lo que el 22 de enero china decide cerrar Wuhan para evitar la propagación del SARS COV2, y el 30 de enero la OMS declara emergencia de salud pública internacional, alertando a todos los demás países para aprovechar la ventana de oportunidades, para prepararse ante una pandemia, y estar alerta sobre posibles casos. <sup>4</sup>

El 11 de marzo se declara pandemia al brote de COVID-19, mientras el tiempo transcurre y los contagiados aumentan, se comienza a observar lesiones dermatológicas en varios de los pacientes que se encontraban ingresados en salas hospitalarias.<sup>5,12,13</sup> El primer caso reportado de lesiones dermatológicas reportado el 29 de abril del 2020, las cuales inicialmente se atribuyeron a otras causas siendo la lesión variceliforme y pseudoperniosis las dermatosis mas afectadas y que se relacionas mas a esta enfermedad, pero no las mas frecuentes. <sup>14</sup>

Recibe el nombre de coronavirus por la apariencia singular brindada por las proteínas que se encuentran en su cubierta. Las cuales dan apariencia de corona, su genoma contiene 29891 nucleótidos que codifican para 9860 aminoácidos.<sup>50</sup> La forma infectiva del COVID se compone de una membrana de glicoproteínas, en las cuales se encuentra empaquetado el material hereditario, compactado en forma de proteínas, dentro de las cuales destaca la proteína S, la cual es llamada de esta forma una espícula, una estructura en forma de aguja, que tiene un papel importante en la infección.<sup>15</sup>

Durante el inicio de la epidemia se pensó que las únicas manifestaciones de covid19 eran en el sistema respiratorio, pero al pasar del tiempo, y con el estudio de dicho virus, se ha confirmado que también afecta otros sistemas, como ser el sistema tegumentario, el cual puede pasar desapercibido por sus amplias manifestaciones relacionadas a otras enfermedades.<sup>16</sup>

Luego de largos estudios se descubre el mecanismo de infección, el cual consiste en la entrada a la célula a través de la unión de la proteína S que se encuentra en su superficie a la enzima convertidora de angiotensina 2 de las células del huésped, la angiotensina 2 forma parte de un grupo de enzimas que interviene en la regulación de procesos inflamatorios, y regulación de la presión sanguínea, su función específica es la modulación de la angiotensina 2 para evitar efectos dañinos.<sup>17</sup>

La activación de la proteína S esta mediada por la proteasa celular TMPRSS2, (transmembrana proteasa, serine 2) esta corta la proteína S, provocando así la activación de las proteínas de la envoltura favoreciendo de esta forma la fusión de la membrana celular, lo que forma pequeñas bolsas celulares conocidas como endosomas.<sup>18</sup>

En estas endosomas se liberan captasinas y proteasas que son otras proteínas que interactúan nuevamente con la proteína S modificándola y de esta forma

favoreciendo la liberación de ARN viral al citoplasma, al ser liberado el ARN se traduce a poliproteínas las cuales serán procesadas como proteínas funcionales responsables de la replicación y transcripción del virus, una parte de el ARN se traduce a proteínas estructurales del virus.

Por otra parte, de estos pasan a ser ARNs genómicos que serán empaquetados en los nuevos viriones que se están formando, estos viriones serán liberados al exterior de la célula para poder infectar otras células.<sup>19</sup> La diana principal es el aparato respiratorio, específicamente el alveolo ya que es donde se produce la unión de los receptores ACE2 a los neumocitos. Como defensa las células epiteliales alveolares y los macrófagos liberan citosinas proinflamatorias.<sup>20</sup>

Estas traen neutrófilos y macrófagos que en un ambiente ideal formarían parte de la defensa del organismo, pero la respuesta desregulada con una liberación exagerada de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IFN- $\gamma$ , apoptosis de células epiteliales y endoteliales, y aumento de la permeabilidad vascular es lo que da paso a la formación de un SARS.<sup>21</sup>

En el SARS se han observado obliteración de alveolos, formación de membranas hialinas, hiperplasia de neumocitos tipo II, a esta inflamación exagerada se le ha dado el nombre de tormenta de citosinas, en esta se observa linfopenia y aumento de los parámetros inflamatorios como ser ferritina, IL6, y procalcitonina.

Se ha observado un marcado daño tisular en muestras pulmonares como en muestras cutáneas, la forma grave de COVID19 sugiere un daño microvascular oclusivo, que es mediado por la activación del complemento, tanto de la vía alternativa como de la vía asociada a lecitina, esta se ha visto asociada a depósitos extensos del complejo de ataque a membrana C5b-9, C4d y mannose-binding lectine-associated serine protease 2 (MASP2).<sup>22</sup>

## *ii. Epidemiología*

Se calcula que aproximadamente un 20% de los pacientes tendrán manifestaciones cutáneas, las cuales varían entre, Rash Eritematoso, acra isquemia, petequias, vesículas, lívedo reticularis, urticaria generalizada<sup>1</sup>. Es por esto por lo que los dermatólogos alrededor del mundo se ven en la necesidad de clasificar cada una de estas enfermedades.

El primer reporte de lesiones dermatológicas por COVID se dio en una literatura publicada en febrero de 2020, donde es una cohorte de 1.099 pacientes con infección por sars-cov 2, por los cuales 2 pacientes presentaron lesiones en la piel, donde no identificaron las lesiones que ellos tenían por lo que en este estudio paso desapercibido este hallazgo.<sup>23</sup>

Luego la siguiente gran descripción se dio en Italia donde se estudiaron 88 casos de pacientes con covid-19, de los cuales 18 tuvieron diversas lesiones dermatológicas (20.4%) de los cuales 8 de ellos fue intrahospitalario y 10 de ellos en sus hogares, 14 de ellos manifestaron exantema eritematoso, 3 pacientes urticaria generalizada y 1 paciente erupción variceliforme.<sup>16</sup>

Al inicio de la pandemia la relación de las lesiones dermatológicas a COVID19 era difícil por la falta de dermatólogos en el manejo clínico, la incidencia real de lesiones dermatológicas asociadas a covid19 es desconocida, considerando que esta también está presente en pacientes asintomáticos y pacientes paucisintomaticos, los cuales no siempre acuden a servicios médicos y en la mayoría de los casos, son tratados de forma ambulatoria, e incluso por llamadas telefónicas. Las lesiones urticariales presenta 19% dentro de las manifestaciones cutáneas que el COVID 19 presenta, la cual esta desaparece de 5-7 días.<sup>3</sup>

iii. Manifestaciones clínicas

Se han descrito 5 grandes grupos dentro de las lesiones dermatológicas que puede causar el COVID 19:<sup>3,24</sup>

1. Urticarial
2. Maculopapular: tipo pitiriasis rosada, SDRIFE
3. Lesiones livedoides
4. Acrales o acroisquemicas : perniosisiformes y eritema multiforme
5. Vesiculares o variceliformes: de contenido hemorrágico, dispersas, pústulas o vesículas.

Cuadro No. I  
Clasificación y descripción de las lesiones dermatológicas asociadas a COVID 19<sup>3,25,26</sup>

	Lesiones acroisquemicas	Lesiones vesiculares	Erupcion urticarial	Exantema maculopapular	Lesiones livedoides
Frecuencia	19%	9%	19%	47%	6%
Localizacion	Asimetrica, pies y manos.	Troncos y extremidades, respeta mucosas y cara.	Predomina en tronco y en region proximal de extremidades.	Tronco, region proximal a las enfermedades, no afecta mucosas.	Predominio acral, regiones con mayor presion hidrostatica o declive.
Sintomas	asintomatico	Prurito leve, dolor o quemazon	Prurito constante, de intensidad variable.	Prurito leve a moderado.	Dolor, quemazon.
Caracteristicas	Maculas, papulas, placas, nodulos, eritematosos, purpuricos.	Vesiculas pequeñas, monomorfas.	Papulas y placas eritematosas y edematosas.	Maculas y papulas eritematosas a menudo confluentes.	Lesiones isquemicas o necroticas, a menudo difusas.
Variantes	1. Lesiones perniosisiformes.	1. Lesiones dispersas. 2. De contenido	1. Papulas y placas eritematosas y	1. Maculas y papulas eritematosas	1. Lesiones isquemicas o

	2. Tipo eritema multiforme.	hemorrágico. 3. De contenido pustuloso	edematosas.	2. SDRIFE	necroticas. 2. Livedo reticular 3. Púrpura retiforme 4. Ampollas hemorrágicas.
--	-----------------------------	---	-------------	-----------	---

#### *iv. Urticaria*

Se define urticaria como una erupción cutánea que se caracteriza por la presencia de eritema, inflamación y pápulas de tamaños variables, las cuales se encuentran sobre una piel de aspecto normal.<sup>4</sup> La urticaria ha sido relacionada con diferentes virus, los cuales varían según la edad de cada paciente, los cuales van desde el herpes virus y el parvovirus.<sup>4</sup>

En múltiples estudios dermatológicos se ha observado la presencia de urticaria en pacientes covid19 positivos es por esto por lo que toda urticaria debe ser estudiado por ser sugestiva de COVID 19.<sup>27,28</sup> Es frecuente que estas se presenten en el tronco, cara y manos respetando palmas y plantas. **(ANEXO 1,2 y 3)** Suelen desaparecer en 7 días y aparecer del día 5 al día 12 de la enfermedad, generalmente acompañado de prurito intenso.<sup>29</sup>

La urticaria generalizada ha sido una manifestación muy marcada en los pacientes que padecen del COVID-19, siendo estas lesiones notorias en el tronco o dispersas por todo el cuerpo, solo algunos casos se observan estas lesiones en las manos. Que después de varios días desaparecían.<sup>4</sup>

En un caso de un joven de 26 años que padecía de la enfermedad de Crohn, siendo tratado con medicamentos para su enfermedad de base, comienza con historia de tos, fiebre, anosmia por 13 días, al día 14 el paciente comienza con erupción facial que posteriormente se generaliza por lo que consulta por telemedicina.<sup>30</sup>

En conclusión, en esta presentación de caso clínico se dio que la posibilidad de variantes de la urticaria mostrada en este caso se diera por su tratamiento de su enfermedad base, vieron que al retirar el medicamento por cierto tiempo mejoraba las lesiones dermatológicas que este presentó por COVID 19 siendo estas intensificadas por el tratamiento base que el tomaba.<sup>30</sup>

La aparición de la urticaria en pacientes con COVID no siempre suele ser como las otras viremias que afectan el sistema respiratorio, donde en estas enfermedades inician después de la fiebre, en el caso del COVID 19 se han visto casos donde la urticaria suele iniciar 48 horas antes que el paciente presente fiebre. En un estudio que se realizó donde la clínica de un paciente inicia con odinofagia, dolor muscular y con lesiones eritematosas en manos, cara y tronco acompañado de prurito que posterior a eso comienza 48 horas después con fiebre 39.2 C y donde laboratorialmente se encuentra con linfopenia y con PCR positivo para COVID 19.<sup>31</sup>

El 5 de marzo del 2020, en Tailandia, se hizo el estudio con 48 personas por presentar rash con petequias. En esta zona el dengue suele ser común, pero por el nexo epidemiológico, y la sintomatología de los pacientes se ha hecho diagnóstico diferencial del COVID 19 con el dengue ya que ambas presentan rash con petequias al igual que trombocitopenia. A diferencia que en el COVID19 posteriormente se desarrollan síntomas respiratorios.<sup>32</sup>

La urticaria tiene una duración de aproximadamente de 4 días luego desaparecen las lesiones. No hay informes de urticaria de larga duración.<sup>33</sup> siendo la lesión patognomónica, lesiones acrales similares a sabañones.

#### *v. Lesiones maculopapulares*

En cuanto a las lesiones maculopapular son lesiones que pueden darse por infecciones virales, bacterias y por consumo de drogas. Esta es relacionada a virus o bacterias cuando se acompaña de otra sintomatología como lo es la fiebre, cefalea, dolor muscular y dificultad respiratoria. <sup>7</sup> Según carrascosa las lesiones maculares pueden darse en un 47% de los casos, siendo así las lesiones dermatológicas mayormente asociadas a covid19.<sup>26</sup>

Se presenta de forma más frecuente en el tronco sobre todo en la región proximal de las extremidades sin afectación de la mucosa, con evolución craneocaudal y son acompañadas por prurito.<sup>26</sup> Se han descrito dos tipos los cuales son: pitiriasis rosada y Exantema intertriginoso relacionado a las drogas usadas para tratar el covid19. Es más frecuente en adultos sobre todo en la 4 y 6 década de la vida, se presenta acompañado de los síntomas respiratorios, con una duración aproximada de 8 días, y el 10% de los pacientes que presentan estas lesiones dermatológicas fallecen.<sup>1</sup> **(ANEXO 8 y9)**

En ocasiones estos exantemas pueden asociarse con un componente petequial, o macular, o con áreas extensas de carácter purpúrico, su distribución es perifolicular, y con grados variables de descamación, por lo cual son asociados a pitiriasis rosada. **(ANEXO 19,20,21)**

Ehsani publicó el 2 de mayo de 2020 un caso de pitiriasis relacionado a COVID19 donde el paciente no presentó síntomas respiratorios, con síntomas vagos como fatiga, fiebre y manifestaciones gastrointestinales, 3 días después inicia con lesiones eritematosas y escamosas, las cuales se acompañaron de prurito, al interrogatorio se descubrió vínculo epidemiológico con pacientes positivos por

covid19, se decide realizar un TC de tórax y se encuentra imagen en video despulido sugestivo a covid19. <sup>34</sup>

También se han observado pápulas infiltradas, pseudovesículas, y algunas similares al eritema multiforme, estas son las que más se acompañan de prurito, es importante mencionar que estas lesiones respetan la región palmo plantar. Giovanni Paolino describe en 2020 el caso de una mujer de 37 años, la cual, en su 7 día posparto, inicia con fiebre, tos seca, mialgias y artralgias. **(ANEXO 26)**

Sin antecedentes personales patológicos de importancia, a la cual se le realiza diagnóstico de Covid19 por hisopado, a los 3 días de haber iniciado los síntomas respiratorios, la paciente inicia con un rash craneocaudal, caracterizado por lesiones maculopapulares extensas, las cuales mejoraron a los 8 días, con evidente mejoría de los otros síntomas. <sup>35</sup> **(ANEXO 12 y 13)**

Mahe también describe el caso de una paciente de 64 años de edad, que inicia con fiebre y astenia, por lo cual inicia automedicación con paracetamol, cuatro días después inicia con exantema eritematoso en ambas fosas ante cubitales, las cuales se extendieron al tronco y pliegues axilares, la paciente inicia con tos y por contexto de la pandemia se decide realizar TC de tórax donde se encuentra infiltrados intersticiales bilaterales, por lo cual se realiza RT-PCR dando diagnóstico de covid19, el exantema desapareció 5 días después del inicio de los síntomas, sin embargo la fiebre continuo por lo cual la paciente continuo con la ingesta de paracetamol. <sup>36</sup>

Por lo cual el autor lo relaciona con una reminiscencia del exantema intertriginoso y flexura simétrica relacionado con el fármaco, sin embargo, el exantema desapareció a pesar de que la ingesta del fármaco continuaba, por lo cual se relaciona con el virus como ha sido relacionado en múltiples ocasiones con el parvovirus. <sup>36</sup> Desde el punto de vista histológico se ha observado un infiltrado perivascular con discreta exocitosis de linfocitos y una dilatación marcada de la

dermis superficial y media, además de una vasculitis linfocitaria,<sup>26</sup> **(ANEXO 16,17)**

*vi. Lesiones Acro-isquémicas*

Según carrascosa las lesiones perniformes se presentan en el 19% de los casos y son más frecuentes en manos y pies, y se pueden presentar en dos formas en lesiones perniformes y en patrón tipo eritema multiforme. Las lesiones perniformes en contexto al covid19 fueron descritas por primera vez por Galván, las cuales agrupa con lesiones acrales, eritematosas, edematosas, con formación de vesículas y pústulas, mencionando que eran las más características asociadas a Covid19 al momento de su estudio.

Al inicio de la pandemia el acceso a los pacientes y el estudio de dichas lesiones fue por circuitos académicos, de modo informal, es decir por redes sociales, por consultas vía mensajes de texto, por fotografías, debido al difícil acceso a los pacientes.<sup>3</sup> el primer caso publicado se trataba de un adolescente de 13 años, que presento lesiones purpúricas en los pies, los cuales fueron precedidos por sintomatología sistémica, esto en el contexto de una familia con síntomas sugestivos de Covid19 en Italia. **(ANEXO 22,23)**

Sin embargo, no se realizaron estudios microbiológicos específicos para el caso, a la vez los autores refieren una epidemia de lesiones dermatológicas similares en niños con sospecha de Covid19 en Italia, en el estudio de Galván las lesiones perniformes fueron las segundas manifestaciones cutáneas en frecuencia, las cuales eran habitualmente tardías, y se presentaban aproximadamente a los 12 días de la enfermedad, en pacientes paucisintomaticos, las cuales se acompañaban de dolor o prurito.<sup>3,37</sup>

Estas se presentan como maculas, pápulas o placas, a menudo milimétricas, habitualmente con una clara delimitación de la zona metatarso falángica, aunque pueden abarcar todo el dedo, es habitual que solamente afecten uno de los dedos

mientras los otros se encuentren sin rastro alguno de ellas, se pueden acompañar de lesiones en la región palmar o plantar, y se encuentran con mayor frecuencia en los pies, inicialmente son purpúricas o azuladas, y de corta evolución, y pueden ser asociadas a vasculitis. <sup>3</sup> **(ANEXO 10 y 11)**

Las lesiones son bastante uniformes, maculas eritematosas violáceas a veces de aspecto necrótico incluso pueden llegar a tener lesiones ampollas, estas mas frecuentes en pies, pulpejos de los dedos de las manos y estas casi siempre se acompañan de prurito.<sup>63</sup> En el estudio histológico se describe como infiltrado linfocitario en la dermis superficial y profunda, de predominio perivascular, acompañado de edema y activación endotelial. <sup>3</sup> **(ANEXO 24, 25)**

En cuanto a las erupciones purpúricas, es relacionada a invasión vascular o a coagulación intravascular diseminada (CID). Esta lesión si se relaciona con la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. Algunos virus como cocsacki, Epstein Barr y citomegalovirus. ubicando las lesiones en áreas de flexión apareciendo en el 3 día con el tratamiento de hidrocloquina. histopatológicamente, se observan acumulación de células cd4 y c5b. Por lo cual en el COVID-19 la activación del complemento contribuye a la patogénesis de la enfermedad.<sup>26</sup>

Se ha observado un marcado daño tisular en muestras pulmonares como en muestras cutáneas, la forma grave de COVID19 sugiere un daño microvascular oclusivo, que es mediado por la activación del complemento, tanto de la vía alternativa como de la vía asociada a lectina, esta se ha visto asociada a depósitos extensos del complejo de ataque a membrana C5b-9, C4d y mannose-binding lectine-associated serine protease 2 (MASP2).<sup>26</sup> los infectados de mayor gravedad.

El patrón de lesión cutánea más frecuentemente observado fue purpura retiforme, y presentan diversos niveles de descamación similar a la pitiriasis rosada.<sup>33</sup>

#### *vii. Lesiones vesiculares*

Las manifestaciones vesiculares también llamadas varicela like, presentes en un 9% de los pacientes, suelen aparecer antes o con los síntomas respiratorios, se presenta con vesículas pequeñas las cuales presentan una forma muy simétrica<sup>38</sup>. Estas lesiones se localizan en tronco y extremidades, respetando cara y mucosa. Con una duración de aproximadamente 10 días.<sup>39</sup> **(ANEXOS 4 y 5)**

En algunos de los casos puede presentar contenido hemorrágico, y pueden ser grandes y difusas, y de forma inusual se acompañan de prurito también se ha descrito en menor frecuencia sensación de quemazón y dolor, pudiendo estar presentes antes de otros síntomas, lo que hace que sea útil como sospecha de covid19 en pacientes asintomáticos o paucisintomáticos.<sup>40</sup>

En los casos en que se obtuvo una biopsia, 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.<sup>41</sup> Según un estudio realizado en Italia, donde incluía 22 pacientes la mayoría de ellos varones, con una media de edad 60 años, realizado en 8 centros, donde se confirmaba por PCR rt por aspirado nasofaríngeo, la infección por Covid19, donde se constataba que los pacientes no habían recibido medicación previa.

En la actualidad no hay estudios que nos indiquen biopsias de estas lesiones donde se observen sars cov 2. Se observo en estos pacientes las manifestaciones variceliformes, con un tiempo del desarrollo cutáneo de

aproximadamente 3 días variando entre el día 2 al 12, se reportó que la mayoría presento un cuadro clínico con manifestaciones generales y respiratorias. <sup>41</sup>

La lesión dermatológica se describe como vesículas pequeñas, dispersas y monomorfas. Donde tienen una duración de aproximadamente 10 días. este tipo de lesiones se presenta más en personas de mediana de la 4ta a 5ta década de la vida, y es una manifestación temprana de la enfermedad. **(ANEXO 28)**

#### *viii. Lesiones livedoides o necróticas*

Estas lesiones son infrecuentes, 6% de las lesiones dermatológicas presentadas por el COVID 19.<sup>3</sup> según estudios esta lesión se da por pequeños vasos sanguíneos que son ocluidos, la fisiopatogénesis se desconoce aún, pero se relaciona con eventos neurogénicos, trombóticos o inmunes y compromiso multiorganico.<sup>29</sup> esta lesión se asocia con la gravedad de la enfermedad. <sup>42</sup>  
**(ANEXO 27)**

La biopsia que se realiza en los pacientes que tienen lesiones livedoides, revela vasculopatía pauciinflamatoria oclusiva de los pequeños vasos cutáneos que se caracteriza por el deposito de complemento y fibrinógeno en las paredes vaculares por ende una vasculopatía trombótica. La lesión oclusiva microvascular podría constituir un mecanismo patológico del COVID 19, siendo este un denominador común en todas las manifestaciones cutáneas por esta enfermedad.<sup>43</sup> **(ANEXOS 6 y 7)**

Esta lesión puede desarrollarse secundario a la producción de IL6 que esta puede estar involucrada en la patogenia de la trombosis vascular a través de sus efectos sobre la agregación y activación plaquetaria o sobre regulación de la angiotensina. Se ha visto que posterior a la replicación del virus causa daño celular con la liberación de citosinas proinflamatorias y así activación de la cascada del complemento lo que permite el reclutamiento de leucocitos, interleucinas e especial la IL6 y el FNT.<sup>44</sup>

Por lo que lleva a la activación de los macrófagos y por ende síndrome de activación macofágica con expresión no controlada de las citoquinas y liberación del factor activador de plasminógeno siendo este un mecanismo para la elevación del dímero d y estas manifestaciones en la piel. Esta lesión puede conducir a necrosis de la epidermis. Esta lesión es mas frecuente en personas ancianas.<sup>44</sup>

*ix. Diagnóstico*

El diagnóstico principalmente es clínico, dado el contexto epidemiológico del paciente. En base a lo observado hasta el momento en la literatura, todas estas manifestaciones cutáneas, pueden ser similares a las pacientes producidas por otros virus comunes, por lo cual se ha planteado la posibilidad que estas lesiones sean manifestaciones tardías de fenómenos inflamatorios, en la fase de respuesta inmune temprana a la enfermedad.<sup>40</sup>

En un estudio se realizaron biopsias de las lesiones dermatológicas donde se observaban infiltrados de linfocitos y eosinófilos. Considerando que las manifestaciones cutáneas son un síntoma más de covid19 y la prueba principal para el diagnóstico de esta infección se realiza a través de RT-PCR, se considera que todas las lesiones deben ser diagnosticadas a través de esta misma prueba, sin embargo, no siempre se encuentra el livedo necrótico responde al uso de anticoagulación oral y medidas de soporte, mientras que con las lesiones vesiculares se debe tener una conducta expectante.<sup>26</sup>

Cuadro No.2 Lesión patognomónica de cada lesión dermatológica asociada a COVID 19. <sup>42,45,46</sup>

lesión dermatológica	lesión patognomónica
lesión urticaria	petequias, eritema
lesión maculopapular	macula, pápula, descamación
lesión vesicular	pequeñas vesículas
lesiones acroisquémicas	maculas, pápulas o placas, sabañones

lesiones livedoides o necróticas	piel marmórea
----------------------------------	---------------

*x. Tratamiento*

El tratamiento de las lesiones dermatológicas en COVID es sintomático, se pueden utilizar antihistamínicos orales y corticoides orales y tópicos.<sup>54</sup> todavía el tratamiento con agentes biológicos como inmunosupresores tradicionales, metrotexate y ciclosporina sigue en etapas de investigación, ya que esto aumentan el riesgo de infección por coronavirus.<sup>13</sup>

la urticaria en 169 estudios se vio que la mayoría de los pacientes los síntomas desaparecieron después del tratamiento con antihistamínicos o esteroides no hubo casos donde hubo insensibilidad al tratamiento.<sup>47</sup> Siendo los antihistamínicos el tratamiento de elección.<sup>48</sup> algunos ejemplos de antihistamínicos utilizadas en urticaria por COVID son: loratadina, cetirizina, desloratadina.<sup>49</sup>

En lesiones acroisquémicas se ha observado que responden al uso de corticoides tópicos los cuales puede ser combinado con antibióticos tópicos. En cuanto a la varicela like tiene una conducta expectante. En la urticaria antihistamínicos orales el exantema maculopapular corticoides tópicos, antihistamínicos orales y corticoides orales. Lesiones livedoides medidas de soporte y medidas de coagulación.<sup>49,50</sup>

Cuadro No. 3 tratamiento para las lesiones dermatológicas asociadas a COVID 19<sup>50</sup>

Lesión dermatológica	Tratamiento
Urticaria	Antihistamínicos orales y esteroides
Lesiones Maculopapulares	Corticoides tópicos, orales y antihistamínicos orales
Lesiones Vesiculares	Conducta expectante
Lesiones Livedoides	Medidas de soporte y de coagulación

Lesión Acroisquémicas	Corticoides tópicos, antibióticos tópicos
-----------------------	---

*xi. Severidad*

Las lesiones dermatológicas en un paciente no están relacionadas con la severidad de la enfermedad. Por lo general ocurre en estadios pródromo de la enfermedad, aunque como bien sabemos que estas lesiones dermatológicas no son algo específico de la enfermedad, ya que puede aparecer ante cualquier virosis. Pero en el periodo de pandemia, todo paciente que llegaba por urticaria era estudiado por covid-19.<sup>7</sup>

#### **XIV. Discusión**

Al inicio de la pandemia las manifestaciones cutáneas no fueron relacionadas a COVID19, en china, se comenzaron a observar algunos pacientes que presentaban clínica de COVID19 y manifestaciones cutáneas por lo cual se comenzó a relacionar con COVID19, esto se debe a la falta de dermatólogos en la atención de dichos pacientes, el 28 de febrero de el 2020 se relaciona por primera vez las lesiones dermatológicas con COVID 19, refiriéndose a ellas como una manifestación que se presenta en el 0.2% de los pacientes.<sup>23</sup>

Recalcati es el primer dermatólogo en publicar un artículo donde estudia la relación de las manifestaciones cutáneas con el COVID19, el cual realizó estudiando a un grupo de 148 pacientes positivos por COVID19 en Lombardy, Italia, aun en este momento no existían respaldo con imágenes por la dificultad de introducir cámaras y teléfonos al lugar donde se encontraban los pacientes por el alto contagio, y la falta de conocimiento de la enfermedad.<sup>51</sup>

En este estudio las lesiones que se asociaron a COVID19 fueron Rash eritematoso, urticaria, Varicela Like, en estas se observó que se localizaban más en el tronco, se acompañaban de prurito, y no se hacía correlación con la gravedad de la enfermedad.<sup>51</sup>

La incidencia real de las manifestaciones cutáneas en covid19 es desconocida, ya que la mayoría de las consultas se realizan de forma virtual y no siempre se evalúa el sistema tegumentario como parte de la revisión a un paciente con COVID19 además es importante mencionar que la mayoría de las lesiones dermatológicas se da en los pacientes paucisintomáticos o asintomáticos.<sup>52</sup>

Galván realiza una recopilación de lesiones dermatológicas de COVID19 y decide agruparlas en 5 patrones diferentes, los cuales son: erupciones vesiculares, urticaria, lesiones maculopapulares, lesiones acrales, y erupciones vesiculares,

es después de esto que se comienzan a asociar las lesiones livedoides como las acrales, con la gravedad de la enfermedad.<sup>3</sup>

## **XV. Conclusiones**

- 20% de los pacientes con COVID19 presentaran lesiones dermatológicas.
- Las 5 lesiones dermatológicas asociadas a COVID 19 son las lesiones urticariales, las lesiones vesiculares, lesiones livedoides o necróticas, lesiones maculopapulares y las lesiones acro-isquémicas.
- Las lesiones dermatológicas en COVID 19 no están relacionadas con la severidad de la enfermedad.
- El tratamiento se ha propuesto el uso de antihistamínicos y corticoides tópicos, así como medidas de anticoagulación, esto dependerá de la lesión.

## **XVI. Recomendaciones**

- Se recomienda crear un equipo multidisciplinario de Médicos, en el cual se incluya Dermatólogos, para el diagnóstico correcto y oportuno de lesiones dermatológicas asociadas a COVID19, y de la misma forma puedan ser más estudiadas, y relacionar cada una de estas lesiones para diagnósticos tempranos en pacientes asintomáticos y paucisintomaticos.
- Se recomienda capacitar al personal de primera línea, para poder identificar cada una de las lesiones, y relacionarlas con covid19 de forma oportuna, para dar un diagnóstico temprano y adecuado.
- Se recomienda capacitar al personal de salud sobre el tratamiento de cada una de las lesiones dermatológicas asociadas a covid19, especificando la

diferencia entre cada uno de ellos y la importancia de un tratamiento temprano.

- Se recomienda socializar con la población las lesiones dermatológicas asociadas a COVID19 para que al observarlas puedan acudir a los centros de apoyo y ser diagnosticados de forma oportuna.
- Se recomienda tomar las lesiones dermatológicas tipo perniosis y acra isquemia como signo de gravedad de covid19 por estar asociadas a la alteración de la síntesis de la proteína S.
- Se recomienda realizar más estudios de lesiones dermatológicas en covid19 en el cual se incluya una diferencia de cepas, y observar si alguna de estas, presenta más lesiones dermatológicas, o lesiones en piel específicas, y analizar si estas se relacionan con la gravedad de la enfermedad.

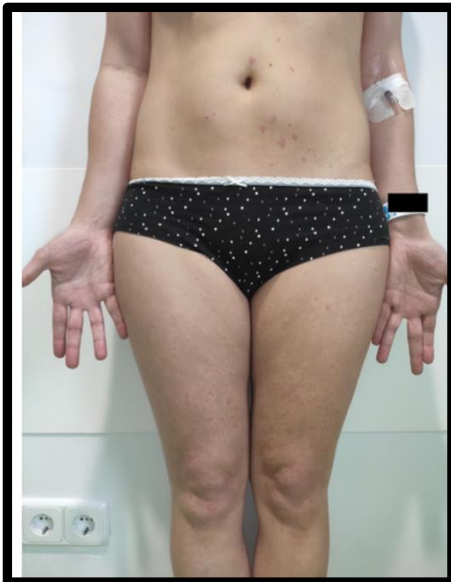
## **XVII. Anexos**

anexo No.1



Urticaria (placas eritematosas)<sup>52</sup>

anexo No. 2 y 3



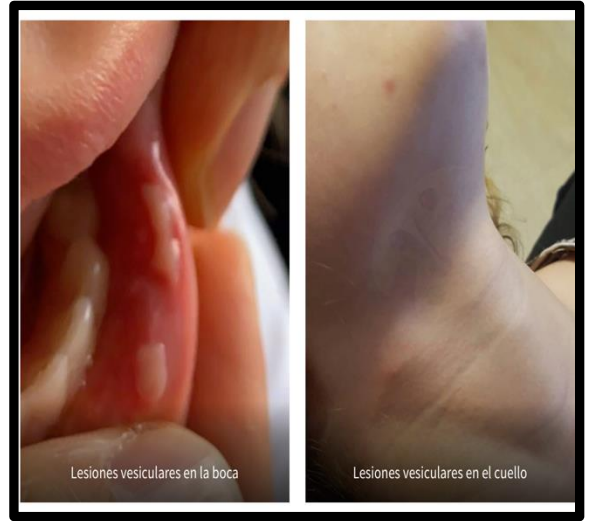
Urticaria (placas eritematosas)<sup>52</sup>  
anexo No. 4 y 5



Urticaria (placas eritematosas)<sup>53</sup>



Lesiones vesiculares<sup>53</sup>



Lesiones vesiculares<sup>54</sup>

anexo No. 6 y 7



Livedoides de aspecto purpúrico  
Lesiones livedoides<sup>54</sup>



Lesiones livedoides<sup>26</sup>

anexo No.8 y 9



Lesiones Perniosiforme<sup>26</sup>



Papulovesículas monomorfas<sup>26</sup>

anexo No.10 y 11



Rash purpúrico y lesiones livedoides<sup>43</sup>

Anexo No. 12 y 13



Exantema maculopapular, en una paciente con neumonia bilateral por COVID19 relacionado a farmacos SDRIFE. <sup>26</sup>



Lesiones papulares aisladas con zona roja central rodeada de halo, lesión característica de eritema multiforme <sup>55</sup>

anexo No. 14 y 15



Eritema multiforme <sup>26</sup>

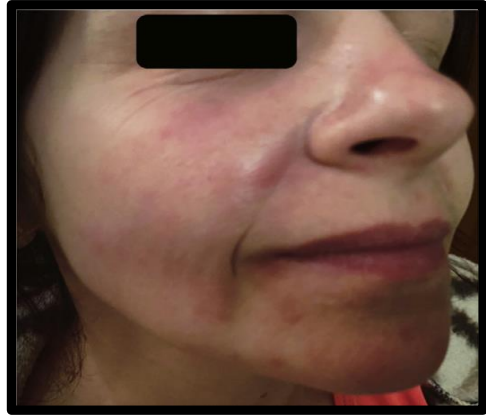


SDRIFE <sup>26</sup>

anexo No. 16 y 17



Exantema papulo vesicular<sup>41</sup>



Eritema y papulas faciales<sup>56</sup>

anexo No. 18 y 19



Erupcion maculopapular<sup>36</sup>

anexo No. 20 y 21



Puerpera de 13 días, con covid 19 presentando lesión maculopapular<sup>57</sup>

Anexo No.. 22 y 23

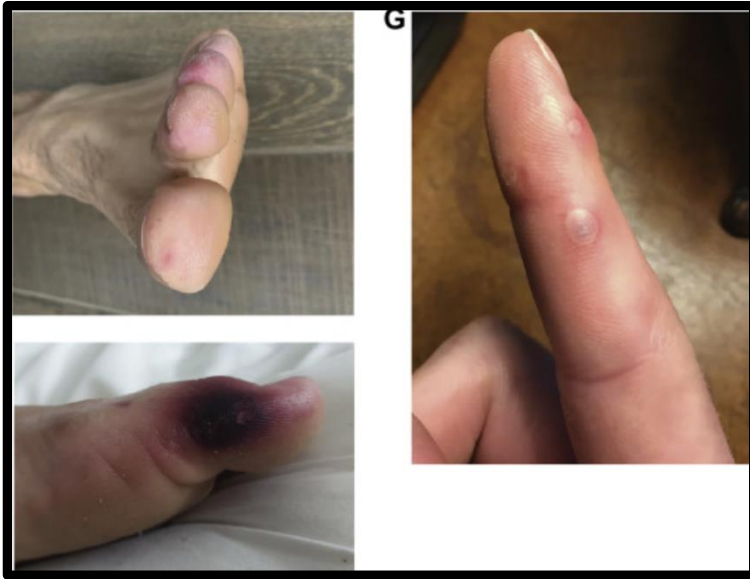


Lesion tipo perniosis <sup>41</sup>



Lesion tipo acral<sup>41</sup>

anexo No. 24 y 25

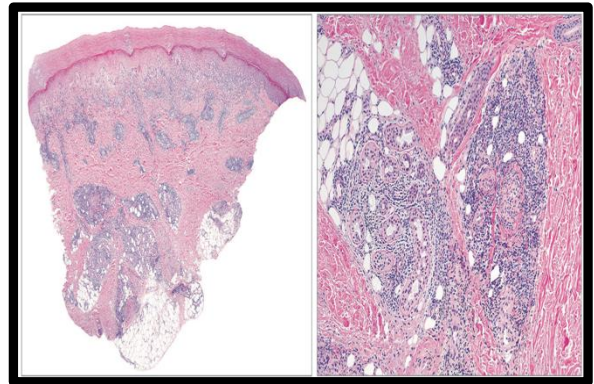


Lesion tipo perniosis<sup>58</sup>

anexo No. 26 y 27



Eritema papuloescamoso<sup>53</sup>



Depositos de fibrina en vasos sanguíneos (vasculitis)<sup>59</sup>

anexo No. 28



Erupcion pseudovesicular <sup>60</sup>

## XVIII. Bibliografía

1. Wollina U. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review [Internet]. *Dermatologic Therapy*. 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13549>
2. Elsevier 2018. Lesiones cutáneas primarias y secundarias. [en línea: 20 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/lesiones-cutaneas-primarias-y-secundarias>
3. Galván. C, Català. A, Carretero. H, Rodríguez. P, Fernández-Nieto. D, Rodríguez.A, et al.(2020). Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*, 183(1), 71. [cited 22 April 2021]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348545/>
4. Rothann H. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak [Internet]. ELSEVIER. 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841120300469?via%3Dihub>
5. OMS 2021. Nuevo Coronavirus 2019-nCoV. Organización mundial de la salud [en línea: 20 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
6. Freedman S. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. Who.int. 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
7. O. faruk, O. atasoy. 2020. Cutaneous manifestations of covid 19. National center of biotechnology information advances science. [Visto en línea 22 de febrero 2021]. Disponible en: <https://scihub.mkssa.top/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458546/>
8. P. suarez, M. menchon, C. marco.2020. Hallazgos cutáneos en la pandemia de covid 19 en la región de Murcia. Elsevier. [Visto en línea: 3 de abril de 2021]. disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-hallazgos-cutaneos-pandemia-covid-19-region-S0025775320302645>
9. K. frew, J. Hsiao, V. shi. 2020. Covid 19 and immunomodulator-immunosuppresant use in dermatology. [visto en línea: 3 de abril 2021] disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352127/>
10. H. Harapan, N. ioth, A. yukifa, w. winardi, s. keam. 2020. Coronavirus disease 2019 (covid-19). Elsevier public health emergency collection. [ visto en línea: 2 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142680/>

11. OPS. 2020. Enfermedad por el coronavirus (covid 19). Organización panamericana de la salud. [visto en línea: 5 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
12. Wollina U. Challenges of COVID-19 pandemic for dermatology [Internet]. *Dermatologic Therapy*. 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13430>
13. Zheng Y, Lai W. Dermatology staff participate in fight against Covid-19 in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (5): e210-e211. doi: 10.1111/jdv.16390. [cited 13 May 2021]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16390>
14. Cano Aguilar L. manifestaciones cutaneas primarias por el virus del síndrome respiratorio agudo coronavirus 2 [Internet]. *Medigraphic.com*. 2021 [cited 22 April 2021]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2020/dcm202m.pdf>
15. Goren A. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain – A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity [Internet]. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.13443>
16. Gonzalez, correa, peñaranda. 2020. Manifestaciones cutáneas en pacientes con covid 19. Visto en: <https://www.actasdermo.org/es-manifestaciones-cutaneas-pacientes-con-covid-19-articulo-S0001731020305160>
17. Drago, F. and Ciccarese, G., 2021. SARS-CoV-2 infection: the same virus can cause different cutaneous manifestations. [online] national library of medicine. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32533844/>
18. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn S, Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Internet]. *Ncbi.nlm.nih.gov*. 2021 [cited 22 April 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
19. Hulswit R. Chapter Two - Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes [Internet]. *ELSEVIER*. 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352716300434?via%3Dihub>
20. Ouassou, L. kharchoufa, M. bouhrim, N, daoudi, H. imtara. 2020. The pathogenesis of coronavirus disease 2019 (covid-19): evaluation and prevention. [Visto en línea: 22 de abril 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352127/>
21. Gaspari V, Neri I, Misciali C, Patrizi A. COVID-19: how it can look on the skin. Clinical and pathological features in 20 COVID-19 patients observed in Bologna, north-eastern Italy [Internet]. *Journal of European Academy Of Dermatology*. 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16693>

22. Wang k. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein [Internet]. Cold spring Harbor Laboratory. 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1>
23. Guan, zheng-yi, liang. 2020. Cloinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. Retrieved from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>
24. Mazano A, genovese G,C moltrassio, A vena.2020. Cutaneous manifestation in patients with covid 19. National library of medicine. Cited 5 may 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479680/>
25. Manalo, I. F., Smith, M. K., Cheeley, J. y Jacobs, R. (2020). A dermatologic manifestation of covid-19: transient livedo reticularis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.018 [cited 13 May 2021].
26. carrascosa J, Morillas V, Munera Campos M. manifestaciones cutaneas en el contexto de la infeccion por SARS COV2 [Internet]. NCBI. 2021 [cited 22 April 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7458046/>
27. Veintimilla-Quintana P, Pazmiño MB, Coral-Rosero AP. Síntomas no respiratorios del COVID-19. *Urticaria en pacientes asintomáticos. Dermatol Rev Mex*. 2020 mayo-junio;64(3):287-293.
28. Estébanez A, Pérez%u2010Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID%u201019: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. DOI:10.1111/jdv.16474
29. Henry, ackerman, sancelme, finon. 2020. Urticarial eruption in covid 19 infection. *J eur academy dermatol venerol*. Cited april 24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.16472>
30. Hoenig LJ, Pereira FA. Rash as a Clinical Manifestation of COVID19 Photographs of a Patient. [Internet.] *Clinics in Dermatology*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.04.001>
31. Henry D. Urticarial eruption in COVID-19 infection [Internet]. *Journal of the European academy of Dermatology and Verenology*. 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16472>
32. Otto, MA. Skin manifestations are emerging in the coronavirus pandemic [Internet]. *The Hospitalist*. [Consultado el 10 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.the-hospitalist.org/hospitalist/article/220183/coronavirus-updates/skin-manifestations-are-emerging-coronavirus-pandemic>
33. Ü. Tursen, B tursen, T. lotti. 2020. Coronavirus days in dermatology. National library of medicine. Visto en linea 23 de diciembre 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307810/>
34. Ehsani, A., 2020. pitiriasis rosada como manifestacion cutanea de covid19. [online] *journal of european academy of dermatology and verenology*.

Available at: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16579> >  
[Accessed 29 April 2021].

35. Genovesse G. Varicella-like exanthem associated with COVID-19 in an 8-year-old girl: A diagnostic clue? [Internet]. *Pediatric Dermatology*. 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pde.14201>
36. Mahe A. erupcion cutanea distintiva asociada con la enfermedad por coronavirus 2019 [Internet]. *journal of the european academy of dermatology and venerology*. 2020 [cited 29 April 2021]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.16471>
37. Mazzotta F, Troccoli TI. Acute acroisquemica in the child at the time of covid 19. *Dermatologia pediatrica*. 2020. Visto en linea: 23 de abril 2021. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1ehu5OIThQLwntuDiKpfKUwitxcQF-Dh6/view>
38. Marrah F. A Review of the Dermatological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. *dermatology research and practice*. 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/drpr/2020/9360476/>
39. Montano M. 2020. En la piel tambie se reflejan sintomas de covid 19. Visto el 27-04-21 en: <https://www.javeriana.edu.co/pesquisa/en-la-piel-tambien-se-reflejan-sintomas-de-covid-19/>
40. Novak, peng, galvan,bruggen. 2020 SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology - what do we know so far? [Visto en linea 26 de febrero 2021]. Disponible en: <https://sci-hub.mkxa.top/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458546/>
41. Marzano A, Genovese G, Fabbrocini G. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients [Internet]. *National Library of Medicine*. 2021 [cited 22 April 2021]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305439/>
42. Mawhirt S, Frankel D. Cutaneous Manifestations in Adult Patients with COVID-19 and Dermatologic Conditions Related to the COVID-19 Pandemic in Health Care Workers [Internet]. *National Library of Medicine*. 2021 [cited 12 May 2021]. Available from: <https://sci-hub.se/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33047260/>
43. Ponkitis K. Cutaneous Vasculopathy in a COVID-19 Critically Ill Patient: A Histologic, Immunohistochemical, and Electron Microscopy Study [Internet]. *Hindawi Journals*. 2021 [cited 12 May 2021]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/cricc/2021/6644853/>
44. Gómez Romero KY, Guerra Figueroa SE, Manifestaciones cutáneas por COVID-19. *Alerta*. 2021;4(2):38-45 DOI 10.5377/alerta.v4i2.10156
45. PMC E. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France [Internet]. *Europepmc.org*. 2021 [cited 12 May 2021]. Available from: <https://europepmc.org/article/PMC/PMC7995139>

46. Alcantara. M, Ortiz. D, Maestro S. coronavirus y manifestaciones cutáneas. Actualizacio en medicina de familia. 2020. Visto en línea: 24 de enero de 2021. Disponible en: [https://amf-semfyc.com/web/article\\_ver.php?id=2650](https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=2650)
47. Eyad A., Ann. C, Rajan. S, Amer. H. Tratamiento de la urticaria en pacientes con covid 19: una revisión sistematica. *Dermatol Ther.* 2020 Sep 28;e14328. doi: 10.1111/dth.14328. visto en linea el 22 de enero de 2020. Disponible en: <https://bilastina.com/tratamiento-de-la-urticaria-en-pacientes-con-covid-19-una-revision-sistematica/>
48. Carolina. C. urticaria en pandemia. Servicio de alergia e inmunooogia. 2021. Visto en línea: 30 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.grupogamma.com/urticaria-en-pandemia/>
49. Mayo clinic. Urticaria cronical. Mayo clinic family health book.2020. Quinta edición. visto en línea: 23 de nero de 2021. Disponible en: [https://order.store.mayoclinic.com/books/gnweb43?utm\\_source=MC-DotOrg-PS&utm\\_medium=Link&utm\\_campaign=FamilyHealthBook&utm\\_content=FHB](https://order.store.mayoclinic.com/books/gnweb43?utm_source=MC-DotOrg-PS&utm_medium=Link&utm_campaign=FamilyHealthBook&utm_content=FHB)
50. Fernandez B, martinez T, Corcoles G, serna S. manifestaciones cutáneas por covid 19 en paciente poisintomatica. *Rev Clin Med Fam* vol.13 no.3 Albacete oct. 2020 Epub 23-Nov-2020 visto en linea: 1 de junio de 2021 disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2020000300235](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2020000300235)
51. Recalcati. 2020. Cutaneous manifestation in covid 19. *Journal of the European academy of dermatology and venerology.* [visto en linea: 5 de enero de 2021] disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16387>
52. Fernández-Nieto, D., Ortega-Quijano, D., Segurado-Miravalles, G., Pindado-Ortega, M, Prieto- Barrios, M., Jiménez-Cahue, J. (2020). Comment on: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* [Visto en linea el 15 de mayo 2021]Disponible en:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16470>
53. Arias- Arguello . 2020. Manifestaciones cutáneas asociadas a COVID-19. *colegio de medicos y cirujanos de costa rica.* Vol. 16, No. 16. Pág. 06-17. Visto en linea: 15 de mayo 2021 disponible en: <https://www.cronicascientificas.com/index.php/ediciones/edicion-xvi-setiembre-diciembre-2020/26-ediciones/274-manifestaciones-cutaneas-asociadas-a-covid-19>
54. F. guarino. 2020. Lesiones en la piel asociadas al covid 19. *Clinica dermatologica AEDV.* [Visto en linea: 4 de abril 2021]. Disponible en:<https://madriderma.com/imagenes-lesiones-piel-asociadas-covid-19/>
55. Bapts T. Special dermatological presentation of paediatric multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19: erythema multiforme [Internet]. *BMJ jorunals.* 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: <https://casereports.bmj.com/content/13/6/e236986>

56. Darlenski R. COVID-19 pandemic and the skin: what should dermatologists know? [Internet]. ELSEVIER. 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X20300493?via%3Dihub>
57. Paolino G. manifestaciones cutaneas difusas de una madre con covid19 [Internet]. international journal of dermatology. 2020 [cited 29 April 2021]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijd.14919>
58. McMahon D. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries [Internet]. Journal of the American Academy of dermatologist. 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(20\)30984-1/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)30984-1/fulltext)
59. Roca Gines J. Assessment of Acute Acral Lesions in a Case Series of Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic [Internet]. JAMA dermatology. 2021 [cited 13 May 2021]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2767773>
60. Montano M. 2020. En la piel tambie se reflejan sintomas de covid 19. Visto el 27-04-21 en: <https://www.javeriana.edu.co/pesquisa/en-la-piel-tambien-se-reflejan-sintomas-de-covid-19/>