

La Revista Médica del Grupo Ángeles Servicios de Salud

La piel como blanco del SARS-CoV-2 (COVID-19): dermatosis emergentes y asociadas al confinamiento

en colaboración con el Colegio Mexicano de Ciencias Dermatológicas,
S.C. (COLMEXCIDERMA)

Editora invitada: María Graciela Guzmán Perera

- Editorial. La importancia de la memoria histórica de la pandemia
- El dermatólogo y su papel ante la pandemia por SARS-CoV-2: COVID-19
- Las mil caras de la piel en enfermos con enfermedad COVID-19
- COVID-19 y manifestaciones cutáneas asociadas a trombosis y/o fenómenos microangiopáticos
- Manifestaciones cutáneas secundarias a la pandemia de COVID-19
- Erupciones vesiculares secundarias a COVID-19: a propósito de cuatro casos
- Manifestaciones misceláneas de COVID-19
- Exantemas maculopapulares en COVID-19: experiencia de 14 casos
- SARS-CoV-2: un mosaico clínico e histopatológico en la dermatología
- ¿Pitiriasis rosada o COVID?
- Urticaria y angioedema asociados a COVID-19: presentación de cuatro casos
- Sabañones en la consulta privada en épocas de COVID-19: a propósito de dos casos
- Aumento de las infestaciones por *Demodex sp.* durante el periodo del primer confinamiento marzo a noviembre 2020, durante la pandemia por SARS-CoV-2
- Telemedicina en tiempos de pandemia
- Reacciones cutáneas inmediatas tardías a las vacunas para COVID-19: serie de cinco casos



Editor Responsable
Dr. Alberto Orozco Gutiérrez

Comité Editorial

Dr. José Luis Akaki Blancas
Dr. José Francisco Gallegos
Dr. Felipe Gómez García
Dr. Fiacro Jiménez Ponce
Dr. Samuel Karchmer Krivitzky
Dr. Ignacio Morales Camporredondo
Dr. José Carlos Peña Rodríguez
Dr. José Luis Ramírez Arias
Dr. José M. Ruano Aguilar
Dr. Pelayo Vilar Puig

Asistente Editorial

María Socorro Ramírez Blanco

Indizada en: LATINDEX	www.latindex.org
PERIÓDICA	http://dgb.unam.mx/periodica.html
LILACS	www.bireme.br
SciELO	http://www.scielo.org.mx

Directores Médicos de los Hospitales Ángeles

Dr. Javier Antonio Ramírez Acosta	Hospital Ángeles Acoxa
Dr. Enrique Rodríguez Barragán	Hospital Ángeles Ciudad Juárez
Dr. Manuel Gallo Reynoso	Hospital Ángeles Clínica Londres
Dr. Alfonso Benjamín Valdespino García	Hospital Ángeles Culiacán
Dr. Héctor de la Cruz Mejía Michel	Hospital Ángeles del Carmen, Guadalajara
Dr. Ernesto Marín y Santillán	Hospital Ángeles León
Dr. Héctor Azuara Gutiérrez	Hospital Ángeles Lindavista
Dr. Samuel Karchmer Krivitzky	Hospital Ángeles Lomas
Dr. José Luis Akaki Blancas	Hospital Ángeles Metropolitano
Dr. Francisco García De León Campero	Hospital Ángeles México
Dr. José Manuel Athié García	Hospital Ángeles Mocel
Dr. Marte Alberto Villafuerte Arreola	Hospital Ángeles Morelia
Dr. José Luis Ramírez Arias	Hospital Ángeles Pedregal
Dr. José Luis Arenas León	Hospital Ángeles San Luis Potosí
Dr. José Antonio Velasco Bárcena	Hospital Ángeles Puebla
Dr. Manuel Benjamín Bañales Ham	Hospital Ángeles Querétaro
Dr. José Rodolfo Ocampo Fernández	Hospital Ángeles Roma
Dra. Debora Pickering Fonseca	Hospital Ángeles Santa Mónica
Dr. Carlos Eduardo García Willis	Hospital Ángeles Tampico
Dr. César Alejandro Amescua García	Hospital Ángeles Tijuana
Dr. Marcelino Covarrubias Tavera	Hospital Ángeles Torreón
Dr. Jesús Zacarías Villarreal Pérez	Hospital Ángeles Valle Oriente, Monterrey
Dr. Manuel González Gómez	Hospital Ángeles Villahermosa
Dr. Enrique López Rosas	Hospital Ángeles Xalapa
Dr. José Carlos Peña Rodríguez	Centro de Diagnóstico Ángeles



Acta Médica

Grupo Ángeles

DIRECTIVOS DEL GRUPO ÁNGELES SERVICIOS DE SALUD

Presidente del Consejo de Administración del Grupo Empresarial Ángeles

Sr. Olegario Vázquez Raña

Presidente Ejecutivo Grupo Empresarial Ángeles

Lic. Olegario Vázquez Aldir

Vicepresidente Grupo Empresarial Ángeles

Dr. Roberto Simón Sauma

Directores Regionales

Dr. Víctor Manuel Ramírez González

Lic. Javier Santoveña Raña

Director de Enseñanza e Investigación

Dr. José Juan Ortega Cerda



La piel como blanco del SARS-CoV-2 (COVID-19): dermatosis emergentes y asociadas al confinamiento

en colaboración con el Colegio Mexicano de Ciencias Dermatológicas,
S.C. (COLMEXCIDERMA)

Editora invitada: María Graciela Guzmán Perera

- s6** Editorial. La importancia de la memoria histórica de la pandemia
Alberto Orozco Gutiérrez
- s7** El dermatólogo y su papel ante la pandemia por SARS-CoV-2: COVID-19
Patricia Alfaro Ledesma
- s9** Las mil caras de la piel en enfermos con enfermedad COVID-19
María Graciela Guzmán Perera, Jorge Flores Ochoa, Mariana Itzel López Garza
- s21** COVID-19 y manifestaciones cutáneas asociadas a trombosis y/o fenómenos microangiopáticos
Eduardo David Poletti Vázquez, María Graciela Guzmán Perera
- s27** Manifestaciones cutáneas secundarias a la pandemia de COVID-19
Beatriz García de Acevedo Chávez, Gilberto Adame Miranda, Rocío Aguilar Mosqueda, María Isabel Arias Gómez, Josefina Carbajosa Martínez, Adriana Miranda Gómez, Heidi Muñoz Hink
- s37** Erupciones vesiculares secundarias a COVID-19: a propósito de cuatro casos
Jazmín Albavera Giles, Adriana Miranda Gómez, María Graciela Guzmán Perera, Marcela Saeb Lima
- s42** Manifestaciones misceláneas de COVID-19
María Graciela Guzmán Perera, Eduardo David Poletti Vázquez
- s48** Exantemas maculopapulares en COVID-19: experiencia de 14 casos
Gilberto Adame Miranda, Jorge Flores Ochoa, Mavi Patricia López Sroor, Heidi Muñoz Hink, Romeo Velázquez Manzo, Adriana Miranda Gómez, María Graciela Guzmán Perera, Julio César Salas Alanís
- s58** SARS-CoV-2: un mosaico clínico e histopatológico en la dermatología
Gabriel Quintero Bustos, Marcela Saeb Lima
- s64** ¿Pitiriasis rosada o COVID?
María Graciela Guzmán Perera, Patricia Alfaro Ledesma, Mavi Patricia López Sroor, Marcela Saeb Lima
- s69** Urticaria y angioedema asociados a COVID-19: presentación de cuatro casos
Beatriz García de Acevedo Chávez, María Graciela Guzmán Perera
- s73** Sabañones en la consulta privada en épocas de COVID-19: a propósito de dos casos
Beatriz García de Acevedo Chávez, María Graciela Guzmán Perera, Adriana Cecilia Gallegos Garza, Rogelio Antonio Sánchez Verín Lucio
- s76** Aumento de las infestaciones por *Demodex sp.* durante el periodo del primer confinamiento marzo a noviembre 2020, durante la pandemia por SARS-CoV-2
María Emilia Del Pino Flores, Mariana López Garza, Pedro Orozco del Pino
- s80** Telemedicina en tiempos de pandemia
Alejandro I Trejo Castro, Diego Carrión Álvarez, Julio César Salas Alanís
- s84** Reacciones cutáneas inmediatas tardías a las vacunas para COVID-19: serie de cinco casos
María Graciela Guzmán Perera, Marcela Saeb Lima



Skin as a target of SARS-CoV-2 (COVID-19): emerging and confinement-associated dermatoses

in collaboration with the *Colegio Mexicano de Ciencias Dermatológicas, S.C. (COLMEXCIDERMA)*

Guest Editor: María Graciela Guzmán Perera

- s6** Editorial. The importance of the historical memory of the pandemic
Alberto Orozco Gutiérrez
- s7** The dermatologist and his role in the SARS-CoV-2 pandemic: COVID-19
Patricia Alfaro Ledesma
- s9** The thousand faces of skin in patients with COVID-19 disease
María Graciela Guzmán Perera, Jorge Flores Ochoa, Mariana Itzel López Garza
- s21** COVID-19 and skin manifestations associated with thrombosis and/or microangiopathic phenomena
Eduardo David Poletti Vázquez, María Graciela Guzmán Perera
- s27** Cutaneous manifestations secondary to the COVID-19 pandemic
Beatriz García de Acevedo Chávez, Gilberto Adame Miranda, Rocío Aguilar Mosqueda, María Isabel Arias Gómez, Josefina Carbajosa Martínez, Adriana Miranda Gómez, Heidi Muñoz Hink
- s37** Vesicular eruptions secondary to COVID-19: apropos of four cases
Jazmín Albavera Giles, Adriana Miranda Gómez, María Graciela Guzmán Perera, Marcela Saeb Lima
- s42** Miscellaneous manifestations of COVID-19
María Graciela Guzmán Perera, Eduardo David Poletti Vázquez
- s48** Maculopapular rashes in COVID-19: experience of 14 cases
Gilberto Adame Miranda, Jorge Flores Ochoa, Mavi Patricia López Sroor, Heidi Muñoz Hink, Romeo Velázquez Manzo, Adriana Miranda Gómez, María Graciela Guzmán Perera, Julio César Salas Alanís
- s58** SARS-CoV-2: a clinical and histopathological mosaic in dermatology
Gabriel Quintero Bustos, Marcela Saeb Lima
- s64** Pityriasis rosea or COVID?
María Graciela Guzmán Perera, Patricia Alfaro Ledesma, Mavi Patricia López Sroor, Marcela Saeb Lima
- s69** Urticaria and angioedema associated with COVID-19: presentation of four cases
Beatriz García de Acevedo Chávez, María Graciela Guzmán Perera
- s73** Chilblains in private practice in times of COVID-19: apropos of two cases
Beatriz García de Acevedo Chávez, María Graciela Guzmán Perera, Adriana Cecilia Gallegos Garza, Rogelio Antonio Sánchez Verin Lucio
- s76** Increase in *Demodex sp* infestations during the first confinement period, March to November 2020, during the SARS-CoV-2 pandemic
María Emilia Del Pino Flores, Mariana López Garza, Pedro Orozco del Pino
- s80** Telemedicine in times of pandemic
Alejandro I Trejo Castro, Diego Carrión Álvarez, Julio César Salas Alanís
- s84** Delayed immediate cutaneous reactions to COVID-19 vaccines: series of 5 cases
María Graciela Guzmán Perera, Marcela Saeb Lima



NÚMERO ESPECIAL

La piel como blanco del SARS-CoV-2 (COVID-19): dermatosis emergentes y asociadas al confinamiento

Editora invitada: María Graciela Guzmán Perera

Expresidenta y fundadora Colmexciderma
Expresidenta Academia Mexicana de Dermatología
Expresidenta Fundación Mexicana para la Dermatología

En colaboración con el Colegio Mexicano de Ciencias Dermatológicas S.C.





La importancia de la memoria histórica de la pandemia

The importance of the historical memory of the pandemic

Alberto Orozco Gutiérrez*

Citar como: Orozco GA. La importancia de la memoria histórica de la pandemia. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (s1): s6. <https://dx.doi.org/10.35366/101021>

Los relatos históricos de las pandemias constituyen una evidencia invaluable para el desarrollo de la medicina, desde los reportes de la plaga Ateniense (430 a.C.) descrita por Tucídides, que sobrevivió a ésta y nos permitió enterarnos de los pormenores de dicha epidemia, hasta la influenza H1N1; ha habido una gran cantidad de reportes de diversas epidemias que nos han permitido conocer y recordar los sufrimientos de los seres humanos en la lucha diaria con los microorganismos.

Acta Médica del Grupo Ángeles, en colaboración con el Colegio Mexicano de Ciencias Dermatológicas, ha queri-

do recopilar una memoria visual y escrita de los procesos dermatológicos de la pandemia de COVID-19, asimismo, el apoyo de reconocidos dermatólogos y el trabajo de la editora invitada, la Dra. María Graciela Guzmán Peredo, han permitido crear una memoria visual que permitirá conocer y recordar la evolución de las lesiones dermatológicas en el COVID-19.

La única forma de lograr un crecimiento y un avance científico sostenido es trabajar duro y en equipo, y es para nosotros un orgullo la colaboración del Colegio Mexicano de Ciencias Dermatológicas en este número especial.

www.medigraphic.org.mx

* Editor responsable. Acta Médica Grupo Ángeles.

Correspondencia:

Alberto Orozco Gutiérrez

Correo electrónico:

editoractamedicagrupoaangeles@gmail.com

www.medigraphic.com/actamedica





El dermatólogo y su papel ante la pandemia por SARS-CoV-2: COVID-19

The dermatologist and his role in the SARS-CoV-2 pandemic: COVID-19

Patricia Alfaro Ledesma*

Citar como: Alfaro LP. El dermatólogo y su papel ante la pandemia por SARS-CoV-2: COVID-19. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (s1): s7-s8. <https://dx.doi.org/10.35366/101022>

A partir de la aparición de la humanidad, hemos tenido que resistir y desarrollar inmunidad contra numerosas infecciones, tanto bacterianas, por ejemplo el cólera, la peste bubónica, o el meningococo, entre otras, y virales, como la viruela, el sarampión, el ébola, SARS, MERS, la influenza española e influenza H1N1.

La mayoría de estos padecimientos presentan lesiones cutáneas características, las cuales en general son causadas por la bacteria o el virus, aunque en ocasiones son el resultado de la respuesta inflamatoria del huésped o de los medicamentos.

Los coronavirus probablemente estén en el ambiente desde que el ser humano apareció sobre la tierra, se cree que desde el año 3300 a. C. sus reservorios eran animales y las descripciones de enfermedades humanas son casi inexistentes. Sin embargo, muchos malestares atribuibles a estos virus aparecieron alrededor de 1960, en pequeños brotes. Esto ha motivado su estudio exhaustivo, pues siendo los virus RNA, podrían utilizarse en la fabricación de nuevos antivirales y vacunas.

Durante la última década del siglo XX y la primera del XXI, varios brotes epidémicos provocados por la familia de los *orthocoronaviridae* han sido registrados: SARS-CoV-1 y MERS fueron las últimas, causando alteraciones respiratorias de alta diseminación y mortalidad, que en aquel momento pudieron aislarse a tiempo.

A partir de que la Segunda Guerra Mundial llegó a su fin, las generaciones posteriores nunca habíamos vivido algo tan catastrófico como esta pandemia. Un virus altamente

infeccioso, el cual no sólo afecta las vías respiratorias, sino que produce una enfermedad sistémica. Nos tomó por sorpresa a todos, puso al planeta de cabeza ya que, debido a la globalización y al desplazamiento intensivo de muchísimas personas, se propagó como un tsunami a los cinco continentes y produjo la saturación de muchos sistemas de salud, los cuales se vieron rebasados por la cantidad de enfermos graves, quienes requerían asistencia ventilatoria en unidades de cuidados intensivos.

Además de desconocer la naturaleza y el comportamiento del trastorno, el arsenal farmacéutico antiviral con el cual se contaba fue inútil, los escasos estudios sobre otras medicinas que podrían combatirlo limitaron su uso y la vacuna eficaz se volvió un anhelo. Estamos viendo a una humanidad desprotegida ante una amenaza biológica, y por el momento sobrevivir es la meta.

Era esperado que esta infección produjera también daños en la piel: exantemas predominantemente, pero desconocíamos cuán frecuentes serían, si revelarían algún signo o síntoma específico, cuál sería su papel en la historia natural de la misma y si poseerían algún factor pronóstico.

Al principio, para los dermatólogos fue muy desconcertante, pues la información llegada desde China no hablaba de afección de la piel. Reportes anecdóticos fueron surgiendo en la literatura a medida que el contagio se fue esparciendo. Tuvimos que esperar a que la piel expresara esos signos. Fue el grupo del Dr. Recalcati en Italia el que empezó a describir diversas lesiones cutáneas. Posteriormente los españoles, encabezados por Galván Casas, reunieron 375 casos, lo cual permitió que tales deterioros pudieran ser clasificados en cuanto a su morfología, presentación y duración en relación a la historia natural del padecimiento.

La reclusión prolongada de la población, el miedo de los enfermos a acudir a sus consultorios o a laboratorios, el alto costo de múltiples estudios de diagnóstico, y la limitación para ingresar a las unidades COVID-19 implementadas en

* Dermatóloga, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Correspondencia:

Patricia Alfaro Ledesma
Correo electrónico: alfaroledesma@yahoo.com.mx

www.medigraphic.com/actamedica



los hospitales públicos y privados, han evitado que conozcamos realmente la frecuencia con la cual se presentan en nuestra población.

La piel no parece ser uno de los órganos “blanco” preferidos del virus, en la literatura mundial se han publicado aproximadamente 1,000 casos bien documentados asociados a la infección, lo cual es bajo, partiendo de que hasta el momento en que se escribió este documento, la cifra de infectados era superior a 35 millones; es posible que sean muchos más, pues no todos dan pruebas de PCR, IgM o IgG positivas, aún con cuadros muy sugestivos de la enfermedad.

Para cuando el padecimiento se empezó a diseminar en México, ya sabíamos qué tipo de laceraciones íbamos a encontrar y empezamos a buscarlas en forma intencional, a diagnosticarlas por medio de las redes sociales y por telemedicina. No estábamos habituados a trabajar por estos medios, ha sido complejo hacer consultas eficaces en forma digital o telefónica, dado que no se puede observar a los pacientes en forma integral, revisar sus mucosas, palpar las lesiones, hemos trabajado con iconografía muy deficiente, ya que muchos pacientes estaban encerrados solos y no podían tomar adecuadas fotografías de sus lesiones. Por otro lado, a fin de hacer diagnósticos diferenciales, se requería de estudios de laboratorio e histopatología que no podían hacerse a domicilio. Recordemos que los exantemas virales son muy parecidos entre sí y las reacciones a medicamentos pueden jugar un papel preponderante.

Además, hemos visto y tratado las consecuencias de las medidas preventivas y del uso del equipo de protección que el personal de salud ha requerido, tratando de evitar la infección. La reclusión de la población en casa ha provocado aumento de contacto con sus mascotas, favoreciendo infecciones e infestaciones, brotes de enfermedades preexistentes al igual que condiciones asociadas al estrés. Muchos de nuestros pacientes suspendieron sus tratamientos o se automedicaron, y ahora nos enfrentamos a cuadros más severos que requieren de atención inmediata.

Los dermatólogos, al igual que otros especialistas, hemos necesitado implementar medidas para protección de nosotros mismos, de nuestro personal y de nuestros enfermos, disminuyendo el número de citas, de asientos en la sala de espera, educando al paciente sobre los riesgos de contagio y del cuidado de su propio padecimiento, lo mismo que de aquellos problemas que tendrán si suspenden su tratamiento.

Sabemos que nunca volveremos a ser los mismos. Los daños causados por este germen serán incalculables. ¿Cómo es que un minúsculo microorganismo pudo ser capaz de alterar así nuestras vidas, nuestros planes y proyectos? Ahora tendremos que convivir con una nueva enfermedad que nos ha enseñado que somos vulnerables.

La pandemia nos ha dejado dolorosas enseñanzas: que los científicos podemos contradecirnos todos los días, que deberíamos saber discernir en cuanto a la información que leemos y lo que vemos en la realidad, que debemos estar atentos a nuestros pacientes y aprender de ellos, pues son los mejores maestros, que hemos de confiar en nuestra intuición y que ser médico es una profesión de alto riesgo que nadie nos protegerá; nosotros tendríamos que hacernos responsables de evitar la infección para no transmitirla a los enfermos, compañeros de trabajo o familiares.

Nuestro compromiso es seguir observando, leyendo, discriminando y aplicar los nuevos conocimientos en beneficio de dichos pacientes.

Por último, y no menos importante, es imperativo unirnos como médicos en defensa de nuestro gremio, que por mucho ha sido el más golpeado por la pandemia y reconocer a nuestros compañeros quienes perdieron la vida al luchar en la primera línea de atención de los contagiados de COVID-19.

Conflicto de intereses: La autora declara no tener conflicto de intereses en esta publicación.



Las mil caras de la piel en enfermos con enfermedad COVID-19

The thousand faces of skin in patients with COVID-19 disease

María Graciela Guzmán Perera,* Jorge Flores Ochoa,†
Mariana Itzel López Garza‡

Citar como: Guzmán PMG, Flores OJ, López GMI. Las mil caras de la piel en enfermos con enfermedad COVID-19. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (s1): s9-s20. <https://dx.doi.org/10.35366/101023>

Resumen

Se desconoce la frecuencia real de las manifestaciones cutáneas asociadas con la infección por SARS-CoV-2. Aun con técnicas avanzadas de inmunohistoquímica con proteínas virales, el hallazgo del virus en la piel es controvertido, por ello se consideran lesiones paravirales. La fisiopatología de estos daños por COVID-19 es compleja y su morfología heterogénea. Los mecanismos citotóxicos del SARS-CoV-2 parecen causar estimulación de los mastocitos, daño endotelial, dilatación vascular, infiltración perivascular y periglandular por linfocitos y neutrófilos, daño de interfaz y en ocasiones necrosis epidérmica focal. Los mecanismos de defensa contra la infección parecen contribuir a la génesis de las lesiones reportadas, así como la toxicidad directa del virus, la activación humoral y celular inmediata y tardía, las respuestas inmunes; la tormenta de citoquinas con microtrombosis y la probable activación de otros virus (herpes 6-7). El uso de múltiples fármacos puede desempeñar un papel importante. Desde el punto de vista clínico, los pacientes presentan un amplio espectro de combinaciones de lesiones elementales. Aun cuando en informes de series europeas se reporta una alta incidencia de lesiones inflamatorias acrales. En México las erupciones maculopapulares son las manifestaciones más frecuentes. Existe una gran cantidad de diagnósticos diferenciales, infecciones virales, bacterianas, parasitarias y cuadros clínicos reaccionales, los cuales deben seguir siendo considerados.

Palabras clave: Paraviral, exantema, vesículas, pápulas, ronchas, citotoxicidad.

Abstract

The actual frequency of skin manifestations associated with SARS-CoV-2 infection is unknown. Even with advanced immunohistochemical techniques with viral proteins, the finding of the virus in the skin is still controversial, therefore, it is considered that the lesions are paraviral. The pathophysiology of COVID-19 skin lesions is complex and their morphology is heterogeneous. Cytotoxic mechanisms of SARS-CoV-2 appear to cause mast cell stimulation, endothelial damage, vascular dilation, perivascular and periglandular infiltration by lymphocytes and neutrophils, interface damage, and occasionally focal epidermal necrosis. The host defense mechanisms against infection seem to contribute to the genesis of lesions reported in the literature. Also, the direct toxicity of SARS-CoV-2; activation of immediate, late, humoral and cellular immune responses; cytokine storm with micro-thrombosis; as well as the probable activation of other viruses (herpes 6-7) and the use of multiple drugs can play an important role. From a clinical point of view, patients present a wide spectrum of combinations of elementary lesions. European series report a high incidence of acral inflammatory lesions. In Mexico, maculopapular rashes are the most frequent manifestations. There are a large number of differential diagnosis, viral, bacterial, parasitic infections and reactional clinical pictures, must continue to take into account.

Keywords: Paraviral, exanthema, vesicles, papules, hives, cytotoxicity.

www.medigraphic.org.mx

* Médico Dermatólogo del Hospital Ángeles Pedregal, expresidenta de la Academia Mexicana de Dermatología, Fundación Mexicana para la Dermatología y del Colmexiderma. México.

† Médico General. Medicina privada. México.

‡ Médico residente de Pediatría del Hospital Ángeles Pedregal. México.

Correspondencia:

María Graciela Guzmán Perera
Correo electrónico: graceguzman07@gmail.com



www.medigraphic.com/actamedica

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas de diversa índole (viral, bacteriana, parasitaria, etc.) son capaces de causar manifestaciones en la piel, típicas o atípicas.¹⁻⁵ Las patologías inflamatorias sistémicas, autoinmunes y reaccionales podrían así mismo causar cuadros clínicos cutáneos que complican el diagnóstico.¹⁻³

Es posible diferenciarlas conociendo profundamente la combinación de erosiones elementales, como eritema, máculas eritematosas o purpúricas, en placas o en red, pápulas, vesículas, pústulas, habones, costras, etc. Así como los síntomas que las acompañan (*Tabla 1*).²

No en todos los padecimientos virales los detrimentos cutáneos son producidos en forma directa por el virus. En el caso de virus de DNA como el varicela-zóster, es claro que así es, ya que sus inclusiones se pueden aislar de las lesiones, tanto en la varicela como en el herpes zóster. Otras enfermedades virales causan exantemas de diversa morfología, aunque pudieran ser muy característicos, como en el caso de la afección guante-caletín (común en parvovirus B 27), no se ha encontrado el virus en las heridas, pudiendo presentarse cuadros similares causados por gérmenes distintos. Por ello se les denomina paravirales, pudiendo ser también parabacterianas o reaccionales (*Tablas 1 y 2*).¹⁻⁸ Las principales diferencias se encuentran en las *Tablas 2 a 5*. El SARS-CoV-2 es capaz de imitar cualquier cuadro clínico.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS LESIONES CUTÁNEAS POR SARS-CoV-2

La aparición de lesiones en la piel, en el caso del SARS-CoV-2, es compleja, implica efectos citotóxicos causados por el germen, activando los receptores para enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y las proteínas transportadoras transmembrana (TMPRSS2), éstas permiten la entrada del virus y su primera replicación. Después de la primera viremia, éstos se fijan al endotelio vascular, ya que expresan grandes cantidades de ACE2. Ahí ocurre una segunda replicación.

Los fragmentos de la cápside entran en contacto con MHC-1, éstos activan los CD8 para iniciar un ataque a los tejidos que expresen ACE2 como los alveolos tipo 2.⁹ Las células dendríticas, monocitos y macrófagos elevan la producción de interferón, el cual estimula la intervención de la inmunidad innata. Los linfocitos se activan y empiezan a liberar gran cantidad de mediadores capaces de activar la inmunidad humoral tanto inmediata como tardía y celular del huésped. La sobrerregulación de estos eventos provoca una tormenta de citoquinas que favorece el daño endotelial de los vasos dérmicos, la migración de linfocitos y neutrófilos que dañan la unión dermoepidérmica. Finalmente, se presenta trombosis

de la microcirculación causando severa isquemia de los tejidos, incluyendo la piel (*Figura 1*).^{10,11}

El coronavirus SARS-CoV-2 vino a retar la habilidad diagnóstica de los médicos. Hasta el momento ha mostrado su capacidad para provocar cualquier cuadro clínico de los antes mencionados. Su semiología es diversa y heterogénea, lo cual complica su diagnóstico diferencial.¹¹ La presencia del virus en las lesiones de la piel aún es una controversia.¹²⁻¹⁷

Cuando inició la pandemia en Wuhan, las primeras descripciones del proceso no incluyeron las manifestaciones cutáneas, se les consideró un problema secundario. Semanas más tarde, se observó un exantema purpúrico similar al dengue en Tailandia.¹⁸

En el norte de Italia, Recalcati¹⁹ fue el primero que describió que el 20% de un grupo de 88 enfermos hospitalizados con enfermedad activa, habían presentado diversas manifestaciones dermatológicas, polimorfas, desde urticaria, exantemas de diverso tipo a lesiones necróticas.

Las condiciones de aislamiento de los infectados dificultaba su documentación fotográfica y su estudio histológico.

Las consultas por telemedicina y por otros medios electrónicos han hecho pensar que la frecuencia de brotes cutáneos es más alta, sin embargo, en realidad se desconoce la incidencia de la afección de la piel por este virus; la serie más grande publicada a la fecha es de 996 casos, no parece ser un virus dermatotrópico.²⁰

LESIONES CUTÁNEAS POR SARS-CoV-2

La primera gran serie fue publicada por la doctora Galván-Casas y colaboradores,²¹ quienes lograron reunir 375 casos en España y clasificaron las lesiones en cinco grupos:

1. **Seudosabañones:** pápulas eritematoedematosas con algunas vesículo-pústulas en áreas acrales, afectando los dedos de manos y pies (seudosabañones o dedos COVID). Éstas habitualmente son simétricas. Afectan sobre todo a la población pediátrica y adultos jóvenes.
2. **Exantema vesicular:** aparición de vesículas pequeñas y medianas, con costras, más frecuente en el tórax y extremidades.
3. **Urticaria con o sin angioedema:** ronchas que inician en tronco y se diseminan a las extremidades, algunos eventos asociados a angioedema.
4. **Exantema maculopapular:** se inicia habitualmente en el tórax y se disemina en forma irregular a las extremidades y dorso de las manos. Tiene distribución perifolicular, presenta escamas. Las lesiones pueden confluir y adquieren en algunos casos morfología "en blanco de tiro".
5. **Eritemas livedoides y retiformes, cianosis acral:** sugieren vasculopatía oclusiva e isquemia.

Tabla 1: Manifestaciones cutáneas de infecciones virales comparadas con COVID-19.

Virus	Eritema	Urticaria	Exantema morbiliforme	Exantema vesicular	Exantema maculopapular	Exantema purpúrico o isquemia	Enantema Afección Mucosas	Otros
Sarampión (virus del sarampión)			Sí		Inicio retroauricular, diseminación cefalocaudal		Manchas de Koplik	Conjuntivitis Descamación
Rubéola (virus de la rubéola)			Sí		Progresión rápida Cefalocaudal		Manchas de Forchheimer (petequias en paladar)	Descamación Adenopatía Retroauricular
Varicela (virus de varicela zóster)				Vesículas con contenido seroso claro, diferentes estados evolutivos. Con prurito	Al comienzo en piel cabelluda y cara. Se extienden a tronco y extremidades			
Coxsackie (<i>Coxsackie virus</i>)				Manos, pies y extremidades		Petequias	Fiebre aftosa	
Enterovirus			Sí		Pequeñas pápulas rojas con halo pálido en mejillas y extremidades		Estomatitis erosiva	
Quinta enfermedad/ eritema infeccioso (parvovirus B19)	En mejillas, signo de la bofetada, respeta puente nasal y área perioral				Elevado, seguido de patrón en encaje, o reticular (segunda fase)	En guante y calcetín		
Hepatitis B/C	Sí	Formas crónicas			En tronco y extremidades que resuelve cuando inicia la ictericia			Eritema nudoso Eritema multiforme
Herpes simple (HSV-1 y HSV-2)				Primoinfección con vesículas con base eritematosa, dolorosas y a veces umbilicadas, diseminadas Orolabial o genital			Inicia con gingivostomatitis en niños Faringitis en el adulto	Eritema polimorfo
Roséola exantema súbito (HSV-6 y HSV-7)					Rosado-rojo, en tronco y cuello y raíz de extremidades		Pápulas rojas en paladar rojas y úvula (manchas de Nagayama)	Pitiriasis rosada
Mononucleosis (VEB)	Multiforme	Sí	Sí		Tronco y extremidades proximales	Sí	Faringitis Petequias en unión de paladar duro con blando	Fiebre y adenopatías Asociación a uso de antibióticos
Citomegalovirus (CMV)		Sí	Sí			Sí		Relacionado con uso de antibióticos (ampicilina)
Dengue	Facial inicial				Generalizado. Islas blancas en mar rojo	Petequias, púrpura, equimosis		
Chikungunya					Generalizado, afecta palmas, plantas y rostro			Conjuntivitis Úlceras en mucosas
Zika					Diseminado en tronco. Pruriginoso	Petequias		Conjuntivitis
Enfermedad de Kawasaki	Pies y manos Edema y descamación				Lesiones en blanco de tiro eritema polimorfo		Conjuntivitis Lengua aframbuesada, fisuras labiales	Se desconoce el virus Afección cardíaca Adenopatía cervical
COVID-19	Palmas y plantas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Rara	Seudosabañones

Tabla 2: Comparación de exantemas bacterianos y COVID-19.

Bacterias	Eritema	Urticaria	Exantema morbiliforme y descamativo	Exantema vesicular o ampollas	Exantema maculopapular	Exantema purpúrico o isquemia	Enantema Afección Mucosas	Otros
Escarlatina (<i>S. pyogenes</i> del grupo A)					Diseminado. Respeta fosa del codo y triángulo nasogeniano	Líneas de Pastia	Lengua de fresa. Petequias palatinas	Descamación sensación de piel de "gallina"
Síndrome de la piel escaldada (exotoxinas de <i>S. aureus</i>)	Generalizado al inicio. En cabeza y posterior cuerpo			Ampollas flácidas y denudación Nikolsky +			Costras y fisuras periorales	Edema facial
Choque tóxico por estafilococo (<i>S. aureus</i>)	Palmoplantar		Inicia en el tronco, centripeta				Eritema y lengua aframbuesada y conjuntivitis	Líneas de Beau en uñas con posterior descamación, uso de tampones vaginales o copas menstruales Dolor en extremidad
Choque tóxico por estreptococo	Erupción eritematosa poco frecuente		Descamación palmo-plantar poco frecuente	Vesículas y ampollas violáceas localizado a sitio de infección				
Sífilis secundaria (<i>T. pallidum</i>)	Sí		Roséola sífilítica con rodete descamativo		Diseminado, simétrico, afecta palmas y plantas No pruriginoso		Úlceras superficiales pequeñas hasta placas grisáceas. Pápulas y nódulos comisura bucal	Antecedente de ulceración genital 3-4 semanas antes Formas eritema figurado y alopecia no cicatrizal Las placas purpúricas evolucionan a nódulos dolorosos
Meningococemia (<i>N. meningitidis</i>)			Morbiliforme transitoria		Inicio generalizado	Palpable, petequias, foliculitis hemorrágica		
Sepsis neumocócica (<i>S. pneumoniae</i>)						Petequias diseminadas		
Tifoidea (<i>Salmonella typhi</i>)			Roséola tífica	Ampollas hemorrágicas				Eritema polimorfo Descamación
Infección por leptospira						Petequias y hemorragias purpúricas		
Infección por micoplasma		Generalizado			Generalizado			Eritema polimorfo
Enfermedad de Lyme (<i>B. burgdorferi</i>)	Migratorio. Placa eritematosa de crecimiento centrífugo o lesión en diana			Puede ser	Diseminado extremidades			
COVID-19	Palmas y plantas	Sí	Comprendido en otros exantemas	Sí	Sí	Sí	Rara	Seudosabañones

No todos los pacientes incluidos en la casuística tuvieron pruebas PCR+ o alguna otra prueba positiva relacionada con la enfermedad,²¹ en el artículo también se establece una relación temporal entre la aparición de los traumatismos cutáneos y el tiempo de evolución de la COVID-19.

La urticaria y los exantemas maculopapulares o vesiculares podrían presentarse desde seis días antes de las señales respiratorias o gastrointestinales, durante la primera y segunda semanas de evolución. Los exantemas purpúricos, livedoides y los seudosabañones son erosiones esencialmente tardías, pudiendo aparecer hasta 45 días después de los síntomas de la enfermedad con cualquier morfología.

También han sido descritos cuadros, similares a reacciones a fármacos, o asociadas a otras virosis: eritema polimorfo,²² pustulosis aguda exantemática,^{22,23} síndrome SDRIFE (exantema intertriginoso y flexural por fármacos),²⁴ lesiones purpúricas o ampollas con histología de vasculitis leucocitoclástica,²⁵ enfermedad de Kawasaki-like²⁶ DRESS: erupción dermatológica, eosinofilia y síntomas sistémicos,²⁷ pitiriasis rosada-like;²⁸ deterioros en mucosas: oral, genital y ocular.^{29,30} Se requiere un sexto grupo a fin de incluir todos los cuadros.

En cuanto a la topografía, el tórax fue sin duda la región más afectada, seguido de las extremidades con predilección en localizaciones acrales manos y pies. La afección de cara y cuello es rara.³¹⁻³³

La serie más grande con la que se cuenta es la de Daneshgaran y colegas,²⁰ una revisión multinacional de 996 casos de los cuales 54.3% eran mujeres, con una edad promedio de 37.3 años. El 58.2% tenían algún estudio de laboratorio positivo para SARS-CoV-2. En esta serie, las lesiones en las zonas acrales, sin especificar de qué tipo, fueron las más frecuentes con 40.4%, el exantema maculopapular 21.3%, exantema

vesicular 13%, exantema urticariano 10.9%. Freeman y asociados³¹ reunieron 716 sucesos, todos con algún estudio positivo en relación al virus (PCR, IgM o IgG). El exantema maculopapular fue el más frecuente con un 22%, eritema pernio o seudosabañones en un 18%, urticaria 16%, eritema macular 13%, vesicular 11%, papuloescamoso 9.9%, púrpura y ulceraciones livedoides en 6.4%. Casi todas estas publicaciones reportan casos de enfermos hospitalizados.

La Academia Mexicana de Dermatología³⁴ presentó, en su *webinar* del mes de agosto de 2020, una casuística de 125 pacientes de diferentes regiones del país, concluyendo que en enfermos mexicanos las manifestaciones más frecuentes son: el exantema maculopapular 25.9%, urticaria y angioedema 22.4%, exantema vesicular 15.2%, lesiones purpúricas y livedoides aproximadamente 10%, seudosabañones y eritema pernio 10% (datos no publicados).

Los dermatólogos quienes trabajan en hospitales privados o en la consulta externa, no han tenido oportunidad de ver personas afectadas con abrasiones livedoides y necróticas asociadas a la gravedad de la enfermedad. El cuadro comparativo con otras series, incluyendo la de los autores están en la [Tabla 5](#).

Con el confinamiento, la telemedicina adquirió un papel muy importante buscando el diagnóstico a distancia, difícil, pues la calidad de las imágenes recibidas no fue óptima. Ya sea en forma presencial o por teleconsultas, se lograron reunir 33 casos con manifestaciones cutáneas relacionadas con COVID-19.

De los 33 incidentes que se presentan, no todos los enfermos tuvieron pruebas positivas a pesar de que sus cuadros clínicos eran altamente sugestivos, es muy probable que se deba al tiempo que había transcurrido entre la enfermedad y la toma de las muestras. Algunos de los

Tabla 3: Comparación COVID-19 con otras enfermedades bacterianas raras.

Agente	Eritema	Urticaria	Exantema morbiliforme y descamativo	Exantema vesicular o ampollas	Exantema maculopapular	Exantema purpúrico o isquemia	Enantema Afección Mucosas	Otros
Tífus exantemático (<i>Rickettsia prowazekii</i>)	Inicia con máculas eritematosas no confluentes				Posteriormente afectan tronco, extremidades y respecta cara, palmas y plantas			
Fiebre maculosa de las montañas rocosas (<i>Rickettsia rickettsii</i>)	Inicia con máculas eritematosas en tobillos y muñecas				Evoluciona con petequias centrales. Forma centrípeta y difusa Afecta palmas y plantas Respecta la cara	Sí, asociado a gravedad		
Fiebre del Nilo					En extremidades y tronco			

Tabla 4: Comparación COVID-19 y otras enfermedades inflamatorias, medicamentosas y autoinmunes.

Agente	Eritema	Urticaria	Exantema morbiliforme y descamativo	Exantema vesicular o ampollas	Exantema maculopapular	Exantema purpúrico o isquemia	Enantema Afección Mucosas	Otros
Síndrome de Gianotti-Crosti					Pápulas pequeñas, monomorfas, color rojo pardo o cobrizo, firmes en cara, orejas, nalgas y extremidades			Fenómeno de Koebner
Exantema torácico y periflexural de la infancia	Sí				Inicia unilateral en axila o ingle y se disemina			
Artritis idiopática juvenil					Color salmón, en tronco y extremidades			Linfadenopatía Hepatoesplenomegalia
Lupus eritematoso sistémico	Eritema malar en "alas de mariposa"	En formas crónicas		Sí, con úlceras			Fenómeno de Raynaud Lupus pernio	
Púrpura de Henoch		Ocasional		Vesículas y ampollas		Diseminado en tronco y extremidades inferiores Purpura palpable		Distribuida en nalgas, piernas y zonas extensoras
Enfermedad injerto contra huésped				Estadio IV Eritrodermia con ampollas	Estadio 1: menos 25% superficie corporal Estadio 2: 25-50% estadio 3: más 50% o eritrodermia			
Medicamentosas		Penicilina Cefalosporinas AINEs Anticuerpos Monoclonales y medios de contraste	Penicilinas Cefalosporinas Anticonvulsivantes Alopurinol Sulfonamidas	NET y SSJ Sulfonamidas Anticonvulsivantes AINEs Alopurinol	Pustulosis exantemática Macrólidos Beta lactámicos Calcio-antagonistas	Vasculitis: Penicilinas AINEs Sulfonamidas Cefalosporinas Antihipertensivos Alopurinol Quinolonas Tiazida		

casos de este estudio ocurrieron al inicio de la pandemia, cuando aún no había suficientes lugares donde hacer pruebas, los requisitos eran rigurosos, el precio elevado y las lesiones cutáneas no estaban contempladas como parte de la enfermedad (*Figura 2*).

URTICARIA Y ANGIOEDEMA EN COVID-19

Es de todos conocido que algunos cuadros de urticaria aguda pueden ser provocados por infecciones. La COVID-19 no es la excepción. Las mucosas son el sitio de entrada del

virus y los mastocitos podrían reaccionar a las proteínas virales en forma temprana. Las manifestaciones clínicas son habones y eritema fugaces, pueden o no tener un halo blanquecino y ser localizados o diseminados, en general son muy pruriginosos.

Se presentan en el 10.9 al 22.4% de los casos, dependiendo de la serie.^{11,20-22,32-35} En la casuística mexicana se ha encontrado hasta en un 22.4%.³⁴ Las lesiones han aparecido antes de los síntomas o durante la enfermedad y son muy sospechosas de COVID-19 si además están acompañadas de fiebre.³⁵⁻³⁷ Está reportada la asociación con angioedema³⁷ y rarezas como el caso de dos miembros de la misma familia con daños de este tipo a modo de manifestaciones tempranas de la infección.³⁸ Es raro que se tomen biopsias de lesiones así, sin embargo, se han comunicado casos con hallazgos de dermatitis de interfaz e infiltrados linfo- y neutrofílicos perivasculares en dermis superficial.^{39,40}

La urticaria se ha asociado a enfermedad severa, pudiendo formar parte de un síndrome multisistémico con fiebre, dolor abdominal, diarrea, alteraciones del ritmo cardiaco, hepatitis, alteraciones neurológicas y enfermedad respiratoria. También se han visto formas de urticaria-vasculitis, en esta versión las alteraciones persisten más de 24 horas y pueden ser dolorosas, tendiendo a dejar una leve púrpura residual y transitoria. La biopsia revela vasculitis leucocitoclástica de medianos vasos. Esto parece ser una manifestación de tormenta de citoquinas y podría considerarse un signo de alarma.^{40,41} Si las lesiones aparecen acompañadas de los síntomas sistémicos y el paciente se encuentra hospitalizado, es necesario descartar los medicamentos como agentes causales, al igual que otras causas de urticaria.

Es necesario señalar que la virosis puede también exacerbar casos de urticaria crónica y éstas persistir por semanas después de la enfermedad. Habitualmente, responden bien al tratamiento con antihistamínicos y esteroides en caso necesario. Rodríguez-Jiménez y colaboradores⁴⁰ describieron

un caso de una paciente que presentó lesiones urticarianas, tenía además neumonía bilateral, leucopenia, elevación de transaminasas y marcadores de inflamación elevados. La biopsia reveló una dermatitis de interfaz, con algunos queratinocitos necróticos. La evolución fue tórpida y desarrolló después vesículas. Concluyen que las erupciones urticarianas pueden ser el cuadro inicial de la COVID-19 y que van evolucionando a otros más complicados desde el punto de vista clínico, fisiopatológico e histológico, con pronóstico variable.⁴⁰⁻⁴²

EXANTEMA MACULOPAPULAR

Basados en las grandes series publicadas hasta el momento, el exantema macular (morbiliforme), maculopapular y papulomacular y escamoso, son el evento que con más frecuencia se presenta asociado con la COVID-19. En la literatura corresponde al segundo lugar entre las lesiones causadas por SARS-CoV-2, aparentemente precedida por los seudosabañones.^{4,11,20-22,32-34,41,42}

El exantema maculopapular puede aparecer previo a los síntomas respiratorios, durante la primera o segunda semanas de la enfermedad y también se ha visto hasta 45 días después del diagnóstico. Esto hace pensar que la fisiopatología puede cambiar durante la historia natural de la virosis en donde la carga viral y los elementos de inmunidad juegan un papel importante siendo primordial descartar las reacciones medicamentosas.

Las series reportadas no muestran una idea clara en cuanto a su frecuencia y su tiempo de aparición, pues la descripción del exantema es muy confusa.^{20,21} En el estudio de Daneshgaran D. y colegas, quienes reúnen la mayor serie de casos, hay tres distintas clases que deben estar comprendidas en una sola:

Exantema maculopapular, exantema eritematoso no definido y el exantema "eritema polimorfo-like".²⁰ Si se toma como única la denominada exantema maculopapular, se ha visto que en 5.9% se presentan en forma temprana,

Tabla 5: Comparación de la presentación de las lesiones cutáneas en enfermos con COVID-19 en diferentes series.

	n	Eritema maculopapular y escamoso (%)	Exantema vesicular (%)	Urticaria (%)	Purpúrico livedoide (%)	Seudosabañón (%)
Galván Casas C et al. ²¹	375	47	9	19	6	19
Freeman EE et al. ³¹	716	22	11	16	6	18
AMD (Academia Mexicana de Dermatología)	125	26	15	22	16	8
Daneshgaran et al. ²⁰	996	21	13	11	40	40
Colmexiderma	33	37	18	19	7	7
Ángeles Pedregal						



Figura 1:

Fisiopatología de las lesiones cutáneas por SARS-CoV-2 y génesis de lesiones cutáneas.

58.8% aparecen simultáneos a los indicios característicos de COVID-19 y 34.6% después. Los exantemas eritematosos no definidos aparecen antes de los síntomas, 28.6% durante y 71.4% después. Su duración es entre tres y 18 días.^{42,43} Es importante tomar en cuenta que el exantema maculopapular puede ser el marcador de inicio del padecimiento y se debe siempre sospechar COVID-19.⁴³ Desgraciadamente, no todos los casos tienen PCR+ y alrededor del 50% son negativos. Es capital la vigilancia de los enfermos, por la posibilidad de su capacidad de transmitir la infección, del mismo modo que su estudio en relación a otros diagnósticos; hay que recordar que existen numerosos virus, bacterias y parásitos que pueden causar este tipo de reacciones. Mención importante es la sífilis secundaria, que al igual que la COVID-19 es la gran imitadora.¹⁻⁴

Las lesiones aparecen en el tronco y región proximal de las extremidades, el prurito acompaña a dos de cada tres pacientes. La morfología del exantema está compuesto por máculas, pápulas eritematosas a menudo confluentes, y ocasionalmente placas eczematoideas.^{11,43-45} La afección de las mucosas es rara.

Histológicamente, existe una dermatitis con daño a la unión dermoepidérmica, infiltración por linfocitos en dermis superficial y profunda de predominio perivascular; recientemente, se encontró en los conductos y glándulas sudoríparas dilatación vascular con extravasación de eritrocitos; también se ha visto disqueratosis y datos de vasculitis linfocítica. Existen protocolos para marcar las proteínas virales (*spike*) en la piel de las lesiones, pero aún no se ha encontrado una interpretación adecuada de su hallazgo, hasta el momento se ha interpretado como contacto con el virus. Algunos patrones sugieren vasculitis linfocítica.⁴³⁻⁴⁷

Recientemente se han estado presentando casos de exantemas tardíos, algunos han iniciado vesiculares, posteriormente desarrollan maculopápulas confluentes que se extienden rápidamente y posteriormente descaman.⁴⁶ Habitualmente no tienen fiebre ni síntomas generales, pero podrían desarrollar leucocitosis, eosinofilia, elevación de transaminasas.

Cuadros similares al síndrome de hipersensibilidad (DRESS),²⁷ pustulosis subcórnea aguda^{22,23} eritema polimorfo²² y de otro tipo como SDRIFE²⁶ pueden ser secundarios a los medicamentos y quizá pudieran deberse a la reactivación de herpes 6 y 7, pero por el momento no hay la tecnología para detectarlo.²⁸

Los pacientes que han padecido COVID-19 habitualmente han recibido hidroxycloroquina, azitromicina, paracetamol, lopinavir o ritonavir, tocilizumab, glucocorticoides, ivermectina, nitazoxanida y anticoagulantes. Se debe hacer una investigación profunda acerca de los medicamentos recibidos, muchas veces ellos estuvieron hospitalizados e ignoran del todo lo que les dieron.

Aproximadamente el 30% de los enfermos tienen reacciones a medicamentos, a uno o a múltiples fármacos; tienen prueba epicutánea positiva,⁴⁸ lo que podría ser de ayuda para diferenciarlas.

Se desconoce a ciencia cierta si estas reacciones tienen elementos de patología viral directa, si existen complejos inmunes involucrados y el papel que juegan los medicamentos o si su aparición es producto de todo lo anterior.

EXANTEMA VESICULAR

Esta dermatosis se caracteriza por ser monomorfa, vesículas sobre base eritematosa que varían entre dos a 5 mm, y pueden ser localizadas o diseminadas.⁴⁹

Dentro de la casuística de Marzano y colaboradores,⁵⁰ observaron 22 casos de erupción variceliforme los cuales contaban con PCR+, siendo de mayor prevalencia en hombres con una edad promedio de 60 años. Dentro de la evolución clínica, las lesiones se presentaron en forma simultánea e incluso precedían a los síntomas generales y respiratorios de COVID-19.⁴⁹⁻⁵¹

En la literatura, se encuentran diversos reportes de exantemas vesiculosos, también llamados “varicela-like”, para los autores, al igual que para Mahé y colaboradores, es importante remarcar que los deterioros vesiculosos no guardan similitud con la varicela.^{49,50,52}

El hallazgo clínico de excelencia, en la infección por virus de varicela zóster, es la aparición de lesiones en diferente estado de evolución que afectan a todo el cuerpo, incluyendo la piel cabelluda y la cara. A diferencia de las manifestaciones cutáneas de infección por SARS-CoV-2, donde las heridas se observan con mayor frecuencia en tronco, extremidades y cuello, es muy rara la afección de la cabeza. Otra diferencia entre estas entidades es que las vesículas tienden a reventarse y formar abrasiones secundarias de tipo costroso, en el caso de la varicela, evolucionan de vesícula a pústula y de ahí a la costra.¹⁻⁴ Las lesiones vesiculosas generalmente se acompañan de prurito, y en menor frecuencia de dolor u otras manifestaciones agregadas.^{21,49} No son infectantes, ya que los virus RNA no pueden reproducirse en células epidérmicas como los virus DNA. Esto fue estudiado por Fernández-Nieto, buscando

SARS-CoV-2 y VVZ directo en las ampollas de los enfermos de COVID-19.⁵¹

En la serie de casos publicada por Fernández-Nieto y colaboradores,⁵¹ se habla de dos patrones: disseminado y localizado, siendo el patrón disseminado el más frecuente con el 75% de pacientes pudiendo presentar ulceraciones en diferente estado de evolución, en tanto que el localizado exhibe lesiones vesiculosas monomorfas.

Histológicamente, Mahé observó vesículas intraepidérmicas o suprabasales uniloculares con acantólisis no balonizante, disqueratosis eosinofílica con aspecto “pomegranate-like”.^{52,53} El grupo de Fernández-Nieto encontró más efectos balonizantes que Mahé, y con ayuda de herramientas moleculares como la inmunohistoquímica, pudo hallar proteínas virales de SARS-CoV-2 en el endotelio de los vasos.⁵³

A pesar de los diversos estudios y múltiples hipótesis, aún no se cuenta con la información necesaria para entender con mayor exactitud la fisiopatología de esta manifestación cutánea, así como la relación con la evolución clínica del paciente y los desenlaces posibles.

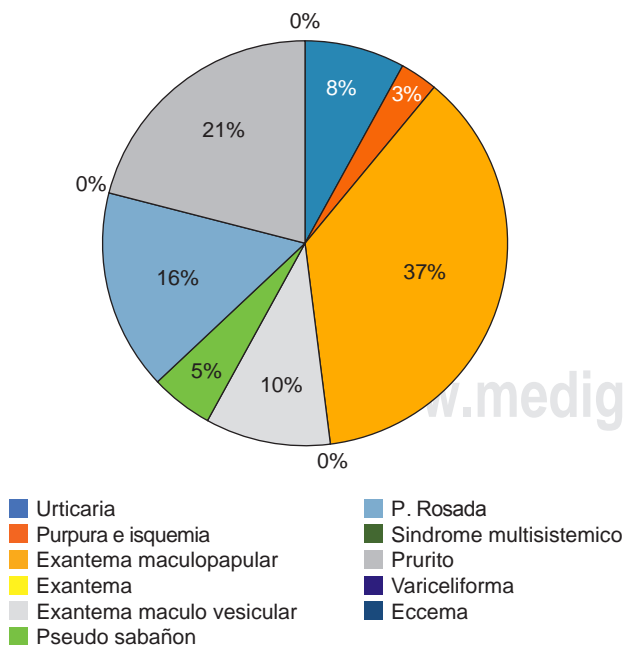
LESIONES ACRALES: SEUDOSABAÑONES O DEDOS COVID

Las lesiones inflamatorias acrales fueron reportadas por varios grupos de dermatólogos europeos, principalmente en Francia, donde la comunicación por medios digitales hizo circular miles de fotografías por WhatsApp.⁵³ Más de 140 fotografías de dermatólogos privados que vieron casos leves de COVID-19 reportaron seudosañones. Los dermatólogos españoles reportaron en su gran serie un grupo de niños y adultos jóvenes con una media de 14 años. Son alteraciones eritemato-violáceas alrededor de las uñas de las manos y los pies (seudosañones o dedos COVID-19).²¹

Habitualmente, las desarrollan pacientes que tuvieron contacto con personas contagiadas, no tienen sintomatología respiratoria ni digestiva asociada, tienen PCR- y no presentan anticuerpos IgG, no contagian la enfermedad. Es más frecuente en mujeres que en hombres y son escasos los que presentan síntomas generales, 5% fiebre y ocasionalmente diarrea.³³

La serie de Galván-Casas y colegas²¹ muestra una frecuencia del 19% del total de lesiones relacionadas a COVID-19. Se describen desde pequeñas pápulas eritematoedematosas de milímetros de diámetro hasta grandes placas que afectan toda una falange. Se presentan más en los pies (84%) que en las manos (5.1%), 10% en ambos sitios. También se han descrito en talones y codos. Pueden ser únicas o múltiples. Son susceptibles de presentarse como eritema acral 30%, dactilitis 20%, maculopápulas en 35% y patrones mixtos en un 15%.^{54,55} El edema está presente

Figura 2: Frecuencia de manifestaciones cutáneas en nuestra casuística.



en el 36.4% de los casos, pudiéndose encontrar vesículas hemorrágicas. Se ha descrito la sensación de quemadura o ardor hasta en un 54.4%, el prurito está presente en un 30%, en 20 a 27% de los eventos son asintomáticos. Su duración es de aproximadamente 12.5 días.^{13,14,34,35,43,44} Se describe que 69.7% de los afectados no cursan con ningún síntoma general y sólo el 30.3% presentaron alguno como astenia, adinamia, tos, diarrea, fiebre, mialgia, cefalea y odinofagia. Parecen afectar con mayor frecuencia a mujeres que a hombres (68% versus 32%). Rara vez elevan los indicadores de inflamación sistémica. Habitualmente su aparición es tardía, se inicia a las tres semanas de haberse presentado un contacto con un infectado o de haber comenzado los propios síntomas.¹¹

Andina y colaboradores⁵⁵ estudiaron 22 pacientes con seudosañones. Encontraron una media etaria de 12 años. La aparición de las lesiones después del contacto, o de la infección por SARS-CoV-2 fue de uno a 28 días con media de siete días.

Ningún paciente tenía antecedentes de enfermedades reumáticas como lupus eritematoso, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, fenómeno o enfermedad de Reynaud, acrocianosis por crioglobulinas o previa historia de sañones. Se presentó prurito y dolor moderado en 9.41% y 7.32% respectivamente. Diez enfermos presentaron algún síntoma respiratorio como tos o rinorrea, nueve pacientes 41% dolor abdominal o diarrea y dos más tenían una combinación de ambos síntomas.⁵⁶

Freeman y su equipo⁵⁷ estudiaron 505 casos de daños cutáneos de COVID-19 y encontraron 318 incidentes de lesiones pernio-like, pacientes jóvenes con un promedio de edad de 25 años. Sólo el 7% tuvieron PCR, IgM o IgG positiva. Todos habían tenido contacto reciente con contagiados con enfermedad COVID. Otras señales estuvieron presentes en 45% de ellos; 21% tos, odinofagia en 12% y fiebre moderada en 12%. Las lesiones se presentaron antes de los síntomas en el 13%, 15% al mismo tiempo y 54% al final o posterior. Los indicios fueron leves en la mayoría, sólo seis pacientes fueron hospitalizados, cuatro sobrevivieron y dos murieron. No parece ser tan inocuo como se pensaba.^{58,59}

Al parecer, estas manifestaciones aparecen por el efecto de la liberación de múltiples citoquinas que inducen vasculitis y microangiopatía. El daño endotelial es mediado por citoquinas y depósito de complemento, que favorece la presencia de trombos hialinos en vasos de pequeño calibre. Histológicamente se observa edema de la dermis, infiltrado linfoide angiocéntrico, así como degeneración de la membrana basal, exocitosis de linfocitos a la epidermis y las glándulas sudoríparas de tipo écrino con predilección por el acrosiringio.⁵⁹

Ramondetta y colegas⁵⁸ afirman que la cantidad de pacientes con lesiones inflamatorias acrales, similares al

eritema pernio idiopático (causado por frío), fue realmente anormal durante lo que va de la pandemia, aun cuando ésta inició en los meses fríos del año. Se observaron varios sucesos, inclusive en la misma familia, con deterioros similares y un raro incremento de los casos pediátricos.⁶⁰

Hay autores como Herbert, Locatelli, Docampo y colaboradores^{12,13,57} que han estudiado las lesiones inflamatorias acrales desde el punto de vista histológico, inmunohistoquímico y serológico en sujetos sospechosos de contacto o haber padecido COVID-19. Sus hallazgos revelaron que los seudosañones tienen pocas posibilidades de relacionarse con esta enfermedad. Los principales argumentos son que en estos enfermos la PCR es negativa, quizá esto se deba a que es una manifestación tardía o bien que la carga viral no es suficiente para dar una prueba de PCR+; además pocos sufren seroconversión. La mayoría de los enfermos son niños o adultos jóvenes, son paucisintomáticos, y la aparición de las heridas ha coincidido con el invierno europeo, quizá por ello se relacionó con tanta frecuencia.

Kanitakis y Herman⁵⁹ estudiaron la presencia de antígenos de SARS-CoV-2 en las biopsias de más de 30 sospechosos y no encontraron proteínas virales.⁶⁰

El Hachem y colegas¹³ hicieron video-capilaroscopia en 19 enfermos con lesiones acrales sospechosas de COVID-19, encontrando edema, dilatación anormal de los capilares y microhemorragias. Dos de sus pacientes tuvieron SARS-CoV-2 positivo.

El 57.9% tuvieron edema postcapilar en las manos y 26.3% en los pies; la dimensión capilar anormal 36.8% en manos y 36.8% en pies; la morfología fue anormal en el 73% en las manos y en 52.6% en los pies; por último, se encontraron microhemorragias 21% en manos y 36.8% en pies. En la inmunofluorescencia de 11 aquejados hubo depósito granular de C3 en la pared de los vasos de la dermis, cuerpos coloides en la unión dermoepidérmica, IgM positiva en cuatro casos y dos a IgG. La PCR negativa y la serología contra la nucleocápside fue negativa en todas las ocasiones, S1 positiva en un caso y limítrofe en tres.

A los pocos días, Colmenero y colaboradores¹⁶ reportaron los resultados del estudio de siete pacientes con seudosañones y contacto con enfermos de COVID-19: cuatro hombres y tres mujeres. Encontraron infiltrado CD3+ con predominio de células T ayudadoras (CD4) y linfocitos B maduros CD20+. Con microscopia electrónica, en un enfermo lograron ver una imagen sospechosa de presencia del virus y concluyen que, efectivamente, los seudosañones son una manifestación de COVID-19. En este sentido, Gamblichler¹⁴ comunicó el caso de una mujer de 80 años con COVID-19 y neumonía, que desarrolló una lesión acral tres semanas después de haber iniciado los síntomas, el marcaje inmunohistoquímico para proteínas SARS-CoV-2

fue positivo en las glándulas sudoríparas. Relacionan la lesión cutánea con el virus e inclusive proponen al sudor como una posible fuente de contagio.

En México, las lesiones acrales son raras, se desconoce la razón, aunque no hay publicaciones al respecto.

CONCLUSIONES

El virus SARS-CoV-2, aun cuando no se conoce la frecuencia con que afecta la piel, puede imitar múltiples cuadros virales, bacterianos, autoinmunes y reaccionales. La fisiopatología parece estar relacionada con el daño vascular causado por el virus. La presencia del virus en las ulceraciones cutáneas es controversial. Las lesiones podrían aparecer en cualquier momento de la enfermedad. En tiempo de pandemia, sospechar el diagnóstico de COVID-19 es clave para evitar su diseminación, pero al convivir con la enfermedad por tiempo prolongado, no se debe olvidar la enorme lista de diagnósticos diferenciales.

REFERENCIAS

- Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, Cogorno L, Javor S, Toniolo A et al. Contemporary infectious exanthems: an update. *Future Microbiol.* 2017; 12: 171-193. doi: 10.2217/fmb-2016-0147.
- Kang JH. Febrile illness with skin rashes. *Infect Chemother.* 2015; 47 (3): 155-166.
- Ely JW, Seabury Stone M. The generalized rash: part I. Differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2010; 81 (6): 726-734.
- Muzumdar S, Rothe M, Grant-Kels JM. The rash with maculopapules and fever in adults. *Clin Dermatol.* 2019; 37 (2): 109-118.
- Castillo SA, Pham AK, Dinulos JG. Cutaneous manifestations of systemic viral diseases in neonates: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2017; 29 (2): 240-248.
- Soman L. Fever with rashes. *Indian J Pediatr.* 2018; 85 (7): 528-534. doi: 10.1007/s12098-017-2459-1.
- Watts Santos A, Ocampo Candiani J. Manifestaciones dermatológicas en dengue, zika y chikungunya. *Dermatología Cosmet Medica y Quir.* 2019; 17 (1): 52-59.
- Lipsker D. Paraviral eruptions in the era of COVID-19: Do some skin manifestations point to a natural resistance to SARS-CoV-2? *Clin Dermatol.* 2020; 38 (6): 757-761. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.06.005.
- Kubanov AA, Deryabin DG. Skin manifestations in COVID-19 provide a clue for disease's pathophysiology understanding. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35 (1): e3-e4. doi: 10.1111/jdv.16902.
- Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, van Blarcum de Graaff Mello C, Caputo GC, Vieira IC. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res.* 2020; 69 (8): 745-756. doi: 10.1007/s00011-020-01370-w.
- Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Cutaneous manifestations in the context of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020; 111 (9): 734-742. doi: 10.1016/j.ad.2020.08.002.
- Hébert V, Duval-Modeste AB, Joly P, Lemée V, Cellier L, Jouen F et al. Lack of association between chilblains outbreak and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: histologic and serologic findings from a new immunoassay. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (5): 1434-1436. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.048.
- El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, Carsetti R, Carnevale C, Ciofi Degli Atti M et al. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): 2620-2629. doi: 10.1111/jdv.16682.
- Gambichler T, Reuther J, Stücker M, Stranzenbach R, Torres-Reyes C, Schlottmann R, Schmidt WE, Hayajneh R, Sriram A, Becker JC." A review of dermatologic manifestations of coronavirus 2019 (COVID-19) disease" *Dermatology Research and Practice :Volume 2020, Article ID 9360476, https://doi.org/10.1155/2020/9360476*
- Docampo-Simón A, Sánchez-Pujol MJ, Juan-Carpena G, Palazón-Cabanes JC, Vergara-De Caso E, Berbegal L et al. Are chilblain-like acral skin lesions really indicative of COVID-19? A prospective study and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (9): e445-e447. doi: 10.1111/jdv.16665.
- Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (4): 729-737. doi: 10.1111/bjd.19327.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382 (13): 1199-1207.
- Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82 (5): e177. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.036.
- Recalcatti S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (5): e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387.
- Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous manifestations of COVID-19: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21 (5): 627-639. doi: 10.1007/s40257-020-00558-4.
- Galván Casas C, Catala A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (1): 71-77. doi: 10.1111/bjd.19163.
- Robustelli Test E, Vezzoli P, Carugno A, Raponi F, Gianatti A, Rongioletti F et al. Acute generalized exanthematous pustulosis with erythema multiforme-like lesions induced by hydroxychloroquine in a woman with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (9): e457-e459. doi: 10.1111/jdv.16613.
- Ayatollahi A, Robati RM, Kamyab K, Firooz A. Late-onset AGEP-like skin pustular eruption following COVID-19: a possible association. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): e14275. doi: 10.1111/dth.14275.
- Chicharro P, Rodríguez-Jiménez P, Muñoz-Aceituno E, De Argila D, Muñoz-Hernández P, Llamas-Velasco M. SDRIFE-like rash associated with COVID-19, clinicopathological correlation. *Australas J Dermatol.* 2021; 62 (1): 88-89. doi: 10.1111/ajd.13444.
- Caputo V, Schroeder J, Rongioletti F. A generalized purpuric eruption with histopathologic features of leucocytoclastic vasculitis in a patient severely ill with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e579-e581. doi: 10.1111/jdv.16737.
- Labé P, Ly A, Sin C, Nasser M, Chapelon-Fromont E, Ben Said P et al. Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e539-e541. doi: 10.1111/jdv.16666.
- Herman A, Matthews M, Mairlot M, Nobile L, Fameree L, Jacquet LM et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in a patient with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (12): e768-e700. doi: 10.1111/jdv.16838.
- Drago F, Ciccarese G, Rebora A, Parodi A. Human herpesvirus-6, -7, and Epstein-Barr virus reactivation in pityriasis rosea during COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93 (4): 1850-1851. doi: 10.1002/jmv.26549.

29. Capocasale G, Nocini R, Faccioni P, Donadello D, Bertossi D, Albanese M et al. How to deal with coronavirus disease 2019: A comprehensive narrative review about oral involvement of the disease. *Clin Exp Dent Res*. 2021; 7 (1): 101-108. doi: 10.1002/cre2.332.
30. Falkenhain-López D, Agud-Dios M, Ortiz-Romero PL, Sánchez-Velázquez A. COVID-19-related acute genital ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (11): e655-e656. doi: 10.1111/jdv.16740.
31. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83 (4): 1118-1129. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1016.
32. Rahimi H, Tehranchinia Z. A Comprehensive review of cutaneous manifestations associated with COVID-19. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 1236520. doi: 10.1155/2020/1236520.
33. Wollina U, Karadag AS, Rowland-Payne C, Chiriack A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: a review. *Dermatol Ther*. 2020; 33 (5): e13549. doi: 10.1111/dth.13549.
34. Welsh E. Academia Mexicana de Dermatología webinar agosto 2020. Resultados preliminares no publicados a la fecha.
35. Quintana-Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Valero-López I, Chiloeches-Fernández C, Sendagorta-Cudós E, Herranz-Pinto P. Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection. *JAAD Case Rep*. 2020; 6 (6): 498-499. doi: 10.1016/j.jcdr.2020.04.026.
36. van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (7): e300-e301. doi: 10.1111/jdv.16523.
37. Najafzadeh M, Shahzad F, Ghaderi N, Ansari K, Jacob B, Wright A. Urticaria (angioedema) and COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (10): e568-e570. doi: 10.1111/jdv.16721.
38. Cepeda-Valdes R, Carrion-Alvarez D, Trejo-Castro A, Hernandez-Torre M, Salas-Alanis J. Cutaneous manifestations in COVID-19: familial cluster of urticarial rash. *Clin Exp Dermatol*. 2020; 45 (7): 895-896. doi: 10.1111/ced.14290.
39. Algaadi SA. Urticaria and COVID-19: a review. *Dermatol Ther*. 2020; 33 (6): e14290. doi: 10.1111/dth.14290.
40. Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, De Argila D, Muñoz-Hernández P, Llamas-Velasco M. Urticaria-like lesions in COVID-19 patients are not really urticaria - a case with clinicopathological correlation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (9): e459-e460. doi: 10.1111/jdv.16618.
41. Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Diagnostic and prognostic values of cutaneous manifestations in COVID-19. *Dermatol Ther*. 2020; 33 (4): e13650. doi: 10.1111/dth.13650.
42. Young S, Fernandez AP. Skin manifestations of COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc031.
43. Reymundo A, Fernández-Bernáldez A, Reolid A, Butrón B, Fernández-Rico P, Muñoz-Hernández P et al. Clinical and histological characterization of late appearance maculopapular eruptions in association with the coronavirus disease 2019. A case series of seven patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (12): e755-e757. doi: 10.1111/jdv.16707.
44. Lavery MJ, Bouvier CA, Thompson B. Cutaneous manifestations of COVID-19 in children (and adults): A virus that does not discriminate. *Clin Dermatol*. 2020. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.10.020.
45. Goldust M, Abdelmaksoud A, Shuang Z, Xiang C, Navarini AA. Fever with rash in COVID-19: viral exanthema or secondary lesions? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (9): e464-e465. doi: 10.1111/jdv.16639.
46. Rosell-Díaz AM, Mateos-Mayo A, Nieto-Benito LM, Balaguer-Franch I, Hernández de la Torre-Ruiz E, Lainez-Nuez A et al. Hallazgos histopatológicos en lesiones cutáneas inducido por COVID-19: correlación clínico-patológica de los patrones dermatológicos de SARS-CoV-2: revisión de la literatura. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (9): e464-e465. doi: 10.1111/jdv.16639.
47. Pereira N, Canelas MM, Santiago F, Brites MM, Goncalo M. Value of patch tests in clindamycin-related drug eruptions. *Contact Dermatitis*. 2011; 65 (4): 202-207.
48. Herrero-Moyano M, Capusan TM, Andreu-Barasoain M, Alcántara-González J, Ruano-Del Salado M, Sánchez-Largo Uceda ME et al. A clinicopathological study of eight patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (9): e460-e464. doi: 10.1111/jdv.16631.
49. Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 38 (9): 1715-1721. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.011.
50. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83 (1): 280-285.
51. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, de Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A 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.
52. Mahé A, Birckel E, Merklen C, Lefebvre P, Hannedouche C, Jost M et al. Histology of skin lesions establishes that the vesicular rash associated with COVID-19 is not 'varicella-like'. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (10): e559-e561. doi: 10.1111/jdv.16706.
53. Duong TA, Velter C, Rybojad M, Comte C, Bagot M, Sulimovic L et al. Did Whatsapp® reveal a new cutaneous COVID-19 manifestation? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (8): e348-e350. doi: 10.1111/jdv.16534.
54. Marraha F, Al Faker I, Gallouj S. A review of the dermatological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Dermatol Res Pract*. 2020; 2020: 9360476. doi: 10.1155/2020/9360476.
55. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas JA, 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.
56. Locatelli AG, Robustelli Test E, Vezzoli P, Carugno A, Moggio E, Consonni L et al. Histologic features of long-lasting chilblain-like lesions in a paediatric COVID-19 patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (8): e365-e368. doi: 10.1111/jdv.16617.
57. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83 (2): 486-492. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.109.
58. Ramondetta A, Panzone M, Dapavo P, Ortoncelli M, Giura MT, Licciardello M et al. Chilblain acral lesions in the COVID-19 era. Are they marker of infection in asymptomatic patients? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (9): e440-e441. doi: 10.1111/jdv.16636.
59. Kanitakis J, Lesort C, Danset M, Jullien D. Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic ("COVID toes"): histologic, immunofluorescence, and immunohistochemical study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83 (3): 870-875. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.145.
60. Herman A, Peeters C, Verroken A, Tromme I, Tennstedt D, Marot L et al. Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol*. 2020; 156 (9): 998-1003. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2368.

Conflicto de intereses: Sin conflicto de intereses.



COVID-19 y manifestaciones cutáneas asociadas a trombosis y/o fenómenos microangiopáticos

COVID-19 and skin manifestations associated with thrombosis and/or microangiopathic phenomena

Eduardo David Poletti Vázquez,* María Graciela Guzmán Perera†

Citar como: Poletti VED, Guzmán PMG. COVID-19 y manifestaciones cutáneas asociadas a trombosis y/o fenómenos microangiopáticos. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (s1): s21-s26. <https://dx.doi.org/10.35366/101024>

Resumen

La enfermedad por el virus SARS-CoV-2 produce hipoxemia silenciosa progresiva. El detrimento causado por el germen *per se* y el mediado por la “tormenta inmunológica” por células inflamatorias y citoquinas causan una severa destrucción de la estructura de los alveolos pulmonares, además de efectos tromboticos e inflamatorios, que aparecen por daño citotóxico (vasculitis) mediado por depósitos de complemento activado por la vía alterna a nivel de los pequeños vasos de toda la economía. Esto provoca una hipoxia grave de los tejidos, sobre todo de las zonas acrales. Las manifestaciones cutáneas varían desde lesiones purpúricas, púrpura retiforme, livedo racemosa, cianosis y necrosis (gangrena). Estas manifestaciones son marcadores de la severidad de la enfermedad y ensombrecen el pronóstico.

Palabras clave: Hipoxia, trombosis, vasculitis, púrpura, cianosis, necrosis.

Abstract

The SARS-CoV-2 virus disease produces progressive silent hypoxemia. The damage caused by the germ *per se*, and that mediated by the “immune storm” by inflammatory cells and cytokines, provokes severe devastation of the structure of the pulmonary alveoli, in addition to thrombotic and inflammatory effects, which appear due to cytotoxic and complement activation (vasculitis) and deposition, at the level of the small vessels of the entire economy. This causes severe tissue hypoxia, especially in the acral areas. Cutaneous manifestations range from purpuric lesions, purpura retiform, livedo racemose, cyanosis, and necrosis (gangrene). These manifestations are markers of the severity of the disease and darken the prognosis.

Keywords: Hypoxia, thrombosis, vasculitis, purpura, cyanosis, necrosis.

Para muchos, en lugar de buscar una “causa de la muerte” cuando fallecen, deberíamos buscar una “causa de la vida” cuando aún siguen por aquí.
Anónimo

INTRODUCCIÓN

En el curso del 2020 se ha aprendido que el SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus que posee alta capacidad de

mantenerse disperso (como aerosol en el aire por más de tres horas), sobrevive 72 horas en diversas superficies y tiene un periodo de incubación inferior a dos semanas, logrando una pronta carga viral alta en aparato respiratorio. También, en función del catastrófico número de fallecidos que ha provocado, queda claro que una mayor oxidación celular paralela al envejecimiento y la coexistencia con enfermedades como la diabetes mellitus, explica por qué los gerontes y las personas con enfermedades crónicas se

www.medigraphic.org.mx

* Internista Dermatólogo en ejercicio privado en Aguascalientes, Ags. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Aguascalientes y Facultad de Medicina de la Universidad Cuauhtémoc, Expresidente de la Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica. Miembro del Colmexiderma. México.

† Dermatóloga del Hospital Ángeles Pedregal. Expresidenta de la Academia Mexicana de Dermatología, Fundación Mexicana para la Dermatología y del Colmexiderma. México.

Correspondencia:

Eduardo David Poletti Vázquez
Correo electrónico: drpoletti@dermanorte.com.mx



www.medigraphic.com/actamedica

infectan más a menudo y más gravemente. ¿Se tendrá que usar mascarilla toda la vida?

En el presente artículo se pretende describir el daño vascular producido por el virus SARS-CoV-2, el papel de los efectos trombóticos y la tormenta inmunológica a nivel de la piel, y sus consecuencias.

FISIOPATOLOGÍA DEL SARS-CoV-2 Y SUS EFECTOS EN LOS VASOS CUTÁNEOS

Dentro de una célula anfitriona, el SARS-CoV-2 secuestra la maquinaria metabólica de la célula para replicarse y propagarse. Sus picos de proteína viral se adhieren a un receptor de proteína en la superficie de la célula anfitriona llamado ACE2, fusionando las membranas alrededor de la célula y el virus. Este proceso permite que ese germen entre en la célula y coopte su maquinaria de creación de proteínas, para hacer nuevas copias de sí mismo. Los estudios iniciales para la tipificación del nuevo coronavirus identificaron al receptor de superficie celular de la enzima convertidora de angiotensina tipo dos (ACE2), como el receptor clave en la patogénesis de la infección. Otras familias de coronavirus utilizan el receptor de la dipeptidil-peptidasa cuatro (DPP4). El receptor ACE2 se encuentra en la superficie de células epiteliales pulmonares, en los enterocitos del intestino delgado, en las células endoteliales de venas y arterias y en las células del músculo liso arterial de múltiples órganos, entre ellos el sistema tegumentario.¹

La replicación viral dentro de las células causa daño celular directo, con liberación de alarminas proinflamatorias (efecto viral directo); sumado a esto, las partículas virales pueden crear respuestas inmunes innatas, que incluyen la activación de macrófagos alveolares y de la cascada del complemento a través de la vía de la lectina.¹ Desde el momento en que comenzaron a reportarse enfermos con neumonía crítica por SARS-CoV-2, con fenómenos isquémicos acrales, como acrocianosis, púrpura retiforme y gangrena, se planteó la necesidad del uso de terapia anticoagulante ya que, a la par, se evidenciaron alteraciones en el dímero D, en el fibrinógeno y en los productos de éste. Actualmente, el manejo más optimizador en pacientes moderada a gravemente afectados, es usando dexametasona y enoxiparina.² La fisiopatología subyacente a este hallazgo clínico no está clara, pero podría estar relacionada tanto con los efectos citotóxicos directos del virus como con la inflamación del huésped y las anomalías de la coagulación.

Fue precisándose que la tasa de mortalidad sería mayor al 70%. El estado hipercoagulable *per se* en los enfermos con infección por SARS-CoV-2, es uno de los sucesos más graves con altas repercusiones en el sistema tegumentario. Continúan realizándose esfuerzos inauditos a diario para comprenderlos mejor, diagnosticarlos más precozmente y

advertir las implicaciones ulteriores a nivel sistémico.³ El contagio del síndrome respiratorio agudo grave por dicho virus se asocia con desórdenes trombóticos arteriales y venosos. En diversos registros, se han plasmado complicaciones trombóticas en que van del 3% de enfermos hospitalizados no críticos hasta el 35% de los hospitalizados en estado crítico. Se desconoce el riesgo de tromboembolismo en el contagio por SARS-CoV-2 en enfermos no hospitalizados. Los trastornos trombóticos incluyen infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y tromboembolismo venoso, con más frecuencia. Los hallazgos de microtrombos en múltiples sistemas de órganos, incluidos los pulmones, el corazón y los riñones, sugieren que la trombosis puede contribuir a la disfunción de órganos multisistémicos en pacientes graves de COVID-19. Los conocedores del tema se han esforzado en estructurar un “algoritmo mundial” para el enfoque diagnóstico, el manejo clínico y el tratamiento. Es un área de investigación dinámica, y se esperan hallazgos en curso a medida que la pandemia continúe.⁴ Hoy día, las biopsias de la piel ya han podido determinar que existe vasculopatía trombogénica paucinflamatoria con depósitos de complemento C5b-9 y C4d.

La explicación más viable para este fenómeno es el constatar mecanismos dependientes de vías alternas de complemento así como de lectina, y los fenómenos trombóticos en los afectados con este agente infeccioso, y de ello, suponer el camino para que se establezcan los fenómenos procoagulantes en otros órganos.⁵ La clasificación, propuesta por Galván Casas y colaboradores,⁶ indicó que las manifestaciones cutáneas de COVID-19 fuesen organizadas en cinco patrones clínicos. De éstos, el patrón número cinco corresponde al denominado “vasculonecrotico”, que engloba lesiones livedoides y necróticas, y que aparece con mayor frecuencia en pacientes ancianos (edad media de 63 años) con un curso severo de la infección (mortalidad del 10%) y un evidente síndrome de activación macrofágica. Las livedos, con patrones vasculares tipo *reticularis* (morfología con patrón de disposición en anillos completos) y racemosa, con ramificación más grande y anillos incompletos, son fiel reflejo de problemas intraluminales: flujo sanguíneo lento intravascular, propiciados por crioglobulinemia, criofibrinogenemia, u obstrucción de vasos por anticuerpos antifosfolípidos, necrosis por heparina y/o vasculopatía livedoide. El clínico seleccionará el sitio exacto para la toma de biopsia por escisión elíptica de piel de apariencia normal en el centro del patrón de red. Estos cambios son secundarios a la respuesta vasoespástica por depleción del flujo sanguíneo hacia y dentro de la piel, y probable “fuga” de sangre desoxigenada en el plexo venoso y subsecuente “apariencia viva”.

En el escenario de este cortejo inmunológico, las células de la línea blanca evidencian a los linfocitos T y a los

macrófagos en esa variante de respuesta inmune hipercitoquinética y trombótica asociada. Remata esto en una verdadera hiperexpresión “no controlada” de citoquinas en el organismo, por alteración de células específicas de esa citada línea.⁷ La expresión clínica tan pleomórfica hacia la piel, de estos cambios microangiopáticos, puede comprenderse de forma práctica al subdividir las reacciones en dos tipos: 1) las que se caracterizan por un fenómeno del todo similar al síndrome de activación macrófagica (isquemia acral, gangrena, púrpura retiforme, livedos racemosa y *reticularis*), con un pronóstico ominoso con relación a la morbimortalidad de los enfermos, y 2) aquellas que se podrían relacionar con un pronóstico benigno autorresolutivo en pacientes generalmente jóvenes, por activación de una respuesta temprana al interferón tipo I (lesiones similares a perniosis o “pseudosabañones”).⁸ La activación del complemento y las diversas respuestas inmunes permiten el reclutamiento de leucocitos, con una proliferación exagerada de linfocitos y con liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8), de interferón gamma y de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, entre otros.

El interferón gamma en grandes cantidades estimula los macrófagos y libera ferritina; la IL-6 produce fiebre en los individuos y la hemofagocitosis podría conducir a pancitopenia.⁹ Simultáneamente, los macrófagos liberan el factor activador del plasminógeno, que puede ser uno de los múltiples mecanismos que explicarían los episodios trombóticos y la elevación del dímero D, junto con otros hallazgos como el papel de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. En efecto, se han acumulado diversas

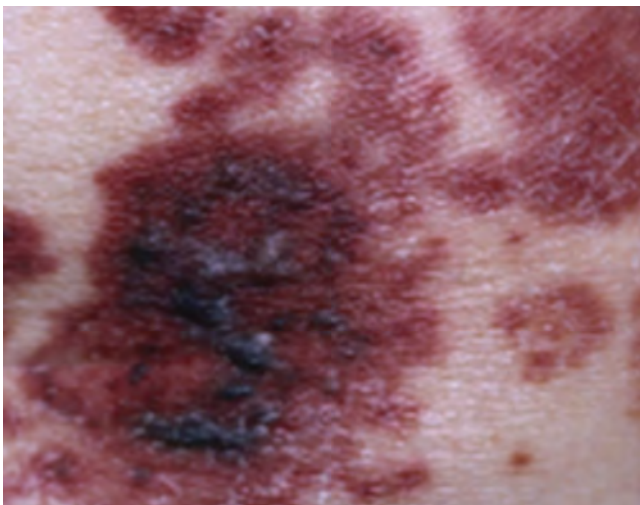


Figura 1: Iconografía que muestra un acercamiento a placas arrosariadas, violáceas y livedoides, dispuestas en forma de círculos completos, propias de la livedo reticularis.



Figura 2: Ambas palmas de las manos de un enfermo con lesiones acroisquémicas activas en fase aguda.

publicaciones para determinar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (en particular el anticoagulante lúpico), en pacientes con contagio por el SARS-CoV-2. En esos casos, la livedo *reticularis* será el hallazgo más común, y con menor frecuencia: úlceras en las piernas, pseudovasculitis, gangrena digital, necrosis cutánea, hemorragias en astilla y púrpura retiforme (sugestivas de oclusión). Por laboratorio se encontrarán: anticuerpos anticardiolipina (más sensibles, más comúnmente positivos), anticoagulante lúpico y anticuerpo anti- β 2-glicoproteína I (más específico); uno o varios podrían ser positivos y falso serología positiva para sífilis. Ha sido parte sustancial que pudiese facilitar el entendimiento de los fenómenos acroisquémicos (a excepción de las lesiones tipo perniosis), de la necrosis e incluso los hallazgos de livedo *reticularis* y racemosa en algunos enfermos con respuestas trombóticas multisistémicas concomitantes.

Variadas observaciones han sugerido que la criofibrinogenemia pudiese estar implicada en la patogénesis de estos daños en la piel. Por lo tanto, continuará siendo relevante que ésta también deba investigarse en la presencia de infección por SARS-CoV-2, como posible mecanismo de coagulopatía y trombo en las personas afectadas.^{10,11} Para sospechar crioglobulinemia, pueden considerarse sangre hiperviscosa y la presencia de la “tríada de Meltzer” (púrpura, artralgia y mialgia), que en general se asocian con las crioglobulinemias de tipos II y III y diversas patologías virales o del tejido conectivo-vascular. Los pacientes que han presentado placas eritematosas localizadas en los

dedos y/o máculas purpúricas localizadas en los pies, y cuya inmunohistoquímica muestre depósitos de C3d y C4d en las paredes de los vasos, tienen pruebas de crioproteínas positivas en dos tercios (65%) de los evaluados. Además, esa posible asociación entre sangre e infección podría tener implicaciones terapéuticas. Aunque el anticoagulante con heparina se ha administrado para tratar la criofibrinogenemia, parece ser menos eficaz que otros, como enoxiparina.¹²

Otra hipótesis que explica los cambios sistémicos y epidérmicos es la llamada sepsis viral en COVID-19, la cual se plantea a partir de los múltiples hallazgos de deterioro multiorgánico en las autopsias de aquellos que mueren por síndrome de dificultad respiratoria aguda por SARS-CoV-2.^{5,8} Al parecer, la gran cantidad de citoquinas liberadas, en especial el TNF alfa, inducen la muerte de las células infectadas por vías dependientes de apoptosis, sumado a la aparente capacidad del germen de infectar a los linfocitos T, lo que genera la linfopenia en estos enfermos. También se afirma actualmente que hay evidencia suficiente que fundamenta el daño esencial por SARS-CoV-2, de forma directa a la célula endotelial, con posterior inflamación difusa de ésta, y ulterior apoptosis del endotelio vascular. A favor de esta teoría se encuentran la mortalidad descrita en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus (con micro y macroangiopatías crónicas) y/o enfermedad cardiovascular crónica ocasionando lesiones acroisquémicas cutáneas (Figuras 1 a 3).

Las lesiones acroisquémicas también son resultado de un estado procoagulante microangiopático. El paciente



Figura 3: Cara plantar de dedos y antepié, con exantema purpúrico, sugestivo de trombosis microangiopática.



Figura 4: Dedo índice, que en su cara palmar muestra esfacelación.

con COVID-19 que desarrolle púrpura retiforme o livedo racemosa o reticularis (Figura 1), en el transcurso de su enfermedad respiratoria, deberá indagarse niveles elevados de dímero D y buscar por biopsia de piel, vasculopatía trombogénica pauci-inflamatoria con depósitos de complemento C5b-9 y C4d.^{2,6,11} Así parte la hipótesis de una relación entre los mecanismos dependientes de vías de complemento alterna y dependiente de lectina y fenómenos trombóticos en pacientes con infección por SARS-CoV-2, con la subsecuente explicación del porqué existen fenómenos procoagulantes en otros órganos. Tanto insuficiencia respiratoria aguda como la coagulopatía sistémica son aspectos fundamentales que propenden a una alta morbimortalidad de las personas con SARS-CoV-2. Los datos recientes muestran que casi el 20% de los pacientes con COVID-19 presentan anomalías graves de la coagulación (Figura 4). Algunos casos desarrollan síndrome multivascular catastrófico (Figuras 5 y 6). Como corolario, merece la pena enfatizar estas observaciones:

1. El estado protrombótico en la infección por COVID-19 está asociada con estado multidisfuncional donde intervienen: hiperreactividad macrófagica, hipofibrinólisis, hipercoagulabilidad, sistema del complemento sobreactivado y un sistema renina-angiotensina-aldosterona en desorden, debido a la disfunción endotelial.
2. Las autopsias de pulmones y piel han mostrado estragos, revelando que las lesiones son mediadas por el complemento, con estimulación generalizada tanto de las vías alternativas como de lectina.

3. El sistema del complemento es parte del sistema inmunológico, proporcionando una defensa innata contra los microbios y las respuestas inflamatorias mediadoras. Hay un estrecho vínculo sinérgico entre dicho sistema y la activación persistente del reclutamiento de leucocitos, la reanimación de células endoteliales y la coagulación.
4. El producto de degradación C3 desempeña un papel en la detección y desactivación de la patogénesis, ya que se adhiere a la superficie del SARS-CoV-2 y puede ser transportado a nivel intracelular. Los estudios recientes sugieren el concepto de inmunotrombosis, y que la fragmentación de C3 con su depósito ulterior, en las células, son el denominador común entre el daño trombotico microvascular. El uso de inhibidores de complemento se ha intentado para frenar la trombosis sistémica relacionada con COVID-19, por ejemplo eculizumab, ravulizumab y tocilizumab.^{1,4,6,11} La inmunotrombosis y otros tipos microangiopatías tromboticas comparten características como la microangiopatía por tal enfermedad. Es de subrayar que el uso de heparina pudiese ser peligrosa, posiblemente contribuyendo al componente hemorrágico de la microangiopatía, y mejor se recomienda no usarla.^{11,13,14} Con lo relatado, será ideal contar con biopsias de piel que incluyan estudio inmunohistológico en pacientes COVID-19, donde se postule la lesión microangiopática y/o trombotica. Dichos hallazgos de inmunofluorescencia darán “luz en el camino”, a fin de comprender la patogénesis de la hipercoagulopatía y la inmunotrombosis microvascular. Las características de la inmunofluorescencia podrán asimismo definir más la intervención específica.^{1,3,13}



Figura 5: Todos los dedos de ambos pies con gangrena seca, secundaria a acrotrombosis por COVID-19 grave.



Figura 6:

Fase “agónica” bulosa acroisquémica en la totalidad de la región anterior del pie, a pocas horas de establecida.

Aún en el caso de la eliminación aparente de la pandemia en los próximos meses, las estimaciones para los periodos postpandemia prevén rebrotes ocasionales hasta 2024. No queda otra opción que estar preparados. Hay que conservarse optimistas, pero serenos. Los informes parcialmente falsos hacen daño, porque introducen datos erróneos, manipulados y tendenciosos en un contexto aparentemente bien argumentado. Por ahora, se puede aceptar que en este escenario inédito de abominable incertidumbre y desasosiego, resulta del todo difícil generar confianza hacia sistemas abstractos como ese llamado ciencia.

REFERENCIAS

1. Sanghvi AR. COVID-19: An overview for dermatologists. *Int J Dermatol.* 2020; 59 (12): 1437-1449.
2. Tosti G, Barisani A, Queirolo P, Pennacchioli E, Villa L, Lodeserto AM et al. Skin signs resembling vascular acrosyndromes during the COVID-19 outbreak in Italy. *Clin Exp Dermatol.* 2020; 45 (6): 757-758.
3. Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2020; 30 (2): 71-74.
4. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Arana-Raja A et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (1): e61-e63.
5. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (17): e38.
6. Galván Casas C, Catala A, Carretero Hernández C, 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.

7. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58 (7): 1131-1134.
8. Gavrilaki E, Brodsky RA. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *Br J Haematol*. 2020; 189 (6): e227-e230.
9. Song WC, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest*. 2020; 130 (8): 3950-3953.
10. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020; 220: 1-13.
11. Romaní J, Baselga E, Mitja 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 Dermosifiliogr*. 2020; 111 (5): 426-429.
12. Marraha F, Al Faker I, Gallouj S. A review of the dermatological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Dermatol Res Pract*. 2020; 2020: 9360476. doi: 10.1155/2020/9360476.
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417-1418.
14. Micevic G, Morris J, Lee AI, King BA. Perniolike lesions and coagulopathy in a patient with COVID-19 infection. *JAAD Case Rep*. 2020; 6 (12): 1294-1296.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses en esta publicación.



Manifestaciones cutáneas secundarias a la pandemia de COVID-19

Cutaneous manifestations secondary to the COVID-19 pandemic

Beatriz García de Acevedo Chávez,* Gilberto Adame Miranda,* Rocío Aguilar Mosqueda,* María Isabel Arias Gómez,* Josefina Carbajosa Martínez,* Adriana Miranda Gómez,* Heidi Muñoz Hink*

Cítar como: García de Acevedo CB, Adame MG, Aguilar MR, Arias GMI, Carbajosa MJ, Miranda GA et al. Manifestaciones cutáneas secundarias a la pandemia de COVID-19. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (s1): s27-s36. <https://dx.doi.org/10.35366/101025>

Resumen

En la literatura médica se han descrito las reacciones en piel asociadas al síndrome respiratorio agudo severo. Pocas son las publicaciones acerca de las dermatosis que indirectamente están relacionadas con la pandemia y que han aumentado su incidencia. El presente trabajo es una revisión de las farmacodermias al tratamiento de la COVID-19, de las lesiones en la piel por el uso de equipos de protección personal y un grupo de enfermedades de este órgano que han aumentado su incidencia, como acné, rosácea, dermatitis seborreica y herpes zóster.

Palabras clave: COVID-19, equipo de protección personal, dermatitis de contacto, maskné.

Abstract

In the medical literature, the skin reactions related to the acute respiratory distress syndrome have been fully described. There are few reports of the skin diseases indirectly related to the pandemic, which have increased in incidence. This review focuses on skin problems related with COVID-19, including adverse drug reaction to its treatments, personal protective equipment skin reactions and secondary cutaneous involvements due to circumstances during the pandemic, including acne, rosacea, seborrheic dermatitis and herpes zoster.

Keywords: COVID-19, personal protective equipment, contact dermatitis, maskne.

INTRODUCCIÓN

A finales del año 2019 se descubrió el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que resultó en una nueva enfermedad llamada COVID-19. Inició en Wuhan, y rápidamente se esparció por China y a todo el mundo.

Se han descrito manifestaciones cutáneas primarias relacionadas con esta enfermedad y se pueden clasificar en cinco patrones clínicos: maculopápulas 47%, lesiones de urticaria 19%, seudosañones 19%, erupciones vesiculares 9% y livedo o necrosis 6%.¹ Un grupo de dermatosis, que no son causadas directamente por el virus, han aumentado significativamente durante la pandemia y se consideran manifestaciones cutáneas secundarias relacionadas con la COVID-19. El espectro va desde farmacodermias a

los medicamentos empleados en un intento de tratar la enfermedad, dermatosis por el equipo de protección que emplean los que se encuentran en la primera línea del combate de la enfermedad, al igual que el resto de la población mundial con los cubrebocas y el uso de geles antibacteriales, y finalmente otras dermatosis, como el acné, rosácea, dermatitis seborreica y herpes zóster, cuya incidencia también se ha visto incrementada.

FARMACODERMIAS

Los pacientes con COVID-19 tienen un mayor riesgo de presentar reacciones adversas a fármacos, o interacciones entre los mismos, que causan reacciones cutáneas similares a las descritas como asociadas al SARS-CoV-2.²

* Dermatólogo de práctica privada. Ciudad de México.

Correspondencia:

Beatriz García de Acevedo Chávez
Correo electrónico: beatriz_garciadea@hotmail.com



En el estudio de Esther E. Freeman y colegas, con 716 pacientes de 31 países, el 55% recibió antipalúdicos y el 50% antibióticos (azitromicina 56%, ceftriaxona 37%, vancomicina 37%, piperacilina-tazobactam 29% y doxiciclina 27%).³ Las reacciones en piel más frecuentes con este tipo de medicamentos se describen en la *Tabla 1*.⁴

Farmacodermias por terapias alternativas

Las circunstancias actuales de buscar terapias alternativas para evitar la replicación, propagación o infección por SARS-CoV-2 han hecho que se abuse de moléculas como zinc, vitaminas C, D y ácido fólico o cúrcuma, presentando una mayor incidencia de farmacodermias, por ejemplo eritema pigmentado fijo o eritema anular centrifugo, al exceder la dosis óptima de ingesta diaria. Las lesiones en piel asociadas con estas sustancias se describen en la *Tabla 2*.⁵

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS POR EL USO DE EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL (EPP)

Los trabajadores de la salud en la primera línea de batalla en contra de la COVID-19, para mantenerse aislados del

Molécula	Reacción en piel
Vitamina C	Angioedema, eccema, eritema, rubor
Vitamina D	Granuloma perforante, prurito
Vitamina E	Dermatitis de contacto, eritema multiforme, exantemas
Jengibre	Dermatitis
Cúrcuma	Dermatitis de contacto

virus, empezaron a usar EPP. El tipo de EPP depende de la profesión; es diferente el que se necesita como militar o policía, para el químico que está en contacto con el material biológico, el del personal médico, al de la población general.

El EPP para la plantilla médica incluye: lentes protectores (*goggles*), máscaras, cubrebocas KN-95, overoles ahulados, guantes de látex o nitrilo en varias capas y botas de hule para poder aislarlos del acercamiento directo con el germen, cubriendo así ojos, nariz, boca, cuello, manos y cuerpo completo (*Figura 1*). En cambio, la población general suele utilizar máscaras, caretas y guantes de látex y nitrilo.⁶

Uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de manifestaciones cutáneas secundarias al EPP es su uso prolongado, en ocasiones por más de 6-8 horas en promedio. Por lo que las complicaciones que se presentan son relacionadas al sellado, la fricción, la presión y el calor que se genera y se mantiene adentro. El 56.7% usó el EPP por más de 6 horas y el 64.5% se encontraban empapados al retirarlo, lo que sugiere que la eficacia de la seguridad se va perdiendo con el aumento de la sudoración.⁷

El EPP está hecho de diversos materiales que pueden causar daño directo a la piel por sí mismos, con dermatitis de contacto. Esta enfermedad empeora porque el tiempo de uso prolongado aumenta la humedad y macera esta superficie, que lleva a la pérdida de la barrera cutánea y favorece la sobreinfección.^{7,8}

Lavado de manos, geles antibacteriales y desinfectantes

Desde el inicio de la pandemia, “lavarse las manos con suficiente agua y jabón por lo menos por 20-30 segundos” se ha convertido en un mantra omnipresente. Durante esta plaga, en un estudio se observó un aumento en la frecuencia de este lavado, de cinco a 10 veces al día, a 10 a 20 veces, sin una diferencia significativa entre trabajadores médicos COVID o no COVID.⁹ Este lavado, aunado

Tabla 1: Reacciones en piel a medicamentos usados en el tratamiento de COVID-19.

Medicamento	Efectos adversos
Cloroquina/hidroxicloroquina	Frecuentes: prurito, alopecia Menos frecuente: erupción morbiliforme, eritrodermia, dermatitis exfoliativa, urticaria, erupción eccematosa, eritema anular centrifugo, fotosensibilidad Raras: pustulosis exantemática generalizada aguda
Azitromicina Lopinavir/ritonavir	Raras: erupción morbiliforme Frecuentes: erupción morbiliforme Raras: pustulosis exantemática generalizada aguda, caída del cabello
Corticosteroides	Frecuentes: atrofia cutánea, erupción acneiforme, telangiectasias, Petequias, equimosis, estrías, hirsutismo
Tocilizumab	Menos frecuente: anafilaxia Raras: erupción morbiliforme, eritrodermia, vasculitis leucocitoclástica
Plasma convaleciente	Menos frecuente: erupción morbiliforme, prurito, mancha roja evanescente



Figura 1:

Equipo de protección personal médico.

al alcohol al 70% en gel y el uso prolongado de guantes, conlleva a una alteración en la flora y la barrera natural de protección de la piel y finalmente a un aumento de las dermatitis de contacto por irritantes y sustancias alergénicas (Figura 2). Esta afección de roce se ha presentado durante la pandemia en 74.5%, en comparación con aquella ocupacional registrada, previa a la calamidad, de 31%.

En una encuesta en 330 trabajadores chinos, reportaron daño cutáneo en el 71%, con síntomas como picazón, ardor, escozor, signos de resequeidad con escamas, además de pápulas, eritema y maceración. El 66% tuvo un incremento en el lavado de manos de más de 10 veces en 24 horas.⁷

Un estudio de Seemal y colaboradores reportó un incremento de las dermatitis de contacto entre 10-15%, tanto alérgicas como irritativas. Los síntomas en los casos agudos fueron prurito, vesículas, eritema y escama, y los crónicos con liquenificación e hiperpigmentación.¹⁰ En un estudio en Gales, Reino Unido, encuestaron a 72 trabajadores de un hospital del área COVID y fuera de ésta. La variante de contacto irritativa de manos fue de 62.5%, que en 14% empeoraba con el estrés emocional.¹¹

Los desinfectantes más frecuentes contienen 75% de etanol e iodoformo, pero también tienen mezclas con clorhexidina, triclosán, fragancias y lauril sulfato de sodio, los cuales podrían actuar siendo alérgenos o irritantes. En cuanto a la desinfección con alcohol antes de la pandemia se aplicaban de 10 a 20 veces por día, aumentando después hasta 20 a 30 veces por día. Se han reportado

eccemas de manos en 93.2% en el grupo de médicos que no atendían COVID y 85% entre los que sí la atendían.⁹ También aumentó la aplicación de crema en esa piel, de una vez al día, a dos veces al día.

Guantes

Los guantes pueden ser de látex y contener tiuram, metano, o carba mix, como diferentes alérgenos además del talco que en este caso funciona como irritante. En las personas que los usan la prueba de parche suele ser positiva.¹²

El 12.4% empleó guantes en tres capas, lo que incrementaba la humedad y maceración, creando erosiones más fácilmente en la piel. Lo que demuestra que tres capas de guantes no aumentan la protección, pero sí el riesgo de dermatitis.⁷

Mascarillas o cubrebocas

Para la salvaguarda facial se usan diferentes tipos de máscaras, cubrebocas y lentes de protección que deben estar muy bien ajustados a la piel. Estos comprimen, aumentan la presión y disminuyen la irrigación sanguínea, causando hipoxia, isquemia y edema en partes blandas de la cara. La pérdida transepidermica de agua por maceración y acúmulo de humedad en la superficie, reduce la capacidad del estrato córneo a resistir la presión y las fuerzas mecánicas, lo que conlleva indentaciones, eritema, ampollas, desepitelización y úlceras dolorosas que se podrían sobreinfectar (Figura 3). Las máscaras N95 suelen contener poliuretanos alérgenos. Las zonas más afectadas por los cubrebocas y



Figura 2:

Dermatitis de contacto. Dermatitis localizada a dorso de manos, bilateral y simétrica, caracterizado por placas con liquenificación, fisuras y eccema.



Figura 3:

Secuelas por el uso de equipo de protección personal (gafas protectoras). Dermatitis localizada en cara caracterizado por una úlcera limpia en el dorso nasal y edema facial.

por los lentes de seguridad son el puente del dorso nasal hasta 83.1%, el arco zigomático y el área de la frente. Otros elementos de riesgo presentes y a considerar importantes son el antecedente de dermatitis atópica y el invierno.¹²

Secundaria al uso de las mascarillas N95 se observó una prevalencia del 51.4% de prurito facial y 35.8% de rash facial.⁷ En la población general, el uso de cubrebocas KN-95 o incluso de tela crea una zona en donde se acumula el calor, la humedad y la fricción lo que ocluye los folículos pilosos y favorece el maskné, término empleado para este acné desarrollado en un paciente que previamente no lo tenía (Figura 4). La piel detrás de las orejas también puede sufrir daño por presión y fricción del cordón elástico del cubrebocas.

Erickson y sus colegas, en el Centro Médico de la Universidad de Duke, proponen el uso de un casco modificado de Stryker Flyte[®] que cubre totalmente la cara y el cuello, para evitar los problemas con los lentes de protección y careta que enfrenta el cirujano al usar lupas y luces.¹³

Traje de equipo de protección personal (EPP)

El traje, parte del EPP, al estar sellado, hermético y de plástico, genera calor y favorece reacciones de miliaria. Es más frecuente ver la urticaria de contacto por los adhesivos y plásticos.¹⁰

Otras enfermedades asociadas al EPP son infecciones micóticas superficiales secundarias, por ejemplo *tinea corporis*, *tinea pedis* o *tinea manum* de las variedades interdigital o vesiculosa. Enfermedades como dishidrosis o

ponfólix, y la foliculitis en cuero cabelludo, pueden verse agravados por la prolongada oclusión.^{14,15}

DERMATITIS DE CONTACTO

Para prevenir la transmisión del virus se han adoptado muchas medidas; de las más importantes son lavarse las manos con frecuencia y descontaminar las superficies con desinfectantes específicos registrados por la agencia de protección ambiental (EPA).

El CDC describe esta higiene manual adecuada con el lavado con jabón y agua tibia o fría durante 20 segundos, o el uso de desinfectantes a base de alcohol con al menos un 60% de alcohol. Los desinfectantes que cumplen con los criterios de la EPA para su uso contra el SARS-CoV-2 contienen ingredientes activos, por ejemplo amonio cuaternario, hipoclorito de sodio, ácido peroxiacético, peróxido de hidrógeno y alcoholes, muchos de los cuales son irritantes o alérgenos cutáneos conocidos.

Las consecuencias de la frecuente higiene de manos incluyen sequedad de la piel, la dermatitis de contacto irritante y la de contacto alérgica. La sequedad de dicha superficie es un signo temprano de daño a la barrera cutánea natural, que puede resultar del uso recurrente de detergentes emulsionantes, que agotan los lípidos en el estrato córneo. Entre los lípidos y las sustancias solubles en agua que se eliminan se encuentran los antibacterianos naturales, su pérdida conduce a un mayor crecimiento de



Figura 4:

Maskné. Dermatitis localizada en cara caracterizado por comedones y pápulas de reciente inicio en relación con el uso de cubrebocas.

microorganismos transitorios y patógenos. Los desinfectantes a base alcohol disuelven los lípidos de las palmas, lo que también es capaz de contribuir a la disfunción de la barrera.¹⁶

Una práctica común en la población, que es ajena al personal de salud, es el uso de guantes de látex o nitrilo para sus actividades diarias, esto genera una combinación de factores dañinos: la eliminación de lípidos de barrera por limpieza con detergente y antisepsia con alcohol seguida de una pérdida de humectantes y agua del estrato córneo y la sobrehidratación de dicho estrato por el sudor atrapado dentro de los guantes. Juntos facilitan la invasión de irritantes y alérgenos que provocan respuestas inflamatorias en la dermis, generando dermatitis de contacto.¹⁷ Los síntomas de esta dolencia incluyen sequedad, aspereza, picazón, ardor, eritema, edema, ampollas, descamación y fisuras.¹⁶

Una forma menos común de dermatitis de contacto es la alérgica, que puede ocurrir cuando los pacientes tienen reacciones de hipersensibilidad a fragancias, conservantes o antimicrobianos químicos en detergentes o desinfectantes. Entre los desinfectantes registrados por la EPA para el SARS-CoV-2, el ingrediente activo más común es el amonio cuaternario.

Se ha observado un incremento en la incidencia de dermatitis de contacto e irritativa de contacto, ya que la frecuencia de limpieza de manos, al igual que la desinfección de superficies se ha incrementado por la necesidad de evitar la propagación de virus. Igualmente se han estandarizado prácticas inadecuadas al realizar mezclas de distintos detergentes o desinfectantes, buscando la eliminación por completo de patógenos y bacterias de superficies inertes, que en consecuencia deterioraran la barrera cutánea.

ACNÉ, ROSÁCEA Y DERMATITIS SEBORREICA

En un estudio en China, se observó que el 49% de los sujetos reportaron reacciones cutáneas en la cara, relacionadas con el uso de la máscara: prurito en el 14.9% de ellos, eritema en 12.6% y sequedad en 11.6%, que fueron las manifestaciones más frecuentes. Además, el 43.6% de los aquejados con acné, el 100% de los que padecen rosácea y el 37.5% de aquellos con dermatitis seborreica presentaron exacerbación de sus dermatosis.¹⁸

Otro estudio polaco demostró que el picor asociado con el uso de mascarillas estaba presente en el 19.6% de los sujetos. En particular, los sujetos con dermatitis atópica, seborreica y acné tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar picazón.¹⁹

En México, en la consulta privada, durante los meses de pandemia de fines de marzo a principios de octubre del 2020, se han observado la aparición inicial o recidivas o exacerbación de varias dermatosis en los pacientes, por

ejemplo el acné, la rosácea, la dermatitis seborreica, la perioral, la demodectosis y otras que tienen relación con factores predisponentes como el estrés, los cambios en los hábitos higiénicos, dietéticos, el uso de cubrebocas, el no beber agua, el tabaquismo, abuso de medicamentos y otras drogas, con realizar ejercicio y con trastornos del sueño, entre otros.

Los afectados referían varios elementos predisponentes, entre ellos: ansiedad, cambios en su dieta, estar comiendo con horarios irregulares y alimentos y/o bebidas que predisponen, provocan recidiva o empeoramiento, sean lácteos, alimentos de alta carga glucémica (dulces, postres, Nutella, etc.), cereales y barritas, galletas, o tentempiés como cacahuates, almendras, nueces, otras comidas chatarra, el saltar horarios de comida, abuso de refrescos y bebidas alcohólicas, principalmente en los pacientes de sexo masculino. También muchos de ellos referían no bañarse diario, ni tener medidas higiénicas de lavarse la cara dos veces al día.

Del mismo modo se anotó el uso de mascarillas de diferentes materiales, algunos alérgicos, en interacción con sus secreciones nasales y salivales por muchas horas, en donde se hace un microambiente de humedad, aumenta la temperatura local y hay disminución de oxígeno, con modificación de la barrera cutánea y su microbiota, causando varias disbiosis como rosácea, dermatitis seborreica, perioral, demodectosis y otras.^{14,20,21}

Acné

Los pacientes acuden a consulta por brotes iniciales de acné o agravamiento de éste. El acné también se ve favorecido por el abandono de su tratamiento anterior, o el desabasto de productos a causa de la pandemia, la falta de higiene, el tipo de mascarilla utilizado, la automedicación con multivitamínicos, omegas combinados con complejo B y proteínas que ellos toman para supuestamente aumentar las defensas, la exposición a la radiación solar o a la luz visible sin fotoprotección y por pasar horas con los dispositivos electrónicos aun quedándose en casa.

La exposición a la radiación ultravioleta (RUV) y a la luz visible producen inflamación de las lesiones y oxidación del sebo, generando peróxido de escualeno comedogénico, que aunado al sudor y humedad de los que usan cubrebocas, empeora el cuadro. La hiperpigmentación postinflamatoria (DPI) ocurre con más frecuencia en las mujeres, estudios comparativos refieren un 27.4% del sexo femenino a comparación de un 11.7% en el sexo masculino, también en las féminas hay una mayor frecuencia de acné excoriado, lo cual se exagera con el estrés.^{22,23}

Ese sentimiento de tensión física o emocional es un factor causante y que puede exagerar el acné. Existe una

correlación entre el estrés y la severidad del acné. Se ha confirmado que así se aumentan las concentraciones de glucocorticoides y andrógenos. Se desconoce si estos incrementos son relevantes en las erupciones de acné, lo más probable es que representen sólo una parte de un sistema multifactorial mucho más complejo de la fisiopatología. El acné aumenta el estrés que hoy día afecta a una sociedad exigente, causando problemas en el trabajo, familiares y sociales.²⁴ El mismo trastorno aumenta los neuropéptidos, como la sustancia P (de la inflamación). Hay mediadores químicos liberados por queratinocitos epidérmicos, la piel con acné aumenta la expresión de genes relacionados con la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que regula la síntesis de lípidos en los sebocitos. La alteración y reducción en el tiempo de sueño (insomnio o apnea) y el estrés afectan las funciones cardiovascular, sexual, cognitiva, al sistema inmune (aumentando los linfocitos T/CD4, y la IL-17), altera la secreción hormonal y el metabolismo, lo cual ha sido más marcado en esta pandemia.²²

La microbiota cutánea varía según la topografía, la edad, el género, los cambios hormonales y los componentes ambientales (el uso de jabón, cosmético, antibiótico, ocupación, temperatura, humedad y exposición a RUV).

La conexión entre el acné y la disfunción gastrointestinal puede originarse en el cerebro. Apoyar esta hipótesis explica el agravamiento del acné inducido por el estrés. Estudios experimentales en animales y humanos han demostrado que el trastorno afecta a la microflora intestinal normal (especies *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*). Los estresores psicológicos hacen que los microbios intestinales produzcan neurotransmisores (acetilcolina, serotonina, noradrenalina) que cruzan la mucosa intestinal para entrar en el torrente sanguíneo, provocando inflamación sistémica. El papel del estrés (depresión y ansiedad) en el agravamiento del acné se debe a su repercusión en la digestión. Este malestar altera la pared intestinal debido al sobrecrecimiento bacteriano, al trastorno del tránsito y a la alteración de la función de barrera intestinal con modificación de la microbiota intestinal. El estreñimiento se vincula con aumento de la permeabilidad intestinal y causa disminución de la concentración de bacterias saludables, como lactobacilos y bifidobacterias, contribuyendo a la inflamación de la piel.²⁵⁻²⁷

El acné también se ha reportado dentro del grupo de las dermatosis relacionadas con el equipo de protección personal y las medidas de higiene asociadas a la pandemia por COVID-19 (en cara, del 12 al 87%). El uso prolongado de mascarilla y lentes de seguridad agrava el acné, mecanismos posibles incluyen la ruptura de comedones inducida por presión y fricción, oclusión del conducto pilosebáceo, disfunción de la microcirculación debido a la presión a largo plazo y un ambiente húmedo propicio para la proliferación de bacterias.^{18,19}

Rosácea

Se conoce que, en la patogenia de la rosácea, contribuyen principios como la inmunidad y vascularidad anormales, una desregulación neurogénica, disfunción de la barrera cutánea, presencia de microorganismos cutáneos, como el microácaro *Demodex folliculorum*, y daño por la radiación ultravioleta (RUV).²⁸

Son factores desencadenantes, entre otros, el calor, estrés, comidas condimentadas, bebidas calientes, tabaquismo, alcohol, RUV y luz visible, se han visto exacerbados durante esta pandemia.

Además, la rosácea se asocia con una barrera cutánea deteriorada, que provoca un exceso de pérdida transepidérmica de agua (PTEA) con una piel seca, propensa a descamación y sensible con sensación urente y de prurito.²⁸

Múltiples ingredientes influyen en la colonización microbiana, incluida la aerobividad, la humedad, la temperatura, el pH, la composición de lípidos, la edad y el sexo. Los factores endógenos como el sudor, el sebo y la producción de hormonas pueden diferir mucho entre individuos, al igual que las influencias exógenas, siendo los principales el clima, la dieta, los artículos de tocador y los medicamentos.²⁹

La microflora residente de las áreas húmedas ocluidas, por ejemplo, varía mucho de la de las áreas expuestas con alta densidad de glándulas sebáceas. Por este motivo, los pacientes con rosácea han presentado recidiva o empeoramiento de su dermatosis, relacionado al uso de cubrebocas.

Por otro lado, se tienen las vitaminas del complejo B como la B2 (riboflavina), la B6 (piridoxina) y la B12 (cianocobalamina), que podrían provocar un empeoramiento del acné vulgar o la erupción de un exantema acneiforme. Es mucho más frecuente que se afecten mujeres que hombres.

Clínicamente, suelen aparecer pápulas y pústulas disseminadas por la cara, sobre todo en la frente y en las mejillas (*Figura 5*). También se han descrito casos de rosácea fulminante tras la administración de dichas vitaminas, que se produjeron de forma dosis-dependiente en la mayoría de los casos.

La rosácea inducida por vitamina B no suele responder de forma adecuada a las pautas terapéuticas habituales, pero mejora rápidamente al suspender el suplemento vitamínico. A modo de conclusión, la administración de derivados de la vitamina B debe considerarse entre las causas farmacológicas de inicio o empeoramiento de la rosácea. En esta pandemia muchos pacientes se han automedicado con complejo B por lo que ha sido un factor predisponente.^{30,31}

El rol del estrés en la rosácea es a través de una acción sobre la digestión, semejante al acné, lo cual ya fue mencionado.³¹

Dermatitis seborreica

La forma seborreica es una dermatosis eritematoescamosa, inflamatoria, de etiología multifactorial y de evolución crónica. Se presenta en todos los grupos etarios y se encuentra asociada con pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida o trastornos neurológicos, como la enfermedad de Parkinson. Afecta del 1 al 3% de la población en general, del 3 al 5% de los adultos jóvenes y del 20 al 83% de los afectados con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.^{32,33}

En el adulto afecta la cara en un 87%, el cuero cabelludo en 70.3%, el tórax anterior en 26.8%, los miembros inferiores en 2.3%, los miembros superiores en 1.3% y otros sitios en 5.4%.³³

Existen varios factores etiopatogénicos, dentro de los biológicos está la colonización por hongos, específicamente se menciona el papel de las levaduras del género *Malassezia spp.* en la patogenia, aun siendo un constituyente de la microbiota. La presencia de *M. globosa* y *M. restricta* se correlaciona con la apariencia y severidad de las lesiones. Los metabolitos de estas levaduras ocasionan diferenciación aberrante de queratinocitos, dando un estrato córneo anormal, ocasionando una disrupción en la función de la barrera epidérmica.^{34,35}

Dentro de los componentes hormonales está el papel de los andrógenos, al ser más frecuente en hombres. Su desarrollo en la pubertad y mayor actividad hormonal entre los 30 y 60 años.³⁶

Los episodios agudos de esa perturbación se exacerban por el rol de los factores emocionales y de estrés, como la ansiedad y la depresión, tal cual ha sucedido en esta etapa de la pandemia por COVID-19.



Figura 5: Rosácea. Dermatitis localizada en cara de predominio en frente y mejillas caracterizado por pápulas y pústulas. Cuadro exacerbado en la pandemia.

Los elementos ambientales influyen, entre ellos el invierno, la temperatura baja, pues empeora los cuadros en pacientes que viven en zonas de altitud, ya que tienen mayor exposición a luz ultravioleta o a la luz visible, como ha sucedido durante esta catástrofe, con el exceso de horas frente a los dispositivos.^{37,38} También el uso de mascarillas (cubrebocas, barbijo) por COVID-19 la agravan.¹⁸

Los reportes refieren que 37.5% de los pacientes con dermatitis seborreica presentaron empeoramiento de sus dermatosis.^{18,20}

ALOPECIA

El efluvio telógeno se ha presentado tanto en enfermos con COVID-19 como en personas aparentemente sanas, asociado al estrés de la pérdida de un familiar, del trabajo, problemas financieros o por el confinamiento *per se*. De acuerdo a un grupo español, en los contagiados con esta enfermedad, la alopecia se hace evidente a semanas de iniciarse la misma, relacionado a la fiebre como factor desencadenante.

Se ha observado que la alopecia androgenética es más prevalente en pacientes con infección grave y neumonía. Se ha propuesto a esta forma de alopecia como un factor predictivo de severidad.

Otras alteraciones del pelo que han aumentado con la pandemia son la alopecia areata y la dermatitis seborreica.

HERPES ZÓSTER

El herpes zóster es la reactivación del virus de varicela zóster que queda latente en los ganglios de las raíces dorsales o de los pares craneales, posterior a una primoinfección. Se manifiesta por una dermatosis constituida por vesículas, que sigue el trayecto de un dermatoma y se acompaña de dolor neuropático (Figura 6). La edad es el factor de riesgo más importante, ya que el envejecimiento disminuye la inmunidad celular, lo que lleva a una reducción en la protección ante el virus de varicela zóster.^{39,40} Otros factores de riesgo descritos son un estado de inmunosupresión como el VIH, el género femenino, antecedentes heredofamiliares, enfermedades autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, trauma, radiación; además de algunos medicamentos y situaciones no confirmadas, como el estrés.^{39,41-43}

En el transcurso de la pandemia de coronavirus se han reportado casos de la asociación de este herpes con el SARS-CoV-2^{41,44,45} y un aumento de los mismos comparado con años previos, en pacientes en los que la única manifestación es el herpes zóster, por lo que no se les realiza la prueba RT-PCR para coronavirus o bien esta prueba resulta negativa.⁴⁶ En la práctica privada de una de las autoras se ha visto un incremento de casos de esta



Figura 6:

Herpes zóster.
Dermatosis localizada en rama mandibular del trigémino, caracterizado por vesículas acompañada de dolor neuropático.

variedad de herpes, en los siete meses de emergencia, de 0.1 a 1.3 por 100 enfermos evaluados en el mismo periodo.

En el hospital, en el transcurso de la plaga, en el grupo de dermatólogos se han visto 27 casos de herpes zóster, con predominio en mujeres con una relación de 2:1, edad media de 62 años con un rango de 21 a 91 años. La topografía más frecuente es la torácica, seguida del trigémino. A ningún caso se le realizó RT-PCR para SARS-CoV-2, al no presentar sintomatología adicional a la de dicho herpes.

Los casos mencionados no difieren de los habituales en género, edad y topografía. La incidencia de herpes zóster ha aumentado cuatro veces en las últimas seis décadas y no se le ha podido atribuir a un aumento de la edad en la población.^{47,48}

En los casos de herpes zóster y COVID-19, la reactivación se debe a que el germen provoca una disminución funcional y numérica de linfocitos T CD4 y CD8, al igual que las células NK (*natural killers*) creando un estado de inmunosupresión.^{44,49} En el caso de los PCR negativos este aumento pudiera estar asociado con el estrés tan importante que se padece por todas las condiciones de la pandemia.

Este tipo de herpes podría ser una manifestación de SARS-CoV-2, por lo que se sugiere realizar la prueba diagnóstica y manejarlos como potencialmente infecto-contagiosos.⁴⁴

DISCUSIÓN

En tiempos de pandemia, ante una nueva enfermedad, un nuevo estilo de vida en un ambiente cambiante, se ven los estragos no únicamente del virus sino de los intentos por

evitar los contagios, el impacto psicológico y el económico. La piel es un espejo de todas estas circunstancias.

La importancia de conocer y reconocer una farmacodermia en los pacientes con COVID-19 es no confundirla con una manifestación del patógeno y que aumente la morbimortalidad de por sí alta.

Con el objetivo de prevenir contagios del SARS-CoV-2, se está causando daño cutáneo con los EPP. Es aquí donde juega un papel importante nuevamente la prevención de tales eventos. Se propone que la piel de la cara deberá limpiarse con jabones sin detergente e hidratarse con emolientes y lubricantes de cremas o geles no comedogénicos, al menos una hora antes de usar el EPP para así reducir la fricción. No se recomiendan emolientes a base de petrolatos por su efecto oclusivo y comedogénico. Se pueden prevenir las erosiones con la aplicación de apósitos hidrocoloides debajo de los sitios de presión. Las cintas o elásticos no deberán de ser tan apretados. En caso de urticaria por presión los antihistamínicos tipo cetirizina o loratadina son los más recomendados.^{7,10,11,50}

Para prevenir el eccema de manos se recomienda no lavarlas con agua muy caliente, usar jabón suave sin detergente y secarlas muy bien, antes de aplicar emolientes. En caso de requerir el uso de desinfectantes es preferible que contengan etanol como componente principal. Si se requiere el uso prolongado de guantes, usar previamente humectantes hipoalergénicos e incluir el uso de guantes de algodón debajo de los guantes quirúrgicos, junto con talco, que disminuye la humedad.

El manejo del acné, rosácea, dermatitis de contacto o seborreica, o herpes zóster, no difieren del habitual. La importancia radica en su prevención, educación de la población y manejo oportuno.

Es probable que se siga aprendiendo de la catástrofe y el reto es mantenerse al día.

REFERENCIAS

- Galván Casas C, Catalá A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (1): 71-77. doi: 10.1111/bjd.19163.
- Su CJ, Lee CH. Viral exanthem in COVID-19, a clinical enigma with biological significance. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (6): e251-e252. doi: 10.1111/jdv.16469.
- Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (4): 1118-1129. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1016.
- Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (1): e57-e60. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.094.

5. Litt JZ. *Drug eruption reference manual. Including drug interactions*. 10th edition. New York: CRP Press; 2004.
6. Honda H, Iwata K. Personal protective equipment and improving compliance among healthcare workers in high-risk settings. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29 (4): 400-406. doi: 10.1097/QCO.0000000000000280.
7. Yan Y, Chen H, Chen L, Cheng B, Diao P, Dong L et al. Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for health-care workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther*. 2020; 33 (4): e13310. doi: 10.1111/dth.13310.
8. Bhatia R, Sindhuja T, Bhatia S, Dev T, Gupta A, Bajpai M et al. Iatrogenic dermatitis in times of COVID-19: a pandemic within a pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (10): e563-e566. doi: 10.1111/jdv.16710.
9. Guertler A, Moellhoff N, Schenck TL, Hagen CS, Kendziora B, Giunta RE et al. Onset of occupational hand eczema among healthcare workers during the SARS-CoV-2 pandemic: comparing a single surgical site with a COVID-19 intensive care unit. *Contact Dermatitis*. 2020; 83 (2): 108-114. doi: 10.1111/cod.13618.
10. Desai SR, Kovarik C, Brod B, James W, Fitzgerald ME, Preston A et al. COVID-19 and personal protective equipment: Treatment and prevention of skin conditions related to the occupational use of personal protective equipment. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83 (2): 675-677. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.032.
11. Hadjieconomou S, Hughes J, Kamath S. Occupational skin disease during the COVID-19 pandemic, as captured in a Dermatology staff clinic in the United Kingdom. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (11): e670-e671. doi: 10.1111/jdv.16754.
12. Elston DM. Occupational skin disease among health care workers during the coronavirus (COVID-19) epidemic. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82 (5): 1085-1086. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.012.
13. Erickson MM, Richardson ES, Hernandez NM, Bobbert DW 2nd, Gall K, Fearis P. Helmet modification to PPE with 3D printing during the COVID-19 pandemic at duke university medical center: a novel technique. *J Arthroplasty*. 2020; 35 (7S): S23-S27. doi: 10.1016/j.arth.2020.04.035.
14. Long H, Zhao H, Chen A, Yao Z, Cheng B, Lu Q. Protecting medical staff from skin injury/disease caused by personal protective equipment during epidemic period of COVID-19: experience from China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (5): 919-921. doi: 10.1111/jdv.16388.
15. Zhou NY, Yang L, Dong LY, Li Y, An XJ, Yang J et al. Prevention and treatment of skin damage caused by personal protective equipment: experience of the first-line clinicians treating 2019-nCoV infection. *International Journal of Dermatology and Venereology*. 2020; 10.1097/JD9.0000000000000085. doi: 10.1097/JD9.0000000000000085. [Published on line]
16. Kownatzki E. Hand hygiene and skin health. *J Hosp Infect*. 2003; 55 (4): 239-245. doi: 10.1016/j.jhin.2003.08.018.
17. Larson E, Friedman C, Cohran J, Treston-Aurand J, Green S. Prevalence and correlates of skin damage on the hands of nurses. *Heart Lung*. 1997; 26 (5): 404-412. doi: 10.1016/s0147-9563(97)90027-3.
18. Veraldi S, Angileri L, Barbareschi M. Seborrheic dermatitis and anti-COVID-19 masks. *J Cosmet Dermatol*. 2020; 19 (10): 2464-2465. doi: 10.1111/jocd.13669.
19. Han C, Shi J, Chen Y, Zhang Z. Increased flare of acne caused by long-time mask wearing during COVID-19 pandemic among general population. *Dermatol Ther*. 2020; 33 (4): e13704. doi: 10.1111/dth.13704.
20. Giacalone S, Minuti A, Spigariolo CB, Passoni E, Nazzaro G. Facial dermatoses in the general population due to wearing of personal protective masks during the COVID-19 pandemic: first observations after lockdown. *Clin Exp Dermatol*. 2021; 46 (2): 368-369. doi: 10.1111/ced.14376.
21. Zuo Y, Hua W, Luo Y, Li L. Skin reactions of N95 masks and medial masks among health-care personnel: A self-report questionnaire survey in China. *Contact Dermatitis*. 2020; 83 (2): 145-147. doi: 10.1111/cod.13555.
22. Albuquerque RG, Rocha MA, Bagatin E, Tufik S, Andersen ML. Could adult female acne be associated with modern life? *Arch Dermatol Res*. 2014; 306 (8): 683-688. doi: 10.1007/s00403-014-1482-6.
23. Dréno B, Layton A, Zouboulis CC, López-Estebarez JL, Zalewska-Janowska A, Bagatin E et al. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27 (9): 1063-1070. doi: 10.1111/jdv.12061.
24. Saldaña M, Fierro-Arias L. Acné y depresión. *Dermatol Rev Mex*. 2019; 63 (Suppl: 1): 18-24.
25. Bowe WP. Could probiotics be the next big thing in acne and rosacea treatments, Schaumburg, IL: Interview with the American Academy of Dermatology: 2014. Retrieved from: <https://www.aad.org/stories-and-news/news-releases/could-probiotics-be-the-next-big-thing-in-acne-and-rosacea-treatments>
26. Bowe WP. Probiotics in acne and rosacea. *Cutis*. 2013; 92 (1): 6-7.
27. Baquerizo Nole KL, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (4): 814-821. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.050.
28. Cardwell LA, Alinia H, Moradi Turchayi S, Feldman SR. New developments in the treatment of rosacea - role of once-daily ivermectin cream. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016; 9: 71-77. doi: 10.2147/CCID.S98091.
29. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69 (6): 1025-1032. doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.006.
30. Martín JM, Pellicer Z, Bella R, Jordá E. Rosácea desencadenada por un complejo vitamínico del grupo B. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102 (3): 223-224. doi: 10.1016/j.ad.2010.06.028.
31. Arias MI. Rosácea y dieta. En: Kaminsky A, Piquero JM, Herane MI, Diez de Medina JC, Flórez-White M. Rosácea, una visión integral. Buenos Aires: GILER; 2018. Cap. 33: pp. 374-377.
32. Sampaio AL, Mameri AC, Vargas TJ, Ramos-e-Silva M, Nunes AP, Carneiro SC. Seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2011; 86 (6): 1061-1071; quiz 1072-1074. doi: 10.1590/s0365-05962011000600002.
33. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician*. 2015; 91 (3): 185-190.
34. Del Rosso JQ. Adult seborrheic dermatitis: a status report on practical topical management. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011; 4 (5): 32-38.
35. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013; 31 (4): 343-351. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.001.
36. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review. *J Clin Investig Dermatol*. 2015; 3 (2): 10.13188/2373-1044.1000019. doi: 10.13188/2373-1044.1000019.
37. Medina Castillo DE. Dermatitis seborreica: una revisión. *DCMQ*. 2014; 12 (2): 135-140.
38. Reider N, Fritsch PO. *Otras erupciones eccematosas*. En: Bologna JL, editor. *Dermatología*. 4ª ed. España: Elsevier; 2018. Cap. 13: pp. 228-232.
39. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*. 2013; 81 (10): 928-930.
40. Cohen JL. Clinical practice: herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013; 369 (3): 255-263. doi: 10.1056/NEJMcP1302674.
41. Saati A, Al-Husayni F, Malibari AA, Bogari AA, Alharbi M. Herpes zoster co-infection in an immunocompetent patient with COVID-19. *Cureus*. 2020; 12 (7): e8998. doi: 10.7759/cureus.8998.
42. Wung PK, Holbrook JT, Hoffman GS, Tibbs AK, Specks U, Min YI et al. Herpes zoster in immunocompromised patients: incidence, timing, and risk factors. *Am J Med*. 2005; 118 (12): 1416. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.06.012.

43. Kawai K, Yawn BP. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92 (12): 1806-1821. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.10.009.
44. Elsaie ML, Youssef EA, Nada HA. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID 19 infection. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (4): e13666. doi: 10.1111/dth.13666.
45. Shors AR. Herpes zoster and severe acute herpetic neuralgia as a complication of COVID-19 infection. *JAAD Case Rep.* 2020; 6 (7): 656-657. doi: 10.1016/j.jidcr.2020.05.012.
46. Ferreira ACAF, Romão TT, Macedo YS, Pupe C, Nascimento OJM; Fellow of the American Academy of Neurology (FAAN). COVID-19 and herpes zoster co-infection presenting with trigeminal neuropathy. *Eur J Neurol.* 2020; 27 (9): 1748-1750. doi: 10.1111/ene.14361.
47. Schmader K. Herpes zoster. *Ann Intern Med.* 2018; 169 (3): ITC19-ITC31. doi: 10.7326/AITC201808070.
48. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17 (5): 533-535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.
49. Xu R, Zhou Y, Cai L, Wang L, Han J, Yang X et al. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (6): 1145-1147. doi: 10.1111/bjd.19484.
50. Lan J, Song Z, Miao X, Li H, Li Y, Dong L et al. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82 (5): 1215-1216. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.014.

Conflicto de intereses: Sin conflicto de intereses.



Erupciones vesiculares secundarias a COVID-19: a propósito de cuatro casos

Vesicular eruptions secondary to COVID-19: apropos of four cases

Jazmín Albavera Giles,* Adriana Miranda Gómez,*
María Graciela Guzmán Perera,† Marcela Saeb Lima§

Citar como: Albavera CJ, Miranda GA, Guzmán PMG, Saeb LM. Erupciones vesiculares secundarias a COVID-19: a propósito de cuatro casos. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (s1): s37-s41. <https://dx.doi.org/10.35366/101026>

Resumen

Dentro del gran espectro de lesiones cutáneas que se han descrito en la enfermedad denominada COVID-19, los exantemas vesiculares ocupan entre el segundo y tercer lugar en frecuencia. Fueron reportados desde las primeras observaciones de Recalcati en el norte de Italia como "Varicela-like", aunque a diferencia de ésta es de naturaleza monomorfa. Pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo, el tórax y las extremidades. Es frecuente que se inicien en las manos y se extiendan al tronco en forma secundaria. Se han asociado a dos patrones de presentación, uno localizado y otro diseminado. La dermatosis usualmente acompaña a los síntomas de COVID-19, pero también se ha observado como primer síntoma de la enfermedad. Presentamos dos casos con lesiones aisladas y curso paucisintomático y dos que presentaron lesiones extensas, una con afección pulmonar moderada y la otra con síndrome inflamatorio multisistémico.

Palabras clave: Vesículas, monomorfo, neumonía, síndrome inflamatorio.

Abstract

Within the wide spectrum of skin lesions that have been described in the disease called Covid-19, vesicular rashes rank between second and third in frequency. It has been reported since the first publication of Recalcati in Italy. They can occur anywhere on the body, chest, and extremities. They frequently start in the hands and spread to the trunk secondarily. They have been associated with two presentation patterns, one localized and the other disseminated. The dermatosis is monomorphic and usually accompanies the symptoms of COVID-19 but it has also been observed as the first symptom of the disease. We present two cases with isolated lesions and a pauci-symptomatic course, and two with extensive lesions, one with moderate pulmonary involvement and the other with multisystemic inflammatory syndrome.

Keywords: Vesicles, monomorphic, pneumonia, inflammatory syndrome.

CASO 1

Femenino de 35 años de edad que inicia con vesículas en las caras laterales de la segunda y tercera falange de la mano izquierda, ahora con eccema seco y fisurario del dedo anular. Se obtiene biopsia, donde se observa infiltrado perivascular de los vasos en dermis superior y media. La inmunohistoquímica con antiproteínas de SARS-CoV-2

positiva alrededor de los vasos sanguíneos, espongiosis intensa (Figura 1).

CASO 2

Paciente femenino de 25 años de edad residente de Playa del Carmen, Quintana Roo, profesionista. Sin antecedentes de importancia para el padecimiento.

* Dermatóloga del Hospital Ángeles Pedregal.

† Dermatóloga del Hospital Ángeles Pedregal, Ex-Presidenta de la Academia Mexicana de Dermatología, Fundación Mexicana para la Dermatología y del Colmexiderma.

§ Dermatóloga y Dermatopatóloga del INCMNSZ, Centro Médico ABC. Hospital Ángeles Lomas, Colmexiderma.

Correspondencia:

Jazmín Albavera Giles
Correo electrónico: jazzag83@gmail.com

www.medigraphic.com/actamedica



Inicia con aparición de vesículas en el abdomen de contenido hemorrágico, se diseminaron al tórax y después al dorso de las manos.

Acude a consulta, ocho días después presentó PCR para SARS-CoV-2. La paciente permaneció paucisintomática.

Tratamiento: ivermectina/nitazoxanida, fomentos de domeboro y esteroides tópicos. Las lesiones desaparecieron a los cinco días de iniciado el tratamiento (Figura 2).

CASO 3

Paciente femenino de 61 años de edad, enfermera, sin antecedentes de importancia que acude a consulta por

presentar una erupción diseminada a tórax posterior, cuello, axilas y dorso, caracterizada por múltiples vesículas milimétricas hialinas acentuadas sobre una base de piel eritematosa, la cual era pruriginosa (Figura 3).

Tres días posteriores a la erupción vesicular, la paciente inicia con anosmia, ageusia y tos, por lo que se sospecha de enfermedad COVID-19. Se realizó determinación de anticuerpos para SARS-CoV-2 reportando positividad IgM en 3.3 AU/mL e IgG en 12.9 AU/mL.

En la tomografía simple de tórax se reporta neumonía atípica CO-RADS4 con alto nivel de sospecha de COVID-19.

Se realizó biopsia de piel donde se observa en los cortes una vesícula de tipo espongiótica intradérmica, que en su interior muestra infiltrado inflamatorio moderado a expensas de linfocitos, algunos neutrófilos y escasos eosinófilos.

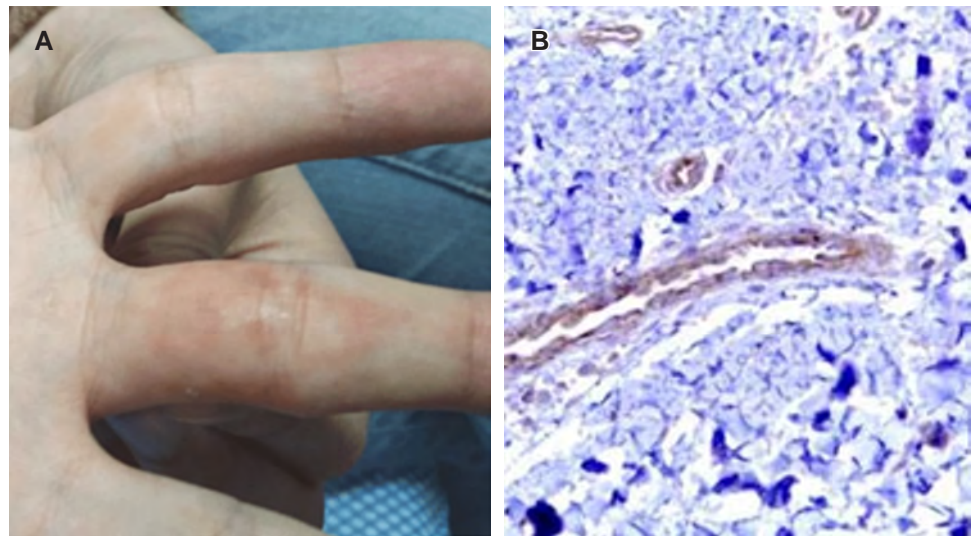


Figura 1:

- A) Placas eritematoescamosas en mano que aparecieron después de una erupción vesicular dishidrosiforme.
- B) Histología con marcaje para proteína Spike de SARS-CoV-2 positiva.



Figura 2:

Exantema vesicular que afecta tórax y abdomen.



Figura 3:

Exantema vesicular en cuello y brazos.

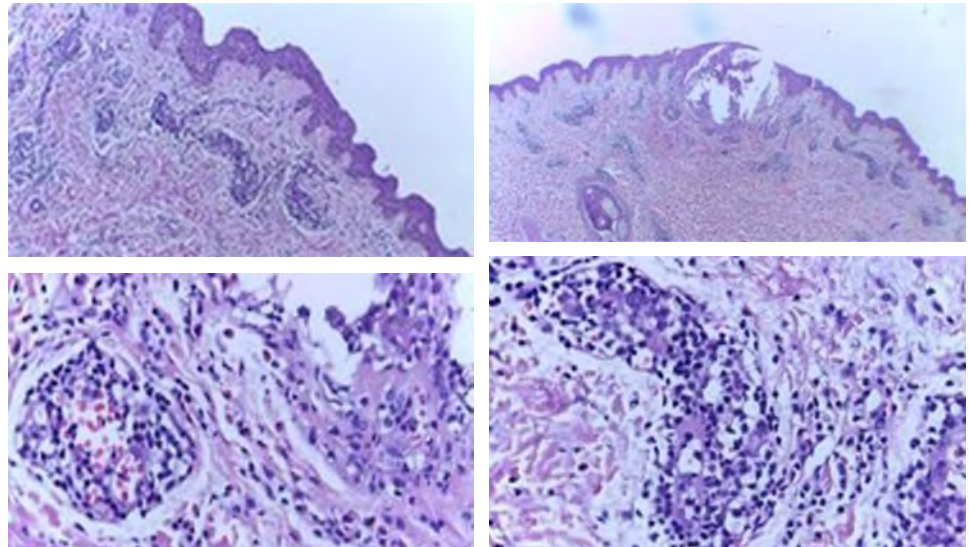


Figura 4:

Biopsia de piel con vesícula intraepidérmica espongíotica, acantosis discreta, infiltrado inflamatorio perivascular a base de linfocitos. Vasos dilatados y congestionados.

En dermis superficial y media se advierte infiltrado inflamatorio de predominio perivascular a expensas de linfocitos y escasos eosinófilos, además de vasos dilatados y congestionados.

Con reporte de una dermatitis espongíotica aguda y en dermis proceso inflamatorio crónico inespecífico (Figura 4).

Se realizó prueba de anticuerpos de control al mes de la primera determinación reportando elevación de los anticuerpos IgG EN 21.46 AU/mL e IgM 1.28 AU/mL.

La erupción dermatológica fue tratada con esteroides tópicos y lociones secantes, y la infección por SARS-CoV-2 fue tratada por médico internista con hidroxiclороquina 200 mg cada 12 horas por dos semanas, ivermectina 12

mg cada 24 horas por cinco días y azitromicina 1 gramo cada 24 horas por siete días.

Por lo anterior definimos estar frente a una erupción vesicular secundaria a COVID 19, que resolvió satisfactoriamente al resolver el curso de la enfermedad.

CASO 4

Paciente femenino de 30 años de edad, vecina de la Ciudad de México.

Inicia el 01 de agosto de 2020 con cefalea muy intensa e incapacitante. El 03 de agosto se agrega hipertermia, fatiga y evacuaciones diarreicas. Un día después artralgias, mialgias, eritema conjuntival y edema de los párpados.

Se realiza prueba para detección de SARS-CoV-2 que resultó negativa.

La paciente continúa con evolución tórpida, aparece odinofagia, anorexia y fatiga al hablar. Su saturación de oxígeno de menos de 90 y taquicardia persistente de 97 y 110. Se inicia tratamiento con nitazoxanida, vannair y claritromicina. Es internada en el hospital donde se agrega al tratamiento ivermectina, iprikene y dexametasona IV.

El 08 de agosto aparecen vesículas flácidas y traslúcidas que afectaban el dorso de las manos, al romperse dejaban costra violácea que se descamaba (Figura 5).

La tomografía de tórax no mostró focos neumónicos.

El laboratorio mostró fórmula roja normal, leucocitosis de 15,600 con linfopenia y neutrofilia, tromocitopenia de 136,000, enzimas hepáticas y función renal normal. Elevada sedimentación globular, dímero D y ferritina normales. Dos días más tarde elevación de transaminasas y proteína C reactiva de alta sensibilidad elevada.

Persistió con hipoxemia y trastornos del ritmo cardiaco del tipo taquicardia con ciclos de bradicardia. Las pruebas de función tiroidea mostraron presencia de una tiroiditis autoinmune con elevación de anticuerpos antimieloperoxidasa de 1983 y antitiroglobulina de 19.12. Inmunoglobulinas para COVID a las tres semanas negativas.

DISCUSIÓN

La erupción vesicular descrita asociada a la enfermedad COVID-19 es una erupción vesículo-prurigosa en 68% de los casos. Puede ser localizada o diseminada, afecta principalmente el tórax, pudiendo extenderse a las extremidades o aparecer sólo en las manos.¹

La dermatosis tiene un aspecto monomorfo, muestra vesículas sobre base eritematosa que adquieren un aspecto pustuloso en su evolución. Habitualmente se rompen dejando costras. Se presentan en forma temprana o tardía formando costras finas o placas fisuradas. Esta erupción puede recordarnos la enfermedad de Grover cuando aparecen múltiples lesiones y afectan sobre todo el tórax. Se han obtenido pocas biopsias de estos enfermos. El grupo español encabezado por Fernández Nieto² estudió a profundidad los casos que se presentaron en su hospital, encontrando dos tipos de cuadros, el localizado y el diseminado, siendo este último el que se presenta en 75% de las veces. Este exantema usualmente empieza pocos días después de los signos de COVID 19 a una semana y resuelve sin dejar secuelas.³ Suele asociarse con severidad intermedia de la enfermedad COVID-19, con una mortalidad de 10%. Los casos que pudimos observar, dos eran localizados y cursaron con una enfermedad paucisintomática, los diseminados presentaron síntomas más complejos, neumonía y/o afección multisistémica.

La histopatología revela cambios citopatogénicos típicos de una erupción viral con degeneración reticular de la epidermis, disqueratosis, queratinocitos multinucleados, focos de acantolisis. En los dos casos en los que se hicieron biopsias se encontraron los cambios antes mencionados así como vesículas intraepidérmicas.⁴ En uno de ellos la inmunohistoquímica mostró positividad perivascular a la proteína Spike del virus.

El último y más interesante de nuestros casos se comportó como un síndrome inflamatorio multisistémico (*Kawasaki like*) muy similar al reportado en la población pediátrica (*PIMS: Pediatric inflammatory and multisystemic syndrome*).^{5,6} Lo curioso es que en estos casos el paciente rebasa la edad en



Figura 5:

Exantema vesicular que afecta dorso de ambas manos, eritema palmoplantar.

la que se presenta la enfermedad de Kawasaki (menores de cinco años), de hecho, rebasa la edad pediátrica, habiéndose comunicado casos de enfermos mayores de 21 años e incluso una paciente de 31.⁵

La presentación es con fiebre de difícil control, diarrea, eritema palmoplantar, exantema vesicular, afección cardíaca con trastornos del ritmo, que nos hablan de miocarditis que lleva a trastornos hemodinámicos y choque. Hay elevación de troponinas, dímeros-D, ferritina, transaminasas, afecciones hematológicas como leucocitosis con linfopenia, trombocitopenia y alargamiento de los factores de coagulación.^{5,6} También se ha reportado tiroiditis,⁷ que se presentó en nuestra paciente. Cuando las pruebas para aislar el virus son negativas y aún cuando el cuadro clínico sugiera la presencia del virus SARS-CoV-2 e histológicamente la biopsia sea positiva al marcaje inmunohistoquímico para la proteína *Spike* viral, desde el punto de vista formal el diagnóstico de COVID-19 no puede sostenerse. Se desconoce la razón.

CONCLUSIÓN

Hacen falta más reportes de casos de pacientes con este tipo de erupción vesicular que se ha descrito como una erupción viral específica de COVID 19, la típica descripción es un *rash* vesicular monomorfo localizado o diseminado, medianamente pruriginoso.

Una característica importante es que la erupción sigue el curso de la enfermedad y termina al concluir la infección.

Su presentación puede ser parte de síndromes inflamatorios sistémicos

REFERENCIAS

1. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83 (1): 280-285.
2. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, de Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A 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.
3. Mahé A, Birckel E, Merklen C, Lefebvre P, Hannedouche C, Jost M et al. Histology of skin lesions establishes that the vesicular rash associated with COVID-19 is not "varicella-like". *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (10): e559-e561.
4. Lavery MJ, Bouvier CA, Thompson B. Cutaneous manifestations of COVID-19 in children (and adults): a virus that does not discriminate. *Clin Dermatol* 2020. 2020; 14: 40-44.
5. Sokolovsky S, Soni P, Hoffman T, Kahn P, Scheers-Masters J. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adult. *Am J Emerg Med*. 2021; 39: 253.e1-253.e2.
6. Labe P, Ly A, Sin C, Nasser M, Chapelon-Fromont E, Said PB et al. Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34: e532-e652.
7. Dworakowska D, Grossman AB. Thyroid disease in the time of COVID-19. *Endocrine*. 2020; 68 (3): 471-474.

Conflicto de intereses: Los autores manifiestan que no existe conflicto de intereses.



Manifestaciones misceláneas de COVID-19

Miscellaneous manifestations of COVID-19

María Graciela Guzmán Perera,* Eduardo David Poletti Vázquez[†]

Citar como: Guzmán PMG, Poletti VED. Manifestaciones misceláneas de COVID-19. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (s1): s42-s47. <https://dx.doi.org/10.35366/101027>

Resumen

Existen dermatosis descritas asociadas directamente a la infección por SARS-CoV-2 y que no pueden clasificarse como parte de los cinco grupos de manifestaciones cutáneas de la infección. Las mucosas no presentan con frecuencia manifestaciones clínicas, aunque se acompañan de algunos cuadros descritos en la literatura. Desde que empezamos a conocer la enfermedad nos dimos cuenta de que era capaz de imitar cualquier cuadro clínico, sobre todo los relacionados con problemas reaccionales autoinmunes y/o causados por medicamentos así como otros virus. Su fisiopatología no se conoce y parece involucrar los sistemas de defensa del huésped así como el metabolismo de algunos medicamentos que pueden producir moléculas intermedias con cierta toxicidad o actuar como antígenos.

Palabras clave: Eritema, exantema, mácula, pápula, glositis, conjuntivitis.

Abstract

There are descriptions of dermatoses directly associated to the SARS-CoV-2 infection that cannot be classified between the five groups of cutaneous manifestation of the disease. Mucosal damage is not very frequent, but some clinical pictures have been described in the literature. Since we began to learn COVID-19, we realize that this virus has the capability to produce imitation for almost all severe drug reaction manifestations, reactional autoimmune problems or lesions produced by other active viruses. Its physiopathology seems to be complex and involve the defensive mechanisms of the host against the virus. Drug metabolism and intermediate products, can act as antigens or toxic products that can induce strong reactions.

Keywords: Erythema, exanthem, thrush, papules, glossitis, conjunctivitis.

INTRODUCCIÓN

Para tratar de cubrir en su totalidad las manifestaciones asociadas a la infección por el virus SARS-CoV-2, es necesario agregar un sexto apartado a la clasificación de Galván y Casas.¹ Las afecciones de las mucosas que acompañan en algunos casos a la enfermedad y las reacciones cutáneas son similares a las dermatosis medicamentosas graves, aunque no son muy frecuentes, requieren ser incluidas en un nuevo capítulo para abarcarlas en su totalidad. Su fisiopatología se

desconoce, y podría ser que la inmunosupresión causada por el SARS-CoV-2 propicie la reactivación de infecciones herpéticas 6.7 o por EBV. Los medicamentos y sus metabolitos podrían tener un papel importante cuyo mecanismo aún desconocemos, los describiremos por separado.

SÍNTOMAS MUCOSOS

1. Síntomas orales: son escasos los casos de afección oral que se han reportado en la literatura, la más

www.medigraphic.org.mx

* Dermatóloga del Hospital Ángeles Pedregal, Ex-Presidenta de la Academia Mexicana de Dermatología, la Fundación Mexicana para la Dermatología y colmexiderma.

[†] Dermatólogo e internista, práctica privada, Aguascalientes, profesor de la Universidad Autónoma de Aguascalientes y la Universidad Cuauhtémoc, ex-presidente de la Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y Oncológica. Colmexiderma.

Correspondencia:

María Graciela Guzmán Perera
Correo electrónico: graceguzman07@gmail.com

www.medigraphic.com/actamedica



importante sin duda es la pérdida del gusto (ageusia), se presenta en 29.28% de los casos.² También se han reportado enfermos con afecciones orales: los grupos Carreras-Presas y colaboradores³ y Hedou y Jiménez-Cauhe y su equipo⁴ han informado siete casos con dolor gingival difuso, gingivitis descamativa así como úlceras y ampollas orales. Estas manifestaciones se relacionaron con “eritema polimorfo-like” asociado a COVID-19, aunque también se sospechó infección agregada de tipo herpético precipitado por la intubación.

Las lesiones pueden ser de tipo eritematoso o purpúrico. Los lugares involucrados con más frecuencia son: 38% lengua, 26% mucosa labial, 22% paladar, 8% encías, y mucosa yugal 5%.^{1,5,6} Las lesiones más frecuentes son las de aspecto aftoso, Riad y colaboradores publicaron una gran serie de 21 estomatitis aftosas, el promedio de edad fue de 31 años, 81% fueron mujeres, la mayoría no fumadoras, 14.3% presentaron fiebre persistente, 23.8% tos y anosmia. El curso de la enfermedad fue leve, las lesiones pueden ser únicas o múltiples y están rodeadas de un halo blanquecino,⁷ pero puede haber lesiones en “blanco de tiro”, erosiones, angina ampollosa, queilitis angular y síndrome de Melkersson-Rosenthal. Se pueden presentar desde cuatro días antes hasta 12 semanas posteriores a los síntomas sistémicos. En Turquía encontraron estomatitis aftosa en 5.2% de los enfermos con manifestaciones cutáneas.⁸

Las lesiones tipo aftoso aparecen como pequeñas úlceras con halos blanco-amarillentos con tendencia a la formación de pseudomembranas.^{6,8} Los pacientes jóvenes tienden a formar lesiones más inflamatorias que necróticas. Iranmanesh y colaboradores sugieren en su trabajo que las estomatitis aftosas parecen surgir como consecuencia de una exagerada quimiotaxis de neutrófilos, estrés e inmunosupresión.

2. Úlceras genitales: Falkenhain-López y su equipo⁹ reportaron un caso que inició con úlceras dolorosas en vulva a nivel de los labios menores. En boca se observaron ulceraciones aftosas en la mucosa labial, estas lesiones aparecieron junto con síntomas generales y respiratorios de COVID-19, PCR+. Se descartó la posibilidad de otra etiología de las úlceras.
3. Conjuntivitis: hasta el momento la complicación más frecuente a nivel ocular es la conjuntivitis. Según la revisión de Pérez-Bartolomé y colaboradores esta manifestación puede ser viral o inmunomediada. La asociada al virus puede iniciar antes o después de los síntomas respiratorios, se presenta en forma unilateral o bilateral, tiene presencia típica de folículos y su dura-

ción es entre cinco y 20 días. La mediada inmunológicamente acompaña a cuadros inflamatorios sistémicos, sobre todo en niños y se caracteriza por enrojecimiento conjuntival, exantema y febrícula. También acompaña al síndrome de choque tóxico y a los cuadros Kawasaki like. A diferencia de sus predecesores, el SARS-CoV-2 puede ocasionar una conjuntivitis más severa, con marcada hiperemia cilio-conjuntival, queratitis punteada superficial, folículos de la conjuntiva tarsal e incluso con formación de pseudomembranas.¹⁰

PITIRIASIS ROSADA LIKE

La pitiriasis rosada de Gibert es una enfermedad cutánea subaguda causada por Herpes 6 y 7. Se desconoce su mecanismo de transmisión y tiempo de incubación. No es transmisible de persona a persona, pero aparece en “brotes” epidémicos a finales del invierno y principio de la primavera (aunque puede presentarse todo el año). Característicamente inicia con una “placa heraldo” que consiste en una placa eritematoescamosa con borde descamativo, que puede aparecer semanas o días antes del resto de la erupción. Posteriormente aparecen pequeñas placas eritematosas que afectan sobre todo el tórax y la raíz de las extremidades con distribución en “árbol de Navidad”, puede haber también grandes placas “en medallón”. Su duración es variable, pero prolongada desde seis hasta 12 semanas. Sólo 10% de los casos se asocian a prurito. Existen formas atípicas que pueden variar en el tiempo de presentación de las lesiones.

La infección por SARS-CoV-2 puede causar también un cuadro similar a la pitiriasis rosada. Ehsani y Merhy^{11,12} describieron dos enfermos, uno de 27 años y otra de 26 con infección COVID-19, erupción clásica con placa heraldo y aparición posterior de lesiones más pequeñas. En ambos casos la dermatosis fue previa a los síntomas respiratorios.

Hemos observado cuatro casos similares, de los cuales tres se presentaron como primera manifestación de la enfermedad.

Drago F y colaboradores¹³ comunicaron recientemente un caso de un enfermo de 16 años y una dermatosis con placas eritematoescamosas ovales distribuidas en “árbol de Navidad”, el paciente había estado en contacto con su padre, quien semanas antes había tenido síntomas de COVID-19. El paciente presentaba leucopenia. Sus anticuerpos anti-HV 6 y 7 fueron positivos IgM e IgG. Asimismo, los anticuerpos IgM anticápside para EBV fueron positivos.

Es posible que esta dermatosis no esté relacionada con COVID-19 en forma directa, pero sí indirecta causando inmunosupresión y propiciando la activación de virus latentes.

ERITEMA POLIMORFO LIKE

Tanto en los niños como en los adultos se han descrito cuadros con lesiones típicas en “blanco de tiro” que afectan el tronco, extremidades, palmas y plantas. Esto ha sido reportado con mayor frecuencia en población pediátrica, en quienes se han descartado otras virosis que puedan causar la reacción. En la revisión multinacional de Daneshgaran G y colaboradores se ha presentado en 37/998 casos, es decir, 3.7%, un promedio de edad de 12.2 años y una frecuencia hombre/ mujer de 60/40% respectivamente.¹⁴ La mayor parte de los escasos casos reportados con lesiones orales fueron también clasificados dentro de este rubro, con la acepción de que todos los pacientes eran adultos en su mayoría mujeres.¹⁴

Janah y su equipo¹⁵ informaron dos casos de pacientes con COVID-19 y lesiones en blanco de tiro con participación palmoplantar. Ambos de sexo masculino, uno de 17 y otro de 28 años de edad presentaban síntomas de COVID-19 y PCR+.

Hay un reporte de cuatro mujeres con una media de edad de 66.75. Las lesiones aparecieron entre 16 y 24 días. Una de ellas había sido dada de alta y desarrolló las lesiones durante la hospitalización y las otras tres después de ser dadas de alta, regresaron a urgencias por la erupción. Los estudios de laboratorio mostraron que algún parámetro de inflamación había empeorado (dímeros D, cuenta de linfocitos o proteína C reactiva), no se encontraron datos de ninguna infección o síntoma asociados a micoplasma o herpes.¹⁵ Tenían lesiones en “blanco de tiro”, afección de palmas y plantas. Habían tomado ácido ascórbico, hidroxyclo-roquina y azitromicina entre 12 y 15 días después de haber iniciado el tratamiento. Las lesiones empezaron en el tronco y se diseminaron, había enantema petequial en dos de las pacientes. Histológicamente había espongiosis moderada, en la dermis había vasos dilatados llenos de neutrófilos, extravasación de eritrocitos, infiltrado intersticial perivascular linfocítico. Sólo en un caso se observaron cambios de interfase con degeneración vacuolar. Los autores sugieren que está ligado a los efectos de SARS-CoV-2, pero no excluyen que los medicamentos estén involucrados.

Es muy importante en estos casos no olvidar descartar la posibilidad de sífilis secundaria, sobre todo en pacientes con lesiones eritematodescamativas o palmoplantares.

SDRIFE (exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos)

La aparición de cuadros similares al SDRIFE parece ser poco frecuente; sin embargo, se ha reportado el caso de una mujer de 64 años de edad, quien cuatro días después de presentar fiebre y síntomas respiratorios o sistémicos

relacionados con COVID-19 mostró eritema en zonas intertriginosas (pliegues interglúteo, submamario y axilares). Sólo había tomado paracetamol, lo cual excepcionalmente puede producir SDRIFE.¹⁶ Hay otro caso reportado por Chicharro y colaboradores de una mujer de 75 años que ingresa al hospital por neumonía y severa hipoxia. Se inició tratamiento con azitromicina e hidroxyclo-roquina, dos días después empieza con exantema flexural de inicio en axilas y fosas antecubitales, que se disemina al tronco, ingles y cara interna de muslos. La biopsia mostró pústulas subcórneas, infiltrado superficial de linfocitos y eosinófilos así como linfopenia. Se suspendieron los medicamentos y se iniciaron esteroides sistémicos y el exantema resolvió en siete días.¹⁷

Muchos pacientes presentan manifestaciones mixtas y eso incluye las lesiones flexurales. Es siempre importante descartar la posibilidad del efecto nocivo de los medicamentos que reciben.

DRESS (exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos inducido por fármacos)

Esta reacción a medicamentos ocurre en general por el uso de anticonvulsivantes (carbameceptina, lamotrigina, DFH), antibióticos (minociclina) y la reacción a los antipalúdicos de síntesis (hidroxyclo-roquina) es más rara. Los síntomas sistémicos son hipertermia, malestar general, hepatitis, reacción leucemoide con eosinofilia, linfocitosis atípica, tiroiditis, entre otras manifestaciones.

Herman y colegas¹⁸ reportaron un caso de un enfermo de 50 años de edad que 17 días después de haber sido admitido en el hospital por insuficiencia respiratoria por COVID-19, presentó exantema macular diseminado con afección de 70% de la superficie corporal, edema intenso de la cara y las manos. Había recibido azitromicina, hidroxyclo-roquina, propofol, sufentanil, clonidina, heparina, sevoflurano, cefalexina, flucloxacilina y norepinefrina para su tratamiento. El laboratorio reveló leucocitosis, linfocitos atípicos, eosinofilia, elevación de marcadores de inflamación: dímero-D, azoados y transaminasas. Se descartó infección por virus Epstein-Barr, CMV, HIV y hepatitis B/C. En este caso no hubo posibilidad de asociar la dermatosis a un fármaco en especial, se sospechó de la hidroxyclo-roquina, aunque no es el fármaco que con más frecuencia lo causa. Existe otro caso reportado por Sernicola y colaboradores¹⁹ de un enfermo de 70 años con un cuadro florido de neumonía COVID-19 en el que se utilizó tocilizumab cuando iniciaron los síntomas de “tormenta” inflamatoria. El paciente presentó eritema generalizado horas después de la administración del medicamento y elevó considerablemente la cuenta de eosinófilos. Se manejó con 20 mg de metilprednisolona y no se presen-

taron síntomas o signos de afección sistémica para poder llamarlo síndrome de DRESS, ya que es posible que el tratamiento con glucocorticoides haya bloqueado la reacción. Desgraciadamente por razones de seguridad, no fue posible hacer pruebas de alergia. En la mayor parte de los enfermos no se ha realizado investigación de la activación de los virus ni degranulación de basófilos, liberación de factor inhibidor de los macrófagos o pruebas epicutáneas para la búsqueda del o los medicamentos involucrados. Aun así, si las pruebas resultan negativas no se excluye la participación de algún medicamento.

Al parecer la desregulación de los linfocitos T reguladores interfiere en la activación de la reactivación de los herpes virus (HH6, varicela zoster). Además de la activación de estos virus, las repuestas inmunológicas antivirales y las respuestas inmunológicas contra los medicamentos pueden ser los mecanismos productores de las reacciones que estamos observando en los enfermos con COVID-19.^{20,21}

AGEP: PUSTULOSIS SUBCÓRNEA AGUDA EXANTEMÁTICA

La pustulosis aguda subcórnea es una reacción medicamentosa que corresponde al grupo de las severas. Múltiples medicamentos han sido implicados en su génesis incluyendo los antipalúdicos de síntesis.

Enos T y colaboradores²¹ describieron el caso de una mujer de 29 años de edad, con antecedente de deficiencia en la proteína S y un supuesto síndrome de Stevens-Johnson debido al cefaclor. Tuvo un contacto cercano con portador de SARS-CoV-2, se presentó refiriendo hipertermia, tos y dolor de garganta. El PCR aún no estaba disponible. Dados los antecedentes se le inició tratamiento con azitromicina, doxiciclina y prednisona sin mejoría. Ocho días después se le inició hidroxycloquina 200 mg dos veces al día. Cuatro días después comienza con eritema de la cara, cuello y abdomen que empezaba a diseminarse a las extremidades. Se suspendió la hidroxycloquina, 12 días después continuaba con exantema generalizado y se había agregado edema en la cara, sin pústulas, signo Nikolsky negativo, mucosa oral hiperémica sin erosiones o exulceraciones. Laboratorio: leucocitosis de 16,700 con neutrofilia y sin eosinofilia, PCR-, biopsia, pústulas subcórneas con neutrófilos y eosinófilos.

Robustelli y colaboradores²² describieron otro caso de una mujer de 70 años con historia de psoriasis que ingresó al hospital por un exantema rápidamente diseminado y difuso, con micropústulas pruriginosas. Tres semanas antes había sido tratada por neumonía por SARS-CoV-2 con lopinavir/ritonavir e hidroxycloquina por 10 días con buena respuesta. Tres días después de haber suspendido el tratamiento inicia con lesiones maculopapulares en el

tercio superior de ambos brazos que diseminaba rápidamente al tronco. Fue tratada con prednisona 0.3 mg/kg/día. A los siete días de tratamiento no había mejorado y asistió a urgencias con una dermatosis diseminada con una base eritematoedematosa donde se observaban minúsculas pústulas, lesiones en blanco de tiro y escamas. Afectaba la cara, el tronco, los miembros superiores y nalgas con patrón simétrico. Respetaba las mucosas. La biopsia mostró moderada acantosis focal y espongirosis, exocitosis neutrofílica, algunos queratinocitos necróticos, pústulas subcórneas con infiltrado perivascular de neutrófilos y eosinófilos. Se trató con prednisona y se supuso la hidroxycloquina como probable causa.

En el mes de agosto de 2020 Ayatollahi y colaboradores²³ describen otro paciente de 33 años que había padecido COVID-19 tres meses antes. En ese tiempo había sido tratado con azitromicina con resultados favorables después de 10 días. No tenía historia de reacciones anormales a otros medicamentos. La dermatosis apareció en forma abrupta afectando cara, cuello, tronco y palmas. Edema y eritema con micropústulas diseminadas. Afebril y buen estado general. PCR- y serología de COVID-19 positiva para IgG y negativa para IgM. Histológicamente mostró paraqueratosis neutrofílica con costras de hipergranulosis focal, acantosis, moderada espongirosis. Edema y ectasia de los capilares con infiltrado perivascular e intersticial de neutrófilos y linfocitos en dermis superficial, algunos eosinófilos.

La pustulosis aguda exantemática habitualmente aparece de 48 a 72 horas después de iniciado el medicamento ofensor. Se han reportado algunos casos asociados a infecciones virales. Aquí la causa parece ser la infección por SARS-CoV-2 con una manifestación tardía.^{22,23}

La patogenia de la reacción no ha sido totalmente entendida, pero se considera que es una reacción mediada por células T CD4+, CD8+ y un incremento importante de citoquinas sobre todo elevados niveles de IL-17/22, TNF y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos.^{22,23}

Los mecanismos productores del daño son similares a los inducidos por SARS-CoV-2, es posible que la tormenta inmunológica se manifieste en forma tardía y puede explicar estas manifestaciones como reacciones atípicas a medicamentos.²⁰⁻²³

ENFERMEDAD DE KAWASAKI LIKE Y SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO (PIMS-TS)

La enfermedad de Kawasaki consiste en una vasculitis aguda febril que afecta a niños menores de cinco años con relación hombre/mujer de 1.5/1. No se conoce su

etiología a ciencia cierta, pero se ha asociado a las infecciones respiratorias agudas de origen viral que inducen una inmunidad adaptativa innata muy reactiva que parece estar genéticamente determinada.

Existen casos esporádicos asociados con choque causado por activación masiva de macrófagos y disfunción circulatoria.^{24,25}

Como complicación de la pandemia por SAR-CoV-2, la población pediátrica empezó a presentar cuadros similares a la enfermedad de Kawasaki. Según Verdoni y colaboradores se reporta una incidencia 30 veces más grande en la población de Bergamo, Italia.²⁵ Los autores demostraron que los niños que padecen COVID-19 y estas manifestaciones eran mayores de cinco años, pero hay pacientes reportados de 21, 27, 31 y algunos adultos de más edad con cuadros similares.²⁶ Los enfermos tenían importante compromiso cardiaco, afección multisistémica, (cutáneo-mucosa, gastrointestinal, hepática, hematológica, falla circulatoria, neurológica) con más intensidad que en la enfermedad de Kawasaki original, probablemente a cauda de la activación sistémica de macrófagos.²⁴⁻²⁷ La duración

de la fiebre es mayor de cinco días, existe más elevación de los leucocitos, neutrófilos, dímeros-D, ferritina, tropoininas, transaminasas; hay disminución de hemoglobina, leucopenia con linfopenia, trombocitopenia, desequilibrio hidroelectrolítico: hiponatremia e hipocalcemia y tiempos de coagulación prolongados.²⁵⁻²⁷

Los signos mucocutáneos consisten en conjuntivitis, exantema morbiliforme maculopapular o vesicular. Además existe edema periférico, dolor en las extremidades e importantes síntomas gastrointestinales (diarrea y vómito). Es muy interesante que no tengan síntomas respiratorios severos, pero los cardiacos requieren terapia intensiva con ventilación asistida para su estabilización. El corazón suele estar afectado con miocarditis, pericarditis, aneurismas coronarios, disfunción valvular, insuficiencia ventricular derecha, etcétera.²⁷

La PCR en su mayoría es positiva, pero negativa cuando se presenta en forma tardía. En general tiene antecedentes bien claros de contacto con pacientes enfermos de COVID-19. Alrededor de la tercera o cuarta semana de la enfermedad aparecen cuadros producto de “tormenta” inmunológica.^{23,27,28}

La vasculitis producida por el SARS-CoV-2 se parece mucho a la encontrada en los casos clásicos de la enfermedad de Kawasaki, pero su etiología no es muy clara. Existe un infiltrado perivasculare en “manga de abrigo” compuesto por linfocitos citotóxicos CD8+. La hipereosinofilia suele ser común y algunos autores han pensado que estas células pueden ser las causantes de desencadenar la cascada de coagulación.

La boca suele estar afectada: queilitis, glositis, tonsilitis. La erupción suele ser maculopapular, eritema palmoplantar, por lo general hay linfadenopatía múltiple así como conjuntivitis no supurativa. Se puede asociar con lesiones en “blanco de tiro” y dar cuadros mixtos con eritema polimorfo *like*. De acuerdo a una serie francesa que incluyó a 16 niños las lesiones cutáneas aparecen en 80% de los casos, la más frecuente es el exantema maculopapular, seguido del eritema palmoplantar además de queilitis xerótica o costrosa y hemorrágica (*Figura 1*).²⁴⁻²⁸

En general estos pacientes no responden bien a inmunoglobulina intravenosa, el tratamiento es con glucocorticoides, anticoagulantes, asistencia y vigilancia cardiovascular.



Figura 1: Exantema maculopapular, eritema palmoplantar y facial con queilitis. Característico en enfermos con PIMS (*pediatric inflammatory multisystemic syndrome* o *Kawasaki like*).

REFERENCIAS

- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D 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.
- Capocasale G, Nocini R, Faccioni P, Donadello D, Bertossi D, Albanese M et al. How to deal with coronavirus disease 2019: A comprehensive

- narrative review about oral involvement of the disease. *Clin Exp Dent Res.* 2021; 7 (1): 101-108. doi: 10.1002/cre2.332.
3. Carreras-Presas M, Amaro SJ, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera-Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis.* 2020; 27 (S3): 710-712. doi/10.1111/odi.1338231.
 4. Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Masson Regnault M. Comment on "Cutaneous manifestations of COVID-19 a first perspective by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (7): e299-e300. doi/10.1111/jdv16519.
 5. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M, Oral manifestations of Covid-19. *Dermatol Ther.* 2021; 34 (1): e14578. doi: 10.1111/dth.14578.
 6. Díaz RM, Jimenez RA, Villarroel M. Oral manifestations associated with Covid-19". *Oral Diseases.* 2020. doi: 10.1111/odi.13555.
 7. Riad A, Kassem I, Stanek J, Badrah M, Klugarova J, Klugart M. Aphthous stomatitis in COVID-19 patients: case-series and literature review. *Dermatol Ther.* 2021; 34 (1): e14735. doi: 10.1111/dth.14735.
 8. Askin O, Altunkalem RN, Altinisik DD, Uzuncakmak TK, Tursen U, Kutlubay Z. Cutaneous manifestations of hospitalized patients with diagnosis of COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): e13896. doi: 10.1111/dth.13896.
 9. Falkenhain-López D, Agud-Dios M, Ortiz-Romero PL, Sánchez-Velázquez A. COVID-19 related acute genital ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): e655-e656. doi: 10.1111/jdv.16740.
 10. Pérez-Bartolomé F, Sánchez-Quiroz J. Manifestaciones oftalmológicas del SARS-CoV-2: revisión de la literatura. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2021; 96 (1): 32-40.
 11. Ehsani AH, Nasimi M, Bigdello 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.
 12. Merhy R, Sarkis AS, Stephan F. Pityriasis rosea as leading manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35 (4): e246-e247. doi: 10.1111/jdv/17052.
 13. Drago F, Ciccarese G, Reborá A, Parodi A. Human herpesvirus 6, 7 and Epstein Barr virus reactivation in pityriasis rosea during COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93 (4): 1850-1851. doi: 10.1002/jmv.26549.
 14. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21 (5): 627-639. doi: 10.1007/s40257-020-00558-4.
 15. Janah H, Zinebi A, Elbenaye J. Atypical erythema multiforme palmar plaques lesions due to Sars-CoV-2. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (8): e373-e375. doi: 10.1111/jdv.16623.
 16. Mahe A, Birckel E, Krieger S, Merkelen 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.
 17. Chicharro P, Rodríguez-Jiménez P, Muñoz-Aceituno E, De Argila D, Muñoz-Hernández P, Llamas-Velasco M. SDRIFE-like rash associated with COVID-19, clinicopathological correlation. *Australas J Dermatol.* 2020; 62 (1): 88-89 doi: 10.1111/ajd.13444.
 18. Herman A, Matthews M, Mairlot M, Nobile L, Famerey L, Jacquet M et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in a patient with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (12): e768-e700. doi: 10.1111/jdv.16838.
 19. Sernicola A, Carnicelli G, Di Fraia M, Chello C, Furlan C, Muharremi R et al. Toxic erythema and eosinophilia associated to tocilizumab therapy in a COVID-19 patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (8): e368-e370. doi: 10.1111/jdv.16620.
 20. Shiohara T, Mizukawa Y. Comment on "Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in a patient with COVID-19": involvement of herpesvirus reactivations and adverse drug reactions in diverse cutaneous manifestations and overall disease severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35 (2): e98-e100. doi: 10.1111/jdv.16959.
 21. Enos T, Jeong HS, Vandergriff T, Jacobe HT, Chong BF. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by empiric hydroxychloroquine for presumed COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): e13834. doi: 10.1111/dth.13834.
 22. Robustelli TE, Vezzoli P, Carugno A. Acute generalized exanthematous pustulosis with erythema multiforme-like lesions induced by hydroxychloroquine in a woman with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (9): e457-e459. doi: 10.1111/jdv.16613.
 23. Ayatollahi SA, Robati RM, Kamyab K, Firooz A. Late-onset AGEP-like skin pustular eruption following COVID-19: a possible association. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): e14275. doi: 10.1111/dth.14275.
 24. Lavery MJ, Bouvier CHA, Thompson B. Cutaneous manifestations of COVID-19 in children (and adults): a virus that does not discriminate. *Clin Dermatol.* 2020; 14 (40): 14-4.
 25. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020 Jun 6;395(10239):1771-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103
 26. Sokolovsky S, Soni P, Hoffman T, Kahn P, Scheers-Masters J. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adult. *Am J Emerg Med.* 2021; 39: 253.e1-253.e2.
 27. Labe P, Ly A, Sin C, Nasser M, Chapelon-Fromont E, Said PB et al. Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e539-e541.
 28. Marraha F, Al Faker I, Gallouj S. A review of the dermatological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Dermatol Research and Practice.* 2020; 9360476. doi: 10.1155/2020/9360476.

Conflicto de intereses: Sin conflicto de intereses.



Exantemas maculopapulares en COVID-19: experiencia de 14 casos

Maculopapular rashes in COVID-19: experience of 14 cases

Gilberto Adame Miranda,* Jorge Flores Ochoa,[‡]
 Mavi Patricia López Sroor,[§] Heidi Muñoz Hink,[¶]
 Romeo Velázquez Manzo,^{||} Adriana Miranda Gómez,^{**}
 María Graciela Guzmán Perera,^{‡‡}
 Julio César Salas Alanís^{§§}

Citar como: Adame MG, Flores OJ, López SMP, Muñoz HH, Velázquez MR, Miranda GA et al. Exantemas maculopapulares en COVID-19: experiencia de 14 casos. Acta Med Grupo Ángeles. 2021; 19 (s1): s48-s57. <https://dx.doi.org/10.35366/101028>

Resumen

El exantema maculopapular es la manifestación más frecuente relacionada con la enfermedad COVID-19, lamentablemente los exantemas han sido descritos de tantas maneras que la incidencia exacta la desconocemos. La mayoría de los autores incluyen en este rubro los exantemas morbiliformes, los maculopapulares, los eritematoescamosos, los pitiriasis rosada-like y los eritema polimorfo like. En la última revisión de la literatura hasta julio de 2021 elaborada por Li y colaboradores el exantema eritematoso maculopapular es la manifestación más frecuente de COVID-19 con un 38.4%. En un estudio de vigilancia de pruebas positivas en China con 678 pacientes, el exantema eritematoso ocupó 70% de las lesiones cutáneas. El promedio de edad es de 61.1 años con similar afectación en ambos sexos. Las erupciones maculopapulares y morbiliformes pueden ser localizados o diseminados, simétricos o confluentes. Se inician en el tronco y diseminan a las extremidades. Aún no comprendemos completamente su fisiopatología, si todos ellos están asociados directamente al SARS-CoV-2, si algunos son reacciones a medicamentos o si se deben a reactivación de otros virus.

Palabras clave: Eritema, exantema, mácula, pápula, morbiliforme.

Abstract

The maculopapular rash is the most frequent manifestation related to the COVID-19 disease, unfortunately the rashes have been described in so many ways that the exact incidence is unknown. Most of the authors include morbilliform, maculopapular, erythematous-squamous, pityriasis rosea-like and polymorphous like erythema under this heading. In the last revision of the literature up to July of this year elaborated by Li, et al, the erythematous maculopapular exanthema is the most frequent manifestation of COVID-19 with 38.4% of the cases. In a surveillance study of positive tests in China, with 678 patients, erythematous rash accounted for 70% of skin lesions. The average age was 61.1 years, with similar involvement in both sexes. Maculopapular and morbilliform eruptions can be localized or disseminated, symmetrical or confluent. They start in the trunk and spread to the extremities. We still do not fully understand their pathophysiology, if all of them are directly associated with SARS-CoV-2, if some are reactions to drugs or if they are due to reactivation of other viruses.

Keywords: Erythema, exanthema, macula, papule, morbilliform.

* Dermatólogo en práctica privada. Expresidente de la Academia Mexicana de Dermatología y de la Fundación Mexicana para la Dermatología. Actual Presidente del Colmexiderma. México.

‡ Médico General. Medicina privada. México.

§ Dermatóloga, Hospital Ángeles Chihuahua (Colmexiderma). México.

¶ Dermatóloga en práctica privada (Colmexiderma). México.

|| Otorrinolaringólogo, Hospital Ángeles Pedregal. México.

** Dermatóloga, Hospital Ángeles Pedregal (Colmexiderma). México.

‡‡ Dermatóloga, Hospital Ángeles Pedregal, Expresidenta de la Academia Mexicana de Dermatología, la Fundación Mexicana para la Dermatología y del Colmexiderma.

§§ Dermatólogo privado en Monterrey, Nuevo León. Profesor de la Facultad de Medicina del Instituto Tecnológico de Monterrey (Colmexiderma).

Correspondencia:

María Graciela Guzmán Perera
 Correo electrónico: graceguzman07@gmail.com

www.medigraphic.com/actamedica



INTRODUCCIÓN

Las erupciones morbiliformes son exantemas caracterizadas por máculas edematosas que dejan en su interior algunas lagunas de piel normal, pueden ser generalizadas (80%), simétricas (55%) confluentes (54%). Se pueden iniciar en el tronco y se extienden en forma centrífuga. Algunas pueden asociarse con enantemas, manchas eritematosas o purpúricas en el paladar blando. El síntoma principal es el prurito y pueden durar en promedio unos cinco días.¹⁻³ Este tipo de exantema se parece al del sarampión o la rubeola sin las características propias de esas enfermedades. Se pueden asociar con medicamentos como el tocilizumab.

Los exantemas papulomaculares son aquellos que presentan pápulas sobre una base eritematosa, predominan en las mujeres y más de la mitad de los casos tienen un importante prurito, pueden durar entre 11 y 12 días. La mayoría son generalizados y simétricos donde se inician las máculas ligeramente descamativas. Se presentan con frecuencia asociados con la ingesta de medicamentos como la hidroxiclороquina, el lopinavir/ritonavir y la azitromicina.

Los cuadros pitiriasis rosada like se han asociado más al acetaminofén y a los antipalúdicos de síntesis. Hay erupciones localizadas que se parecen al eritema *elevatum diutinum* y que se presentan con el acetaminofén.³

La aparición de estos exantemas puede ser causada por los efectos citopáticos del virus cuando se presentan antes de los síntomas y durante la enfermedad. Los exantemas tardíos están más relacionados con la ingesta de medicamentos, probablemente a la tormenta inflamatoria que produce complejos inmunes y metabolitos de los medicamentos que recibió.⁴

Alrededor de 50% pueden ser negativos a la PCR, dependiendo del momento en el que éstos se presentan durante la enfermedad. La mayor parte de los enfermos tienen elevada la proteína C reactiva ultrasensible.³

Los mecanismos productores de los exantemas no están bien comprendidos. Las partículas del virus presentes en la sangre que circula en los vasos cutáneos puede causar endotelitis, dilatación de los vasos y edema.⁵ En la fase exantemática aguda, la biopsia sólo muestra los datos antes descritos. Después, las paredes de los vasos se infiltran de linfocitos y neutrófilos. En la fase papular se observa ligera exocitosis con mínimos cambios vacuolares en la unión dermoepidérmica, edema de la dermis papilar y ocasionalmente trombosis.

En la etapa dos el edema y la infiltración inflamatoria perivascular son muy intensas, se incrementa el número de eosinófilos y hay más extravasación de eritrocitos. Infiltrado denso periglandular y perivascular. Cuadro histológico similar a los sabañones.⁶

En las fases tardías, el cuadro histológico es similar al eritema polimorfo, hay numerosos eosinófilos, casi no hay dermatitis de interfaz y queratinocitos necróticos.⁶ En el nivel tres se observan mucho más intensos los cambios antes mencionados, además de trombos de vasos pequeños y medianos, CD8+ epidermotrópicos.

La linfopenia puede además favorecer la activación de virus latentes de la familia de herpes humano (HHV) y Epstein-Barr (EBV), los metabolitos de los medicamentos funcionan como antígenos que, aunados a la tormenta inmunológica de la virosis misma, se encargan de causar daños más severos.

En esta comunicación los clasificamos como tempranos, concomitantes y tardíos a la virosis.

Expondremos en capítulos separados los similares a la pitiriasis rosada y los eritema polimorfo like.

Figura 1:

Exantema maculopapular diseminado en tórax y brazos. Sin otro signo clínico. PCR+ (prueba de reacción en cadena de la polimerasa positiva).





Figura 2:

Exantema maculopapular con afección de tórax.

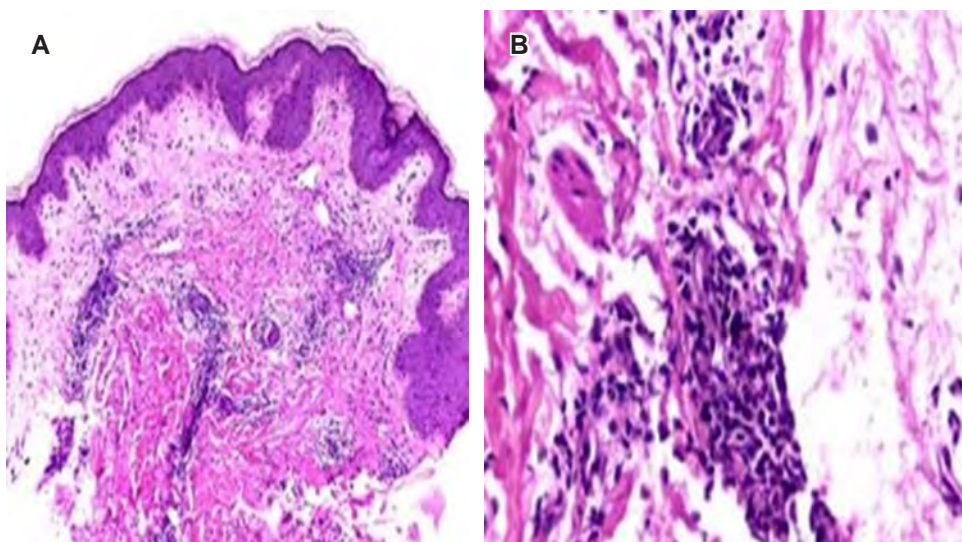


Figura 3:

A) Biopsia de piel delgada con epidermis normal. Daño de interfaz en la unión dermoepidérmica.
B) Dilatación vascular e infiltrado inflamatorio linfocítico y neutrofílico.

EXANTEMAS MACULOPAPULARES QUE PRECEDEN AL COVID

Caso 1

Mujer de 50 años, vecina de la Ciudad de México. Padece hepatitis viral a los 9 años, hipertensión arterial sistémica de 10 años de evolución controlada con telmisartán/amliodipino, trastornos funcionales del colon tratados con trimebutina/simeticona. Enfermedad por reflujo gastroesofágico tratada con pantoprazol.

Inicia 72 horas antes de la consulta con exantema morbiliforme maculopapular diseminado que inició en los antebrazos, después afectó el tronco a nivel del abdomen, pliegues submamaros y la espalda baja. Constituido por

eritema y pápulas eritematosas y algunas violáceas debajo de la mama izquierda, huellas de rascado (*Figura 1*). Prurito moderado. Sin síntomas generales, respiratorios, neurológicos o gastrointestinales asociados.

PCR COVID positiva, radiografía de tórax y laboratorio normal.

Se manejó con: ivermectina 6 mg por cada 20 kg de peso (4 dosis), betametasona/loratadina y Aspirina Protect® una diaria. Localmente, sustituto de jabón, humectantes y mometasona tópica.

Caso 2

Mujer de 26 años originaria del Estado de México, sana, sin alergias, no tomaba medicamentos. Sin antecedentes

de relaciones sexuales no protegidas. Había asistido a su hogar en Valle de Bravo, Estado de México cuatro días antes. Dermatitis de entre ocho y 12 horas de evolución, diseminada, con afección de tronco en cara anterior a nivel del pecho, hombros, base de cuello y abdomen, espalda en tercio inferior. Caracterizada por un exantema maculopapular de aparición súbita (Figura 2). No adenopatías retroauriculares, suboccipitales, supraclaviculares o axilares. Sin prurito. Biometría hemática (BH) normal y VDRL negativa.

PCR para SARS-CoV-2 negativa. Biopsia: dermatitis perivascular con linfocitos y neutrófilos, eosinófilos esporádicos (Figura 3). Endotelio edematoso. Compatible con reacción a medicamentos o COVID-19.

Tratada con: ivermectina 6 mg una cada 12 horas por dos días. betametasona/loratadina por siete días, lubricantes y mometasona tópica. El exantema remitió en 72 horas.

Caso 3

Hombre de 38 años sin comorbilidades, inicia súbitamente con exantema maculopapular generalizado. Sin síntomas generales, neurológicos, digestivos o respiratorios. Las lesiones se iniciaron en el tórax con pápulas que confluyen formando placas eritematoescamosas, pruriginosas y en algunos sitios purpúricas (Figura 4). No toma ningún medicamento. PCR negativa. Tratamiento con ivermectina/nitazoxanida, betametasona/loratadina. Remisión del cuadro a los cinco días de tratamiento.

EXANTEMA EN PLACAS Y FORMAS LOCALIZADAS DURANTE LA ENFERMEDAD

Caso 4

Mujer de 61 años, sana en general con antecedente de herpes zóster en el mes de marzo de 2020. Durante una

Figuras 4:

Exantema maculopapular eritematopurpúrico con aspecto de pápulas perifoliculares. Afectaba tórax y extremidades.



Figura 5:

Exantema maculopapular con placas redondeadas que afectaban pliegues: submamario e inguinal bilateral y pequeños diseminados en tórax (fotos enviadas por telemedicina).

visita a sus padres tuvo contacto con un hermano que tuvo síntomas y PCR+ para SARS-CoV-2. Inicia cuatro días después con astenia y malestar general, sin fiebre ni síntomas respiratorios, neurológicos o digestivos. Cinco días después inicia con dermatosis diseminada que afectaba la cara interna de muslo e ingle derecha, otra placa en pliegue submamario izquierdo. Varias placas de aproximadamente 7-10 mm, edematosas, sin vesículas, asintomáticas. Consulta por telemedicina (Figura 5).

Se trató con ivermectina, betametasona/loratadina, lubricantes y glucocorticoides tópicos de potencia intermedia. Sin PCR.



Figura 6: Placa de pápulas sobre base eritematosa (foto enviada por telemedicina).

Caso 5

Hombre de 28 años, inicia 16 de junio con fiebre y diarrea líquida que duró dos días y se autolimitó, después inicia con una mácula eritematosa de 3 × 4.5 cm que se cubre de pápulas en el dorso de la mano derecha (Figura 6), asintomática. Consulta por telemedicina. PCR negativa, tres semanas después IgG anti COVID positiva.

Tratamiento con ivermectina 6 mg cada ocho horas por un día, nitazoxanida 500 mg cada 24 horas por seis días, mometasona tópica y sustitutos de jabón. Remisión completa.

Caso 6

Mujer de 61 años, inicia una semana antes con severa astenia y malestar general, se practicó PCR contra SARS-CoV-2 y fue positiva. Después de 15 días la astenia persistía, se agrega la presencia de pápulas eritematosas y costrosas aisladas en la espalda y en los codos. Así como caída masiva de pelo (Figura 7).

Se manejó con paracetamol, lubricantes esteroides y vigilancia estrecha.

La dermatosis remitió después de 21 días. Presentó severo efluvio telógeno.

Caso 7

Hombre de 29 años sin antecedentes relevantes para el padecimiento actual. Inicia el 15 de septiembre 2020 con faringodinia, rinorrea hialina, evacuaciones diarreicas y malestar general. A los dos días se agregan artralgias, mialgias, conjuntivitis y dolor torácico. El 18 de Septiembre aparece dermatosis que afectaba el dorso de ambas manos caracterizada por placas eritematodescamativas con pápulas foliculares



Figura 7:

- A)** Pápulas decapitadas en tronco y antebrazo, similares a las que se presentan en la enfermedad de Grover. **B)** Extremidades superiores con pápulas decapitadas. **C)** Efluvio telógeno.



Figura 8:

A) Eritema maculopapular tipo placa descamativa antebrazos. **B)** Dorso de las manos. (Fotos enviadas por medio digital).



Figura 9:

Exantema maculopapular, algunas placas eritematosas, pápulas decapitadas y huellas de rascado.

(Figura 8), pruriginosas. Consulta por telemedicina, la PCR para SARS-CoV-2 es positiva. Se administra tratamiento con acetaminofén, lubricantes y esteroides de potencia intermedia.

Caso 8

Hombre de 78 años, inicia tres semanas antes de la teleconsulta con cuadros intermitentes de diarrea y estreñimiento, hipostenia e hipodinamia. Una semana más tarde aparece

exantema maculopapular disseminado que afecta sobre todo el tronco, con pápulas eritematosas con tendencia a formar placas eritematoescamosas (Figura 9), prurito leve.

Las sugerencias de la teleconsulta son: efectuar PCR para SARS-CoV-2 y buscar un dermatólogo en su lugar de origen. Este facultativo le dice que no es Covid. Su hijo se muda con él y también inicia con astenia importante. En ambos la PCR contra SARS-CoV-2 es positiva. Se manejó con humectantes y antihistamínicos.

Caso 9

Hombre de 57 años, inicia con fiebre, tos y disnea que fue progresando a la hipoxemia severa que obligó a su internamiento y consecuente intubación. A los cinco días de estancia en terapia intensiva desarrolla exantema maculopapular que afecta el tronco (*Figura 10A*). El paciente se encontraba recibiendo: azitromicina, anticoagulantes, lopinavir/ritonavir. También se observó cambio de coloración de las extremidades superiores a nivel de las manos con cianosis severa de los dedos y hasta tercio superior de ambas palmas (*Figura 10B*). Paciente trasladado a otro hospital en condiciones críticas.

EXANTEMAS MACULOPAPULARES TARDÍOS

Caso 10

Hombre de 38 años que inicia el 12 de agosto con ataque al estado general, fiebre, tos y disnea leve. Evaluado por otorrinolaringología. PCR SARS-CoV-2 positiva. Manejado con ivermectina, azitromicina, dexametasona. El cuadro respiratorio remite por completo en 10 días. Un mes después presenta exantema maculopapular, en algunas áreas urticariano que afectaba el tronco, axilas, cuello y las mejillas (*Figura 11*). Pápulas finas sobre eritema en grandes placas. Se inició manejo con glucocorticoides tópicos y lubricantes. El cuadro desapareció en seis días.



Figura 10:
A) Exantema maculopapular. **B)** Acrocianosis.



Figura 11:
Exantema post-COVID polimorfo: maculopapular y urticariano con afección flexural y facial. Mixto.



Figura 12:

Exantema maculopapular en tórax y cuello.



Figura 13:

Exantema mixto, máculas, pápulas, placas urticarianas.

Caso 11

Hombre de 32 años, inició su padecimiento el 30 de junio de 2020 con ataque al estado general, hipertermia hasta de 38.5 °C, faringodinia, rinorrea y tos. PCR SARS-CoV-2. El 16 de julio, se añade diarrea que cede en tres días. El 30 de julio inicia con dermatosis diseminada que afecta la cara, el tronco y las extremidades, compuesta por pápulas, vesículas y eritema, monomorfas (Figura 12) y pruriginosas. Tratamiento: ivermectina, azitromicina, acetaminofén.

Caso 12

Hombre de 36 años que inicia su padecimiento a finales del mes de abril 2020, con ataque al estado general, anos-

mia y disgeusia. PCR positiva, el 8 de junio de 2020 inicia exantema maculopapular diseminado que afecta el tronco y las extremidades superiores e inferiores. La dermatosis se caracterizaba por exantema papular y placas pruriginosas de 6-7 mm (Figura 13). El tratamiento instaurado fue a base de lubricantes y esteroides tópicos y fexofenadina. El exantema remitió en siete días.

Caso 13

Paciente femenino de 17 años. Tres semanas antes de su consulta dermatológica inicia su padecimiento con hipertermia, ataque al estado general, mialgias y odinofagia. Se le solicitó PCR para SARS-CoV-2 a los cuatro días de sus síntomas positiva. A los 19 días de evolución inicia con

exantema maculopapular diseminado que afectaba tronco y extremidades, caracterizado por eritema y pápulas de 3-4 mm de diámetro (Figura 14). Se inició tratamiento con emolientes y glucocorticoides tópicos durante 10 días. El exantema fue resolviendo poco a poco a los siete días de haber iniciado el tratamiento.

Caso 14

Hombre de 47 años sano que 15 días antes inicia con cefalea, fiebre, tos, disnea y ataque al estado general. Se le solicita PCR que resulta positiva para SARS-CoV-2. Al quinto día de enfermedad, la saturación baja a menos de 80, por lo que es internado para su tratamiento. En el hospital recibe glucocorticoides, azitromicina, clopidogrel y tratamiento por inhaloterapia. Dos días después de

egresar del hospital, inicia exantema maculopapular que afectaba cara anterior y posterior del tronco (Figura 15), así como extremidades superiores, prurito leve, respetaba las mucosas, palmas y plantas. En este momento sólo tomaba vitaminas. Se diagnostica un exantema maculopapular post-COVID. El paciente se negó a que se le hiciera una biopsia. Se trató con sustitutos de jabón, lubricantes, glucocorticoides tópicos y sistémicos, con lo que el exantema remitió en cinco días.

DISCUSIÓN

Los exantemas eritematosos (morbiliformes), maculopapulares, pitiriasis rosada like y eritema polimorfo like han sido clasificados por diversos autores de una forma muy confusa. A pesar de ello, los exantemas de este tipo



Figura 14: Exantema maculopapular generalizado.



Figura 15:

Exantema maculopapular eritematoso y confluyente.

representan la manifestación cutánea de COVID más frecuente en el ámbito mundial. También en nuestra experiencia la erupción maculopapular es la más frecuente (48.4%). La morfología del exantema puede variar, puede empezar con pequeñas pápulas, evolucionar a grandes placas inflamatorias confluentes y diseminadas, algunas con morfología en “blanco de tiro”. Nuestros casos tienen todo tipo de morfologías, las más complicadas y polimorfas son las tardías.

Pueden aparecer previas a la presentación de síntomas sistémicos, simultáneamente a ellos y en forma tardía (hasta 60 días después). Parece ser que la activación de algunos virus como HHV, EBV y los múltiples medicamentos que reciben favorecen la presentación de estos cuadros.¹⁻⁷

En nuestro medio, podemos estudiar la asociación con activación del EBV; sin embargo, no la sospechamos. No tenemos aún la posibilidad de detectar infección por herpes 6 y 7 ni por serología ni por inmunohistoquímica.

La PCR puede tener hasta 50% de falsas negativas y las biopsias muestran cuadros característicos de enfermedad endotelial inflamatoria por linfocitos, neutrófilos y ocasionalmente eosinófilos. Habitualmente responden a glucocorticoides tópicos y sistémicos.

Es de capital importancia recordar que la población se sigue moviendo y no respeta el confinamiento; es necesario hacer preguntas importantes sobre viajes a zonas boscosas o tropicales, relaciones sexuales no protegidas o con diversas parejas (homo o heterosexuales), ingesta de medicamentos por otras razones. Aunque debemos primero descartar COVID-19, no podemos olvidar que existen casos similares por otros virus, bacterias, parásitos, reacciones autoinmunes y medicamentos.⁷⁻⁹

Más de 50% de nuestros casos fueron vistos por teleconsulta, eso impidió que se estudiaran con profundidad.

REFERENCIAS

1. Li H, Zhao Y, Zhou L, Hu J. Cutaneous, skin histopathological manifestations and relationship to COVID-19 infection patients. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): e14157. doi: 10.1111/dth.14157.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382 (18): 1708-1720.
3. Catala A, Galván-Casas C, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa A et al. Maculopapular eruptions associated to COVID-19: A subanalysis of the COVID-Piel study. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): e14170. doi: 10.1111/dth.14170.
4. Gianotti R, Recalcati S, Fantini F, Riva C, Milani M, Dainese E et al. Histopathological study of a broad spectrum of skin dermatoses in patients affected or highly suspected of infection by COVID-19 in the northern part of Italy: analysis of the many faces of the viral-induced skin diseases in previous and new reported cases. *Am J Dermatopathol.* 2020; 42 (8): 564-570.
5. 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; 34 (11): 2499-2504. doi: 10.1111/jdv.16774.
6. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020; 98 (2): 75-81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.011.
7. Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, Cogorno L, Javor S, Toniolo A et al. Contemporary infectious exanthems: an update. *Future Microbiol.* 2017; 12: 171-193. doi: 10.2217/fmb-2016-0147.
8. Muzumdar S, Rothe MJ, Grant-Kels JM. The rash with maculopapules and fever in adults. *Clin Dermatol.* 2019; 37 (2): 109-118.
9. 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.

Conflicto de intereses: Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de intereses.



SARS-CoV-2: un mosaico clínico e histopatológico en la dermatología

SARS-CoV-2: a clinical and histopathological mosaic in dermatology

Gabriel Quintero Bustos,* Marcela Saeb Lima[‡]

Citar como: Quintero BG, Saeb LM. SARS-CoV-2: un mosaico clínico e histopatológico en la dermatología. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (s1): s58-s63. <https://dx.doi.org/10.35366/101029>

Resumen

La pandemia por SARS-CoV-2 ha traído consigo tanto incommensurables daños a la humanidad como incontables interrogantes clínicas y fisiopatológicas en el ámbito médico, siendo las afecciones mucocutáneas algunas de las más visibles, pero de las menos estudiadas. En el presente artículo presentamos una revisión bibliográfica que comprende los hallazgos histopatológicos publicados en 70 artículos concernientes a dermatosis asociadas a la COVID-19, entre los que destacan dos patrones principales: aquél secundario a vasculopatía trombótica y el asociado a infiltrado inflamatorio mixto inespecífico. Sin lugar a duda, es necesario ahondar más en la posibilidad de que dichos hallazgos sean traducibles en factores pronósticos y terapéuticos para los pacientes afectados.

Palabras clave: Vasculopatía, trombosis, infiltrado inflamatorio, vesículas, pústulas.

Abstract

The SARS-CoV-2 pandemic has brought with it both immeasurable damage to humanity and countless clinical and pathophysiological questions in the medical field, with mucocutaneous diseases being some of the most visible, but the least studied. In this article we present a bibliographic review that includes the histopathological findings published in 70 articles concerning dermatoses associated with COVID-19, among which two main patterns stand out: that secondary to thrombotic vasculopathy and that associated to nonspecific mixed inflammatory infiltrate. Without a doubt, it is necessary to delve further into the possibility that these findings can be translated into prognostic and therapeutic factors for affected patients.

Keywords: Vasculopathy, thrombosis, inflammatory infiltrate, vesicles, pustules.

INTRODUCCIÓN

Ha transcurrido más de un año desde que oficialmente se identificó a una nueva entidad viral como la causante de brotes incontrolables de síndrome respiratorio agudo grave, se estima que el 17 de noviembre de 2019 ocurrió el primer contacto del ser humano con el ahora conocido SARS-CoV-2,¹ y que desde entonces ha cobrado la vida de más de dos millones de personas² así como de

un número no cuantificado de decesos a causa de sus estragos colaterales, que aún hoy en día permanecen en el anonimato.

Pese a que desde el inicio de la expansión epidémica se reportaron afecciones cutáneas en pacientes con COVID-19, tuvieron que pasar tres meses para que éstos fueran descritos en la bibliografía internacional. Guan y colaboradores incluyeron el “salpullido” entre los datos clínicos relevantes de los pacientes,³ a partir de entonces

www.medigraphic.org.mx

* Médico residente de segundo año en la Especialidad de Anatomía Patológica.

[‡] Dermatopatóloga adscrita.

Departamento de patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Correspondencia:

Marcela Saeb Lima

Correo electrónico: marcela.saeblima@gmail.com



y de forma gradual se fueron identificando diversas dermatosis que eran tan variables en su expresión clínica como en sus patrones histopatológicos.

Actualmente no existe un consenso respecto a la fisiopatología del SARS-CoV-2 en las dermatosis, lo anterior probablemente debido al extenso espectro de patrones inducidos por el virus; sin embargo, es importante rescatar algunos de los aportes más contundentes de la literatura, ya que en las lesiones isquémicas acrales es evidente la florida vasculopatía trombogénica, tanto superficial como profunda, asociada a infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos T (95%) y relación CD4/CD8 de 3:2, con ocasional coexpresión de CD30⁴ así como extensos depósito vasculares de C4d, C3d y C5b-9,⁵ casos en los que hasta hoy en día no se ha logrado identificar al virus por PCR, SISH ni microscopía electrónica,⁶ por lo cual se especula que el daño vascular podría ser atribuible a estímulos sistémicos nocivos secundarios a la tormenta de

citocinas desencadenada por el sistema inmunológico. Por el contrario, es interesante observar cómo en las dermatosis no asociadas a trombosis sí se han identificado partículas virales tanto por inmunohistoquímica como por microscopía electrónica, particularmente en células endoteliales, ecrinas y epidérmicas,⁷ mismas células que se caracterizan por su elevada expresión de ACE2,⁸ el cual ha sido ampliamente identificado como un receptor que permite la entrada viral a éstas, lo que genera un parteaguas y abre la posibilidad a que en estos casos las manifestaciones celulares, tisulares y clínicas sean originadas como consecuencia de infección viral directa y de la respuesta celular establecida ante la misma de manera local.

METODOLOGÍA

Para la revisión bibliográfica se seleccionaron reportes y series de casos durante el periodo de febrero a noviembre

Tabla 1: Comparación de hallazgos histopatológicos en diferentes entidades que deben descartarse en cuadros sugestivos de COVID-19.

Tipo de lesión	Casos	Sexo (H:M)	Edad (años)	Localización	Histopatología	Referencias
1. Maculopapulares:	49:	–	–	–	–	–
• Tipo eritema multiforme	10	1:3	50 (11-78)	Tronco y piernas.	Espangiosis epidérmica, infiltrado inflamatorio linfocitario intersticial y perivascular, con extravasación eritrocitaria así como ocasionales microtrombos, endotelio edematoso prominente. Un caso con ligero daño de interfaz, excitosis linfocítica y necrosis epidérmica focal	9-13
• Erupciones purpúricas	7	2:1	56 (39-89)	Tronco, brazos y pliegues cutáneos	Dermatitis perivascular linfocitaria en planos intermedios y profundos con formación de trombos e infiltrado neutrofilico asociado. Algunos casos con necrosis de queratinocitos y presencia de cambios citopáticos de tipo viral (núcleos grandes con patrón de vidrio despulido) así como cúmulos de células de Langerhans detectados por inmunohistoquímica	14-18
• Erupciones morbiliformes	2	1:1	67.5 (67-68)	Abdomen y glúteos	Infiltrado inflamatorio perivascular superficial, linfocitario, con vasculopatía trombótica. Un caso con escasos grupos de queratinocitos apoptóticos	19,20
• Erupciones perifoliculares	1	Mujer	Tercera edad	Espalda, flancos, muslos e ingles	Infiltrado inflamatorio perivascular superficial, linfocitario, epidermis con espangiosis, acantosis y focos de paraqueratosis	21
• Tipo pitiriasis rosada	1	Mujer	Tercera edad	Periumbilical, tronco, hombros y muslos	Vesículas intraepidérmicas que contienen cúmulos linfocitarios y células de Langerhans así como espangiosis, paraqueratosis, infiltrado linfocítico en dermis superficial y edema	22

Continuación de la Tabla 1: Comparación de hallazgos histopatológicos en diferentes entidades que deben descartarse en cuadros sugestivos de COVID-19.

Tipo de lesión	Casos	Sexo (H:M)	Edad (años)	Localización	Histopatología	Referencias
• Otras maculopapulares clasificables.	27	1:1	68 (31-88)	Tronco, brazos y pliegues cutáneos	Diversos hallazgos entre los que destacan pústulas subcomeales, exocitosis neutrofílica, denso infiltrado intersticial y perivascular por polimorfonucleares con trombosis; destaca la constante presencia de eosinófilos. Algunos casos con queratinocitos apoptóticos, depósitos de mucina y grupos de histiocitos	23-26
2. Lesiones urticarianas	5	1:1	52 (39-60)	Tronco, abdomen, flancos, ingles y en un caso las palmas	Dermatitis de interfaz vacuolar, queratinocitos necróticos así como vasculitis de vasos de pequeño calibre mixta o con predominio de neutrófilos. Algunos casos con exocitosis linfocítica y focos de paraqueratosis	27-30
3. Lesiones orales	4	1:1	53 (42-72)	Paladar duro, lengua y labios	Importante estomatitis de interfaz vacuolar, necrosis, hemorragia y úlceras, denso infiltrado inflamatorio perivascular de tipo crónico con trombosis. Un caso con cambios citopáticos de tipo viral	31-33
4. Livedo, necrosis e isquemia acral	6	2:1	57 (32-79)	Piernas, glúteos, palmas, plantas y tronco	Importante vasculopatía trombótica en dermis superficial, media y profunda, con necrosis tanto epidérmica como de anexos, denso infiltrado neutrofílico intersticial	5,6,34
5. Lesiones tipo Chilblain "COVID TOES"	98	2:1	23 (11-81)	Región distal de los dedos y tobillos	Moderado a intenso infiltrado inflamatorio linfocitario de localización intersticial, perivascular superficial y profundo así como en glándulas eccrinas y ocasional extensión a hipodermis, se observó vasculitis de pequeños vasos y prominente endotelio edematoso. En menor medida se encontró degeneración vacuolar de la capa basal, formación de pseudobulas subepidérmicas y necrosis de queratinocitos	4,13,35-50
6. Otras vesiculares	16	1:1	48 (40-79)	Tronco, brazos, cara y cuello	Vesículas intraepidérmicas con linfocitos y queratinocitos acantolíticos, con degeneración balonoide, algunos de ellos con cambios citopáticos nucleares. Ocasionalmente con daño de interfaz vacuolar. Destaca la baja frecuencia de infiltrado inflamatorio dérmico y perivascular	51-54
7. Reacción a fármacos	9	1:4	57 (29-76)	Cara, cuello, pliegues cutáneos, tronco y brazos	Degeneración vacuolar de la capa basal de queratinocitos, queratinocitos necróticos ocasionales, infiltrado inflamatorio predominantemente neutrofílico, pero con presencia de eosinófilos, afección vascular mínima, dermis edematosa	55-63
8. Misceláneas	32	1:3	51 (16-78)	Cara, tronco, extremidades y nuca	Se identificaron múltiples afecciones, entre las que se incluye vasculitis leucocitoclástica, paniculitis septal y lobulillar, inflamación crónica granulomatosa, úlceras subepidérmicas y necrosis epidérmica asociada a trombosis y calcificación de vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre	64-75

del año 2020 de pacientes que padecieron dermatosis atribuibles a COVID-19, y en los que se informasen los hallazgos histopatológicos de las mismas. Se consultaron fuentes como PubMed, Embase, Cochrane y el sitio web del Centro de Dermatología Basada en Evidencia de la Universidad de Nottingham, utilizando este último como modelo para clasificar los casos por patrones dermatológicos e histológicos.

RESULTADOS

Posterior a la depuración se obtuvieron 70 artículos, de los cuales se extrajeron datos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos de 218 biopsias de piel, las cuales se resumen en la *Tabla 1*.

DISCUSIÓN

El mosaico de manifestaciones dermatológicas de la COVID-19 es tan heterogéneo como impresionante, incluso genera confusión diagnóstica debido a su capacidad de imitar diversas entidades nosológicas. A más de un año de que se declaró la pandemia aún no se ha establecido una clasificación dermatológica y patológica que pueda englobar adecuadamente las diversas expresiones cutáneas de la enfermedad, tarea que se ha complicado aún más debido a las concomitantes dermatosis atribuibles a la polifarmacia experimental establecida en dichos pacientes.

CONCLUSIONES

Si bien el conocimiento de la COVID-19 ha avanzado a pasos agigantados, aún nos encontramos al inicio de un largo camino en el que será importante plantearnos interrogantes relevantes, tales como si existe correlación respecto a las manifestaciones cutáneas de la enfermedad con el pronóstico de la misma y si éstas representan la necesidad de iniciar un abordaje terapéutico en los distintos patrones o grados de severidad que manifieste cada paciente.

REFERENCIAS

- Gómez-Carballa A, Bello X, Pardo-Seco J, Martínón-Torres F, Salas A. Mapping genome variation of SARS-CoV-2 worldwide highlights the impact of COVID-19 super-spreaders. *Genome Res.* 2020; 30 (10): 1434-1448. doi: 10.1101/gr.266221.120.
- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. (2021). Retrieved 22 January 2021, Available from: <https://covid19.who.int/>
- 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: 1708-1720.
- Kanitakis J, Lesort C, Danset M, Jullien D. Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic "COVID toes": histologic, immunofluorescence, and immunohistochemical study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (3): 870-875. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.145.
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Translational Research: the journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 2020; 220: 1-13. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
- Llamas-Velasco M, Muñoz-Hernández P, Lázaro-González J, Reolid-Pérez A, Abad-Santamaría B, Fraga J, Daudén-Tello E. Thrombotic occlusive vasculopathy in a skin biopsy from a livedoid lesion of a patient with COVID-19. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (3): 591-593. doi: 10.1111/bjd.19222.
- Garrido RMC, Santos-Briz A, Santos-Briz A, Sánchez A, Alonso-Riaño M, Burgos J et al. Spectrum of clinicopathologic findings in COVID-19-induced skin lesions. *Am J Surg Pathol.* 2021; 45 (3): 293-303. doi: 10.1097/PAS.0000000000001634.
- Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Cutaneous manifestations in the context of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr.* 2020; 111 (9): 734-742. doi: 10.1016/j.ad.2020.08.002.
- Gargiulo L, Pavia G, Facheris P, Valenti M, Sacrini F, Narcisi A et al. A fatal case of COVID-19 infection presenting with an erythema multiforme-like eruption and fever. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (4): e13779. doi: 10.1111/dth.13779.
- García-Gil MF, García García M, Monte Serrano J, Prieto-Torres L, Ara-Martín M. Acral purpuric lesions (erythema multiforme type) associated with thrombotic vasculopathy in a child during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (9): e443-e445. doi: 10.1111/jdv.16644.
- Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I, Suarez-Valle A, Saceda-Corralo D, Moreno-García del Real C et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol.* 2020; 45 (7): 892-895. doi: 10.1111/ced.14281.
- Torrelo A, Andina D, Santonja C, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37 (3): 442-446.
- Rubio-Muniz CA, Puerta-Peña M, Falkenhain-López D, Arroyo-Andrés J, Agud-Dios M, Rodríguez-Peralto JL et al. The broad spectrum of dermatological manifestations in COVID-19: clinical and histopathological features learned from a series of 34 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. JEADV.* 2020; 34 (10): e574-e576. <https://doi.org/10.1111/jdv.167346>. doi: 10.1111/pde.14246.
- Karaca Z, Yayli S, Caliskan O. A unilateral purpuric rash in a patient with COVID-19 infection. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (4): e13798. doi: 10.1111/dth.13798.
- Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, Cusini M, Ghislanzoni M, Boggio F et al. 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.
- Larrondo J, Cabrera R, Gosch M, Larrondo F, Aylwin M, Castro A. Papular-purpuric exanthem in a COVID-19 patient: clinical and dermoscopic description. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e570-e572. doi: 10.1111/jdv.16732.
- Díaz-Guimaraens B, Domínguez-Santas M, Suarez-Valle A, Pindado-Ortega C, Selda-Enriquez G, Bea-Ardebol S et al. Petechial skin rash associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (7): 820-822. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1741.
- Ho W, Wang D, Tan L, Bunde MM, Tan CH, Lim H. Two cases of cutaneous eruptions due to COVID-19 infection in Singapore: new insights into the spectrum of clinical presentation and histopathology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 2020; 34 (10): e576-e579. Available in: <https://doi.org/10.1111/jdv.16736>.

19. Zengarini C, Orioni G, Cascavilla A, Horna SC, Fulgaro C, Misciali C et al. Histological pattern in COVID-19-induced viral rash. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (9): e453-e454. doi: 10.1111/jdv.16569.
20. Young S, Fernandez A. Skin manifestations of COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020. Doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc031.
21. Rivera-Oyola R, Koschitzky M, Printy R, Liu S, Stanger R, Golant AK et al. Dermatologic findings in 2 patients with COVID-19. *JAAD Case Rep.* 2020; 6 (6): 537-539. doi: 10.1016/j.jcdr.2020.04.027.
22. Sanchez A, Sohler P, Benghanem S, L'Honneur AS, Rozenberg F, Dupin N et al. Digitate papulosquamous eruption associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (7): 819-820. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1704.
23. Herrero-Moyano M, Capusan TM, Andreu-Barasoain M, Alcántara-González J, Ruano-Del Salado M, Sánchez-Largo Uceda ME et al. A clinicopathological study of eight patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 2020; 34 (9): e460-e464. Available in: <https://doi.org/10.1111/jdv.16631>.
24. Reymundo A, Fernández-Bernáldez A, Reolid A, Butrón B, Fernández-Rico P, Muñoz-Hernández P et al. Clinical and histological characterization of late appearance maculopapular eruptions in association with the coronavirus disease 2019. A case series of seven patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (12): e755-e757. doi: 10.1111/jdv.16707.
25. Macedo-Pérez M, Barragán-Estudillo ZF, Castillo-Montufar E, Choi SJ, Fernández-Rueda P, Donis-Hernández J et al. Dermatological findings in COVID-19 patients: Mexican experience. *Int J Dermatol.* 2020; 59 (7): 872-873. doi: 10.1111/ijd.14958.
26. Rosell-Díaz AM, Mateos-Mayo A, Nieto-Benito LM, Balaguer-Franch I, Hernández de la Torre-Ruiz E, Lainez-Nuez A et al. Exanthema and eosinophilia in COVID-19 patients: has viral infection a role in drug induced exanthemas? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2020; 34 (10): e561-e563. Available in: <https://doi.org/10.1111/jdv.16709>
27. Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, De Argila D, Muñoz-Hernández P, Llamas-Velasco M. Urticaria-like lesions in COVID-19 patients are not really urticaria - a case with clinicopathological correlation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2020; 34 (9): e459-e460. Available in: <https://doi.org/10.1111/jdv.16618>
28. Ahouach B, Harent S, Ullmer A, Martres P, Bégon E, Blum L et al. Cutaneous lesions in a patient with COVID-19: are they related? *Br J Dermatol.* 2020; 183 (2): e31. doi: 10.1111/bjd.19168.
29. Amatore F, Macagno N, Mailhe M, Demarez B, Gaudy-Marqueste C, Grob JJ et al. SARS-CoV-2 infection presenting as a febrile rash. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (7): e304-e306. doi: 10.1111/jdv.16528.
30. Perosanz-Lobo D, Fernandez-Nieto D, Burgos-Blasco P, Selda-Enriquez G, Carretero J, Moreno C, Fernández-Guarino M. Urticarial vasculitis in COVID-19 infection: a vasculopathy-related symptom? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e566-e568. doi: 10.1111/jdv.16713.
31. Carreras-Presas CM, Sánchez JA, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera-Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis.* 2020; 5: 10.1111/odi.13382. doi: 10.1111/odi.13382.
32. Soares CD, Carvalho RA, Carvalho KA, Carvalho MG, Almeida OP. Letter to Editor: Oral lesions in a patient with Covid-19. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020; 25 (4): e563-564. Available in: <https://doi.org/10.4317/medoral.24044>
33. Ansari R, Gheitani M, Heidari F, Heidari F. Oral cavity lesions as a manifestation of the novel virus (COVID-19). *Oral Dis.* 2021; 27 Suppl 3: 771-772. doi: 10.1111/odi.13465.
34. Bosch-Amate X, Giavedoni P, Podlipnik S, Andreu-Febre C, Sanz-Beltran J, Garcia-Herrera A et al. Retiform purpura as a dermatological sign of coronavirus disease 2019 (COVID-19) coagulopathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e548-e549. doi: 10.1111/jdv.16689.
35. El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, Carsetti R, Carnevale C, Ciofi Degli Atti M et al. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): 2620-2629. doi: 10.1111/jdv.16682.
36. Calvao J, Relvas M, Pinho A, Brinca A, Cardoso JC. Acro-ischæmia and COVID-19 infection: clinical and histopathological features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): e653-e754. doi: 10.1111/jdv.16687.
37. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas JA, 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.
38. Colonna C, Monzani NA, Rocchi A, Gianotti R, Boggio F, Gelmetti C. Chilblain-like lesions in children following suspected COVID-19 infection. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37 (3): 437-440. doi: 10.1111/pde.14210.
39. Cordero KM, Reynolds SD, Wattier R, McCalmont TH. Clustered cases of acral pernio: Clinical features, histopathology, and relationship to COVID-19. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37 (3): 419-423. doi: 10.1111/pde.14227.
40. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep.* 2020; 6 (6): 489-492. doi: 10.1016/j.jcdr.2020.04.011.
41. Locatelli AG, Robustelli Test E, Vezzoli P, Carugno A, Moggio E, Consonni L et al. Histologic features of long-lasting chilblain-like lesions in a paediatric COVID-19 patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (8): e365-e368. doi: 10.1111/jdv.16617.
42. Rodríguez-Villa Lario A, Vega-Díez D, González-Cañete M, Gómez-Zubiaur A, Pérez-Mesonero R, Bandini M et al. Histological findings in chilblain lupus-like COVID lesions: in search of an answer to understand their aetiology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e572-e574. doi: 10.1111/jdv.16733.
43. Romaní J, Baselga E, Mitjà O, Riera-Martí N, Garbayo P, Vicente A et al. Lesiones pernióticas y acrales en España durante el confinamiento por COVID: análisis retrospectivo de 12 casos. Chilblain and acral purpuric lesions in Spain during COVID confinement: retrospective analysis of 12 cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2020; 111 (5): 426-429. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.04.002>
44. Neri I, Virdi A, Corsini I, Guglielmo A, Lazzarotto T, Gabrielli L et al. Major cluster of paediatric "true" primary chilblains during the COVID-19 pandemic: a consequence of lifestyle changes due to lockdown. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): 2630-2635. doi: 10.1111/jdv.16751.
45. Colonna C, Genovese G, Monzani NA, Picca M, Boggio F, Gianotti R et al. Outbreak of chilblain-like acral lesions in children in the metropolitan area of Milan, Italy, during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (3): 965-969. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.019.
46. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (4): 729-737. doi: 10.1111/bjd.19327.
47. Santonja C, Heras F, Núñez L, Requena L. COVID-19 chilblain-like lesion: immunohistochemical demonstration of SARS-CoV-2 spike protein in blood vessel endothelium and sweat gland epithelium in a polymerase chain reaction-negative patient. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (4): 778-780. doi: 10.1111/bjd.19338.
48. García-Legaz MM, Martínez-Doménech A, Magdaleno-Tapia J, Valenzuela-Oñate C, Partarriue-Mejías F, Lorca-Sprohnhle J et al. Acute

- acral cutaneous manifestations during the COVID-19 pandemic: a single-centre experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): e692-e694. doi: 10.1111/jdv.16777.
49. Herman A, Peeters C, Verroken A, Tromme I, Tennstedt D, Marot L et al. Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (9): 998-1003. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2368.
 50. Ladha MA, Dupuis EC. SARS-CoV-2-related chilblains. *CMAJ.* 2020; 192 (28): E804. doi: 10.1503/cmaj.201348.
 51. Mahé A, Birckel E, Merklen C, Lefebvre P, Hannedouche C, Jost M et al. Histology of skin lesions establishes that the vesicular rash associated with COVID-19 is not "varicella-like". *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e559-e561. doi: 10.1111/jdv.16706.
 52. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (1): 280-285. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.044.
 53. Negrini S, Guadagno A, Greco M, Parodi A, Burlando M. An unusual case of bullous haemorrhagic vasculitis in a COVID-19 patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): e675-e676. doi: 10.1111/jdv.16760.
 54. Trellu LT, Kaya G, Alberto C, Calame A, McKee T, Calmy A. Clinicopathologic aspects of a papulovesicular eruption in a patient with COVID-19. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (8): 922-924. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1966.
 55. Torres-Navarro I, Abril-Pérez C, Roca-Ginés J, Sánchez-Arráez J, Botella-Estrada R. A case of cefditoren-induced acute generalized exanthematous pustulosis during COVID-19 pandemics. Severe cutaneous adverse reactions are an issue. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e537-e539. doi: 10.1111/jdv.16664.
 56. Skroza N, Bernardini N, Balduzzi V, Mambrin A, Marchesiello A, Michelini S et al. A late-onset widespread skin rash in a previous COVID-19-infected patient: viral or multidrug effect? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (9): e438-e439. doi: 10.1111/jdv.16633.
 57. Delaleu J, Deniau B, Battistella M, de Masson A, Bensaid B, Jachiet M et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine prescribed for COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (8): 2777-2779.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.046.
 58. Robustelli TE, Vezzoli P, Carugno A, Raponi F, Gianatti A, Rongioletti F et al. Acute generalized exanthematous pustulosis with erythema multiforme-like lesions induced by Hydroxychloroquine in a woman with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (9): e457-e459. doi: 10.1111/jdv.16613.
 59. Vanegas RA, Efe D, Fischer M. Drug-induced vasculitis in a patient with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (8): e361-e362. doi: 10.1111/jdv.16588.
 60. Monte SJ, Cruañes MJ, García-García M, García-Gil MF. Hydroxychloroquine-induced erythema multiforme in a patient with COVID-19. Eritema multiforme inducido por hidroxycloquina en paciente con COVID-19. *Medicina Clínica.* 2020; 155 (5): 231. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.004>
 61. Sakaida T, Tanimoto I, Matsubara A, Nakamura M, Morita A. Unique skin manifestations of COVID-19: is drug eruption specific to COVID-19? *J Dermatol Sci.* 2020; 99 (1): 62-64. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.05.002.
 62. Suarez-Valle A, Fernandez-Nieto D, Melian-Olivera A, Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Garcia Del Real CM et al. Comment on "Generalized pustular figurate erythema: a newly delineated severe cutaneous drug reaction linked with hydroxychloroquine": report of a COVID-19 patient with particular findings. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): e13852. doi: 10.1111/dth.13852.
 63. Enos T, Jeong HS, Vandergriff T, Jacobe HT, Chong BF. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by empiric hydroxychloroquine for presumed COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): e13834. doi: 10.1111/dth.13834.
 64. Caputo V, Schroeder J, Rongioletti F. A generalized purpuric eruption with histopathologic features of leukocytoclastic vasculitis in a patient severely ill with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e579-e581. doi: 10.1111/jdv.16737.
 65. Ordieres-Ortega L, Toledo-Samaniego N, Parra-Virto A, Fernández-Carracedo E, Lavilla-Olleros C, Demelo-Rodríguez P. Atypical erythema nodosum in a patient with COVID-19 pneumonia. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (4): e13658. doi: 10.1111/dth.13658.
 66. Taskin B, Vural S, Altug E, Demirkesen C, Kocatürk E, Celebi I et al. Coronavirus 19 presenting with atypical Sweet's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e534-e535. doi: 10.1111/jdv.16662.
 67. Bitar C, Chan MP, Harms PW, Fullen DR, Gudjonsson JE, Eshaq M et al. Cutaneous manifestations of hospitalized coronavirus disease 2019 patients: a report of six cases with clinicopathologic features and viral RNA in situ hybridization. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): e656-e659. doi: 10.1111/jdv.16741.
 68. Mayor-Ibarguren A, Feito-Rodríguez M, Quintana Castanedo L, Ruiz-Bravo E, Montero Vega D, Herranz-Pinto P. Cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e541-e542. doi: 10.1111/jdv.16670.
 69. Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Garcia Abellas P, Moreno-Garcia Del Real C, Burgos-Blasco P, Suarez-Valle A. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e536-e537. doi: 10.1111/jdv.16663.
 70. Hashizume H, Sano Y, Furukawa S, Imokawa S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking coronavirus disease 2019: a case report. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 2020; 34 (10): e557-e559. <https://doi.org/10.1111/jdv.16705>
 71. Schnapp A, Abulhija H, Maly A, Armoni-Weiss G, Levin Y, Faitatziadou SM et al. Introductory histopathological findings may shed light on COVID-19 paediatric hyperinflammatory shock syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): e665-e667. doi: 10.1111/jdv.16749.
 72. Leis-Dosil VM, Sáez Vicente A, Lorigo-Cortés MM. Panniculitis eosinofílica secundaria a infección por COVID-19 [Eosinophilic Panniculitis Associated With COVID-19]. *Actas Dermo-Sifilograficas.* 2020; 111 (9): 804-805. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.05.003>
 73. Tehranchinia Z, Asadi-Kani Z, Rahimi H. Lichenoid eruptions with interface dermatitis and necrotic subepidermal blister associated with COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): e13828. doi: 10.1111/dth.13828.
 74. Shaigany S, Gnirke M, Guttmann A, Chong H, Meehan S, Raabe V et al. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Lancet.* 2020; 396 (10246): e8-e10. Available in: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31526-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31526-9)
 75. Gianotti R, Recalcati S, Fantini F, Riva C, Milani M, Dainese E et al. Histopathological study of a broad spectrum of skin dermatoses in patients affected or highly suspected of infection by COVID-19 in the Northern Part of Italy: analysis of the many faces of the viral-induced skin diseases in previous and new reported cases. *Am J Dermatopathol.* 2020; 42 (8): 564-570. doi: 10.1097/DAD.0000000000001707.

Conflicto de intereses: No hay conflicto de intereses.



¿Pitiriasis rosada o COVID?

Pityriasis rosea or COVID?

María Graciela Guzmán Perera,* Patricia Alfaro Ledesma,*
Mavi Patricia López Sroor,† Marcela Saeb Lima§

Citar como: Guzmán PMG, Alfaro LP, López SMP, Saeb LM. ¿Pitiriasis rosada o COVID? Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (s1): s64-s68. <https://dx.doi.org/10.35366/101030>

Resumen

La pitiriasis rosada es una enfermedad dermatológica causada por herpes virus 6-7 (HHV), se presenta habitualmente durante el invierno y principio de la primavera. Durante la pandemia por virus SARS-CoV-2 su incidencia ha aumentado hasta cinco veces en las clínicas dermatológicas y consultorios fuera de hospitales. También ha habido casos asociados a la enfermedad COVID-19, pudiéndose presentar previo a los síntomas, junto con ellos y en forma tardía. Los efectos hematológicos del virus SARS-CoV-2, sobre todo la linfopenia, podrían tener un factor fisiopatogénico en la activación del virus.

Palabras clave: Placa, pápulas, escama, herpes virus, Epstein-Barr virus, exantema.

Abstract

Pityriasis rosea is a dermatological disease caused by herpes virus 6-7 (HHV), it usually occurs during winter and early spring. During the SARS-Cov2 virus pandemic, its incidence has increased up to 5 times in dermatological clinics and out-of-hospital clinics. There have also been cases associated with the COVID-19 disease, being able to present before the symptoms, together with them and later. The hematological effects of the SARS-Cov2 virus, especially lymphopenia, could have a physiopathogenic factor in the activation of viruses.

Keywords: Plaque, papules, scale, herpes virus, Epstein-Barr virus, exanthema.

INTRODUCCIÓN

Durante la pandemia por SARS-CoV-2 se han descrito diversos cuadros clínicos. Los exantemas que se han observado tienen diversa morfología.¹ La pitiriasis rosada de Gibert es una dermatosis muy particular, durante mucho tiempo se sospechó el origen viral y recientemente se asoció con los herpes virus 6 y 7.² La enfermedad es muy enigmática, en general no da síntomas sistémicos, no conocemos su modo de transmisión ni tampoco por qué aparece durante el final del invierno y principio de la primavera. En el curso de la pandemia hemos observado que varias series de pacientes han reportado casos de dermatosis muy similares asociadas a la infección por SARS-CoV-2.¹⁻⁵ Pueden aparecer antes de los síntomas, durante la enfermedad o en forma tardía

como muchos otros exantemas. Hay un caso reportado en el que la nueva virosis detonó una reinfección endógena por virus Epstein Barr y Herpes.⁶ Presentamos los casos vistos de cuadros similares y atípicos que ha habido, algunos con PCR +, otros que fueron positivos al marcaje inmunohistoquímico con SARS-CoV-2 y algunos en los que no pudimos encontrar evidencia de contacto con el nuevo virus.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente femenino de 46 años de edad, apendicectomía hace 30 años, antecedente de mamoplastia y abdomi-

* Dermatóloga del Hospital Ángeles Pedregal.

† Dermatóloga del Hospital Ángeles Chihuahua.

§ Dermatóloga y Dermatopatóloga del INCMNSZ, Centro Médico ABC y Hospital Ángeles Lomas.

Correspondencia:

María Graciela Guzmán Perera

Correo electrónico: graceguzman07@gmail.com



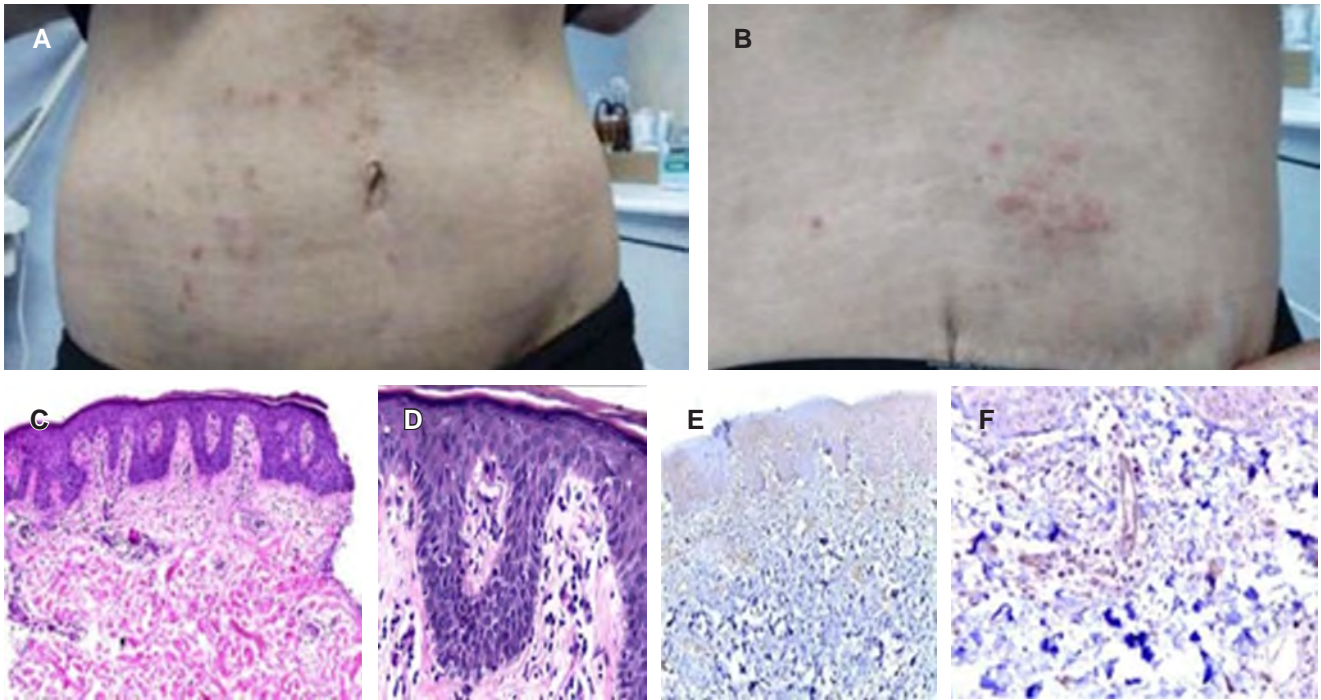
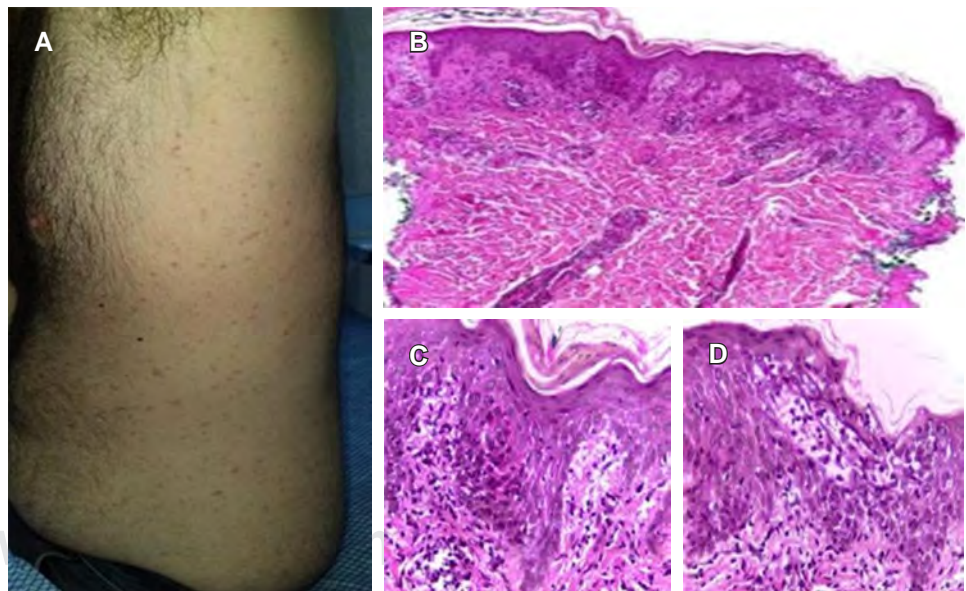


Figura 1: A y B) Erupción maculopapular con placas redondeadas y ovals descamativas. **C y D)** Biopsia de piel: Biopsia de piel panorámica y acercamiento. Epidermis con acantosis irregular. Degenración vacuolar de la capa basal con exocitosis de linfocitos e infiltrado inflamatorio perivascular por linfocitos y neutrófilos. **E y F)** Inmunohistoquímica positiva para proteína Spike.

Figura 2:

A) Dermatitis de aparición súbita con lesiones en placas ovals y papulares que afectan el tórax, axilas y brazos. Sin prurito, de 12 horas de evolución. Sin síntomas generales o respiratorios. **B-D)** Biopsia de epidermis con paraqueratosis en red de canasta, presencia de microabscesos de neutrófilos de interfaz vacuolar focal con espongiosis. Infiltrado inflamatorio perivascular por linfocitos y neutrófilos. Extravasación de eritrocitos.



noplastia. Consulta en julio de 2020 con una dermatosis de 36 horas de evolución caracterizada por una placa eritematoescamosa en el abdomen, con escama fina en los bordes y pequeños elementos ovals y descamativos que afectaban el abdomen, sin prurito, la paciente sólo

tomaba vitaminas. PCR negativa. Elevación de IgG a las tres semanas. Tratamiento: sustitutos de jabón, esteroides tópicos, lubricantes. betametasona/loratadina, ivermectina cuatro tabletas 6 mg y nitazoxanida seis días.

La dermatosis resolvió en cinco días (*Figura 1*).

Caso 2

Masculino de 27 años de edad. Sin antecedentes personales de importancia o enfermedades crónicas. Negó ingesta de algún tipo de medicamento. Consulta el 10 junio por dermatosis de 36 horas de evolución que afectaba el tronco anterior y posterior, raíz de las extremidades superiores, compuesto de placas de 4-5 mm las de diámetro mayor y de 3 mm las de diámetro menor, ligeramente descamativas. Asintomáticas de aparición súbita sin haber presentado placa heraldo. Negó haber salido del confinamiento desde el mes de abril salvo para actividades muy necesarias y contacto sexual no protegido en los últimos dos meses.

Se sospechó pitiriasis rosada atípica asociada con COVID-19. PCR negativo, biometría hemática, química sanguínea, marcadores de inflamación y VDRL negativos.

Se trató con sustitutos de jabón, glucocorticoides tópicos, ivermectina 6 mg cuatro dosis, nitazoxanida 500 mg uno diario por seis días. Resolvió en seis días sin dejar secuelas (Figura 2).

Caso 3

Masculino de 36 años, originario y residente de Chihuahua, sano en general y no requería medicamentos. Consultó en julio de 2020 por una dermatosis de ocho días de evolución que inició con una placa eritematoescamosa de aproximadamente 4 cm de diámetro en tórax, asintomática y posteriormente aparición de pequeños elementos distribuidos en "árbol de Navidad", además tenía lesiones ovales "en medallón" que afectaban ambas regiones inguinales. Mostraba astenia moderada, sin fiebre o síntomas respiratorios. Se diagnosticó como pitiriasis rosada, se manejó

con valaciclovir por 10 días sin respuesta, lubricantes y glucocorticoides tópicos, la dermatosis persistió 17 semanas y desapareció en forma espontánea (Figura 3).

Caso 4

Femenino de 23 años de edad, originaria de Ciudad Juárez que teleconsulta en marzo de 2020 por una dermatosis de ocho días de evolución, diseminada, que afectaba el tronco y las áreas proximales de los miembros superiores, con pápulas y placas eritematoescamosas distribuidas en "árbol de Navidad" y sospecha de haber tenido una placa "heraldo" una semana antes del brote agudo. Se diagnosticó pitiriasis rosada, pero se efectuó PCR para SARS-CoV-2 que resultó negativo. El tratamiento con valaciclovir

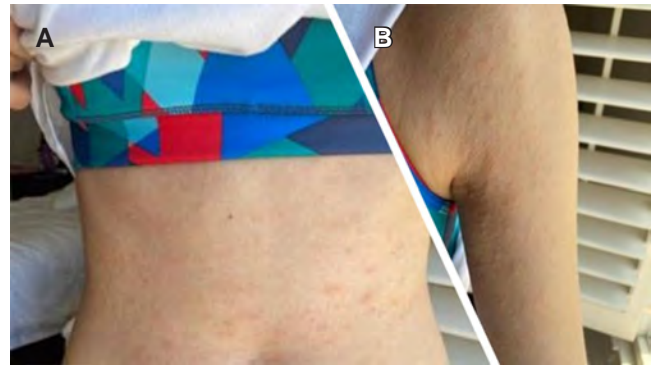


Figura 4: A y B) Dermatitis diseminada que afectaba el tronco anterior y posterior y la parte proximal de las extremidades superiores e inferiores. Consta de un exantema maculopapular con placas ovales descamativas dispuestas en "árbol de Navidad" e historia de "placa heraldo" días antes.

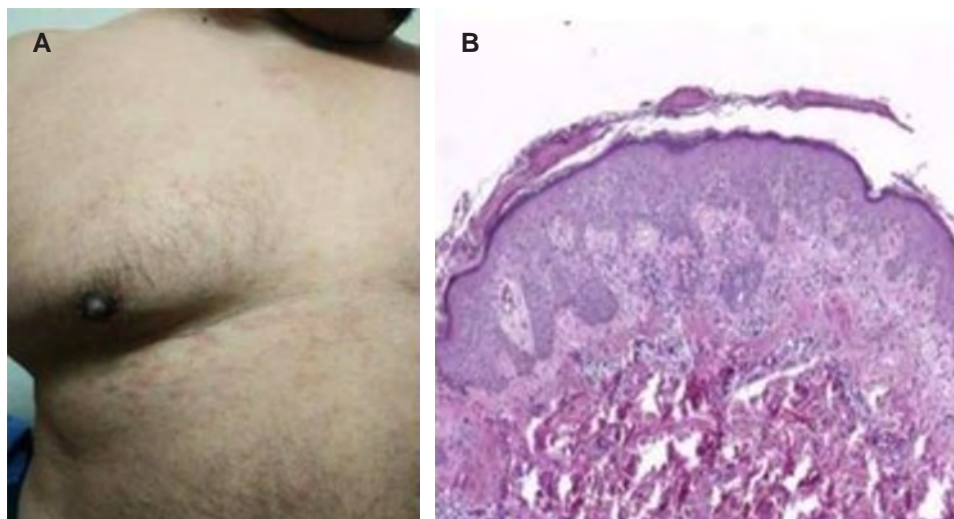


Figura 3:

A y B) Exantema maculopapular, placas redondeadas descamativas con centro más claro que afectan el tórax en toda su extensión.

Figura 5:

A) Exantema eritematoescamoso con lesiones redondeadas u ovals descamativas.
B) Biopsia en la que se observa una dermatitis pitiriasiforme con espongiosis, exocitosis de linfocitos y polimorfonucleares. Daño de interfaz, infiltración linfocítica perivascular, escasos eosinófilos y extravasación de eritrocitos.



y lubricantes tópicos fue efectivo y siete días después la dermatosis remitió (Figura 4).

Caso 5

Paciente masculino de 47 años de edad. Apendicectomía a los 22 años. Obesidad desde los ocho años de edad, hipertensión arterial sistémica desde los 27 años de edad, tratado con amlodipino, losartán e hidroclorotiazida. Diabetes mellitus tipo II desde hace 10 años tratada con metformina 500 mg.

El 03 de septiembre se hace PCR para SARS-CoV-2, pues su esposa dio positivo en una prueba en su trabajo. El 17 de septiembre le reportan la prueba positiva, se encontraba asintomático hasta el día 18 del mismo mes cuando que aparece un exantema urticariforme que fue manejado por varios facultativos sin resultados. Una semana después se observa exantema maculopapular con elementos ovals y descamativos. Sin placa heraldo, pero morfología similar a la pitiriasis rosada. Se manejó con glucocorticoides tópicos y sistémicos (Figura 5).

DISCUSIÓN

Los exantemas similares a la pitiriasis rosada parecen estar asociados cada vez con más frecuencia a la infección por SARS-CoV-2. Histológicamente los hallazgos son similares en casi todos los exantemas causados por el virus.¹⁻³

La biopsia de piel por lo regular muestra degeneración vacuolar de la capa basal con exocitosis de linfocitos. Se observa un infiltrado inflamatorio perivascular constituido por linfocitos y extravasación de eritrocitos. En nuestros

casos hay uno que mostró positividad a la inmunohistoquímica con proteína Spike de SARS-CoV-2, aunque su PCR fue negativa.

El estudio de Drago y colaboradores¹ menciona que el número de pacientes con pitiriasis rosada que acudieron a las clínicas dermatológicas se incrementó cinco veces en el mismo periodo del año pasado. Los hospitales no registraron ese incremento por circunstancias de la pandemia, ya que los enfermos no asistieron al hospital.

Se ha observado que en la literatura hay múltiples casos de pitiriasis rosada *like*. Lamentablemente casi ninguno pudo establecer la relación con la infección con herpes virus 6 y 7.¹ En nuestro país no contamos con la posibilidad de investigar este virus. No se había sospechado del El EBV en el momento en que atendimos los casos.

Los autores que lo pudieron investigar piensan que existe una relación entre el SARS-CoV-2 y la activación de los virus HHV 6 y 7. Probablemente la linfopenia causada por el nuevo virus es lo que lo propicia.⁴ El efecto del virus en el endotelio vascular y la tormenta inmunológica responsable del síndrome inflamatorio multisistémico por SARS-CoV-2 pueden causar también la reactivación de otros virus y explicar el aumento de las pitiriasis rosadas.^{5,6} Sin embargo, la PCR podría ser negativa según el tiempo que haya pasado entre el inicio de la enfermedad COVID-19 y la reactivación de los otros virus. Desconocemos por qué aproximadamente la mitad de los casos tienen pruebas negativas. Sin embargo los datos epidemiológicos sugieren que la dermatosis puede asociarse con la infección de SARS-CoV-2, pues la frecuencia se elevó 5 veces más que los años anteriores. Es posible que en estos casos una enfermedad COVID-19 puede reactivar otros virus, sobre todo de la familia de los herpesvirus.

REFERENCIAS

1. Drago F, Ciccarese G, Rebora A, Parodi A. Human herpesvirus-6, -7 and Epstein Barr virus reactivation in pityriasis rosea during COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 93 (4): 1850-1851. doi: 10.1002/jmv.26549.
2. 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.
3. Galván CC, Català A, Carretero HC, Rodríguez-Jiménez P, Fernández ND, Rodríguez-Villa LA 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.
4. Dursun R, Temiz SA. The clinics of HHV-6 infection in COVID-19 pandemic: Pityriasis rosea and Kawasaki disease. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (4): e13730. doi: 10.1111/dth.13730.
5. Merhy R, Sarkis AS, Stephan F. Pityriasis rosea as a leading manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35 (4): e246-e247. Available in: 10.1111/jdv.17052. doi: 10.1111/jdv.17052.
6. Enguix DM, Salazar NMC, Romero MDT. Erupción tipo pityriasis rosada de Gibert en una paciente asintomática con positividad para COVID-19. *Med Clin (Barc).* 2020;155 (6): 273.

Conflicto de intereses: Sin conflicto de intereses.



Urticaria y angioedema asociados a COVID-19: presentación de cuatro casos

Urticaria and angioedema associated with COVID-19: presentation of four cases

Beatriz García de Acevedo Chávez,* María Graciela Guzmán Perera*

Citar como: García de Acevedo CB, Guzmán PMG. Urticaria y angioedema asociados a COVID-19: presentación de cuatro casos. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (s1): s69-s72. <https://dx.doi.org/10.35366/101031>

Resumen

En los últimos 10 meses se han descrito múltiples cuadros urticarianos con o sin angioedema asociados a la enfermedad COVID-19. Se comunican cuatro casos con urticaria e infección por SARS-CoV-2. Dos presentaron PCR positiva para SARS-CoV-2, uno con anticuerpos IgG positivo y otro que, a pesar de prueba de anticuerpos negativos, tuvo cuadro compatible con COVID-19, con síndrome inflamatorio sistémico y familiares con prueba positiva. Fueron manejados con antihistamínicos de segunda y tercera generación, con resolución de la urticaria. La urticaria precede o es concomitante a los síntomas clásicos de COVID-19. En los pacientes hospitalizados con enfermedad moderada a severa o polifarmacia, la urticaria puede deberse a medicamentos.

Palabras clave: COVID-19, urticaria, angioedema, ronchas.

Abstract

During last 10 months, the association of urticaria with or without angioedema with COVID-19 has been documented. We describe four patients with urticaria and SARS-CoV-2. Two of them had a positive PCR test for SARS-CoV-2, one developed IgG antibodies and another even though the antibody test was negative, he had symptoms compatible with COVID-19, an acute inflammatory systemic syndrome and a family member positive for COVID-19. They were successfully treated with second and third generation antihistamines with complete resolution of the urticaria. Urticaria can precede or be concomitant to the classic COVID-19 symptoms. In hospitalized patients with moderate to severe disease and multiple treatments, drugs should be in the differential diagnosis as the possible cause of the urticaria.

Keywords: COVID-19, urticaria, angioedema, hives.

INTRODUCCIÓN

La urticaria y el angioedema son condiciones asociadas a la degranulación de los mastocitos y liberación de sustancias vasoactivas (histamina) que actúan en la microcirculación causando la presencia de ronchas o habones diseminados, aumento de volumen de los labios, párpados, manos y genitales. Puede haber edema laríngeo y otros síntomas de anafilaxia. Su aparición puede ser aguda o crónica y las causas son de naturaleza diversa: infecciosas (bacterianas, virales o parasitarias), físicas,

medicamentosas, alimenticias, autoinmunes, por cáncer y desconocidas.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Masculino de 25 años de edad, estudiante que radica en Nueva York. Posterior a dos semanas de cuarentena en marzo inicia 12 horas antes de la teleconsulta con fiebre de 38.5 °C, prurito intenso generalizado y dermatosis diseminada que afectaba tronco y extremidades, constituida por habones sobre base eritematosa evanescentes y fugaces que cambiaban de lugar durante el día (*Figura 1*). Había salido cinco días antes al supermercado y no tomaba medicinas.

No se realizó PCR por no cumplir con los requerimientos que exigía la ciudad de Nueva York como tos y cefalea. Se prescribió fexofenadina 180 mg cada 12 horas por cinco días, seguido de 180 mg cada 24 horas por cinco días. La

* Dermatología, Hospital Ángeles Pedregal.

Correspondencia:

Beatriz García de Acevedo Chávez
Correo electrónico: beatriz_garciadea@hotmail.com

www.medigraphic.com/actamedica



dermatosis remitió. Mes y medio después se hizo IgG, la cual salió positiva.

Caso 2

Paciente femenino de 85 años de edad, con antecedentes de hipersensibilidad a la sulfas, histerectomía a los 55 años y apendicectomía a los 60. Recluida en la ciudad de Cuernavaca por tres meses debido a la cuarentena. Inició padecimiento 24 horas antes de la consulta con prurito y habones generalizados con predominio en codos y áreas intertriginosas de piernas. En Cuernavaca le prescribieron antihistamínicos con poca mejoría. En el momento de la

consulta sólo presentaba lesiones en vías de desaparición y huellas de rascado (*Figura 2*). PCR +, la biometría hemática mostró linfopenia de 18%, velocidad de sedimentación globular de 20, radiografía de tórax normal. Se prescribió fexofenadina 180 cada 12 horas, ivermectina 6 mg por cada 20 kg de peso y después nitazoxanida 500 mg/día por seis días.

Se suspendieron las múltiples vitaminas que tomaba. Las lesiones remitieron a los dos días.

Caso 3

Hombre de 46 años de edad, ciudadano francés radicado en México. El 16 de julio de 2020 inicia con edema intenso de



Figura 1:

Presencia de habones y eritema generalizado de predominio en tronco y extremidades inferiores.

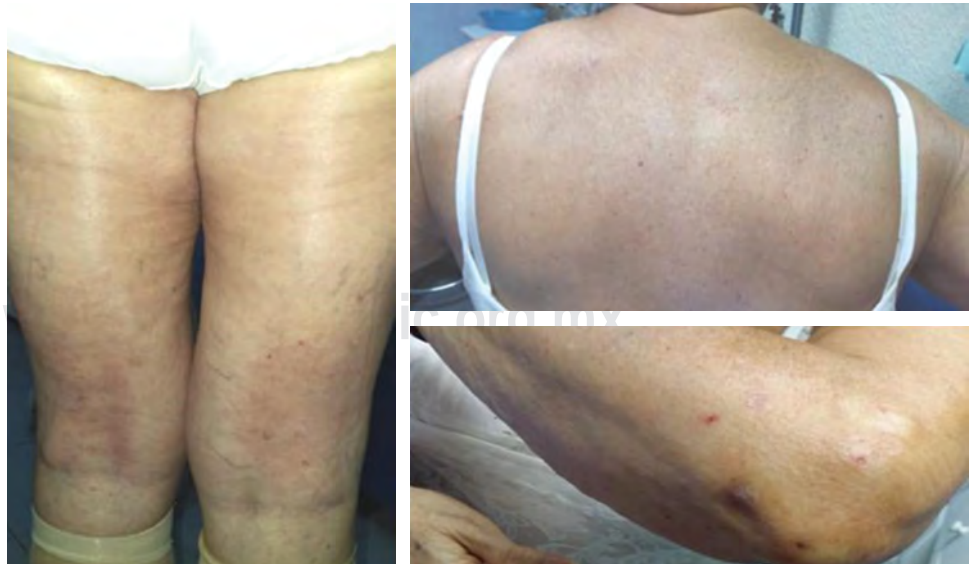


Figura 2:

Lesiones urticarianas residuales.



Figura 3: Urticaria y angioedema agudos (fotos tomadas por los familiares y enviadas por telemedicina).

los labios, fiebre de 38.2 °C y astenia. Cinco horas después se agregan habones eritematosos, evanescentes, que cambiaban de lugar y no duraban más de 24 horas en el mismo sitio, edema de la cara y párpados (Figura 3). El paciente estaba sin patologías crónicas o ingesta de medicamentos. Frecuencia cardíaca entre 97 y 110, saturación por oxímetro de pulso de 90. PCR para SARS-CoV-2 negativa. Tomografía de tórax sin datos de neumonía. Estudios de laboratorio con linfopenia (15%). Dímero D de 3.6 (normal 0.5 mg/dL), VSG 30, proteína C reactiva ultrasensible 8.9 (normal menor a 0.5 mg/dL), ferritina de 602 (normal 50-400). Se trató con fexofenadina 180 mg dos veces al día, betametasona/loratadina, ivermectina 6 mg cada ocho horas, un día y después una diaria por cuatro días. A las 48 horas la oxigenación se elevó a 94 y las ronchas desaparecieron a las 72 horas. Al mes la prueba de IgG mostró positividad a baja dilución. El paciente se comportó como un síndrome inflamatorio multisistémico que da PCR negativa y produce bajos niveles de anticuerpos.

Caso 4

Paciente femenino de 22 años. Sana, sin antecedentes de importancia ni ingesta de medicamentos. Consulta el 27 de agosto por padecimiento de 48 horas de evolución con fiebre, ataque al estado general, cefalea tos seca y disnea. Simultáneamente, aparición de habones sobre base erite-



Figura 4: Lesiones de urticaria en cuello.

matosa, que afectaban el cuello y el tórax acompañados de prurito intenso (Figura 4). PCR para SARS-CoV-2 positivo. Requirió manejo intrahospitalario con oxígeno suplementario por una semana. La urticaria se trató con levocetiricina 5 mg cada 12 horas. La evolución fue satisfactoria y la urticaria persistió por dos meses.

DISCUSIÓN

Esta pequeña serie presenta cuatro casos de COVID-19 y urticaria concurrente. En un registro internacional de

716 pacientes pertenecientes a 31 países, 171 casos tuvieron prueba confirmada de coronavirus, la urticaria ocupó el tercer lugar con 16%, superado en número por morbiliforme en 22% y lesiones tipo pernio en 18%.¹ Galván Casas y equipo reportan una prevalencia de urticaria de 19% que inicia al mismo tiempo de los síntomas del COVID-19.² En otras revisiones la urticaria puede preceder o ser concurrente con la infección de SARS-CoV-2.³

La edad promedio de los cuatro casos es de 44 años, con un rango de 22 a 85. Los habones se presentaron de manera generalizada en dos casos y en los otros hubo predominio en tronco y extremidades, que va de acuerdo con la literatura con una distribución que puede ser generalizada o localizada a tronco.³

La duración de la urticaria en nuestros casos va de tres a 60 días. En la misma muestra estudiada en España, la duración fue corta: 6.8 días en promedio, asociado con una mortalidad de 2%.²

La asociación de angioedema y COVID-19 es rara.⁴ En el caso que presentamos con angioedema, la prueba diagnóstica fue negativa, como ocurre en algunos casos pediátricos. Sin embargo el resto del cuadro clínico y los hallazgos de laboratorio lo sugieren en forma importante, se desconoce la razón de este fenómeno

Se propone que en la fisiopatología de la urticaria en COVID-19 participen vías inmunes o inflamatorias involucradas en la patogenia del SARS-CoV-2.¹

En los pocos casos donde se han tomado biopsias se ha observado eritema polimorfo *like*, queratinocitos aislados necróticos, daño de interfaz, inflamación superficial y media perivascular por linfocitos y neutrófilos.⁵ Los enfermos que inician con urticaria parecen tener una evolución benigna y con buen pronóstico.³

En los tiempos actuales de pandemia, la presencia de urticaria, aun en ausencia de síntomas clásicos de COVID-19, debe hacerlo sospechar, debido a que ésta los puede preceder. De manera particular, si la urticaria se asocia con fiebre, debe ser sugestivo de coronavirus, evitando así la cadena de transmisión.^{6,7} La urticaria es un

padecimiento muy frecuente y sus causas son múltiples. Los diagnósticos diferenciales son urticaria idiopática, reacción por medicamentos o las lesiones que no desaparecen en 24 horas y tienden a mostrar un tinte violáceo pueden corresponder a urticaria vasculitis, en cuyo caso se puede observar vasculitis leucocitoclástica y asociarse a fenómenos vasculares inflamatorios y trombóticos.^{8,9}

REFERENCIAS

1. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR et al. The spectrum of COVID-19 associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83: 1118-1129. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1016.
2. Galván CC, Català A, Carretero HG, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa LA et al. Classification of the cutaneous manifestation 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.
3. Algaadi SA. Urticaria and COVID-19: a review. *Dermatol Ther*. 2020; 33 (6): e14290. doi: 10.1111 / dth.14290.
4. Najafzadeh M, Shahzad F, Ghaderi N, Ansari K, Jacob B, Wright A. Urticaria (angioedema) and COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34: e568-e570. doi: 10.1111/jdv.16721.
5. Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, De Argila D, Muñoz-Hernández M, Llamas-Velasco. Urticaria-like lesions in COVID-19 patients are not really urticaria - a case with clinicopathological correlation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34: e459-e460. doi: 10.1111/jdv.16618.
6. Wollina U, Kardag AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: a review. *Dermatol Ther*. 2020; 33 (5): e13549. doi: 10.1111 / dth.13549.
7. Van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34: e300-e301. doi: 10.1111/jdv.16523.
8. Gisondi P, Plaseric 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; 34 (11): 2499-2504. doi: 10.1111/jdv.16774.
9. De Perosanz-Lobo D, Fernández-Nieto D, Burgos-Blasco P, Selda-Enriquez G, Carretero I, Fernández-Guarino M. Urticarial vasculitis in COVID-19 infection: a vasculopathy-related symptom? *J Am Acad Dermatol*. 2020; 34 (10): e566-e568. doi: 10.1111/jdv.16713.

Conflicto de intereses: Sin conflicto de intereses.



Sabañones en la consulta privada en épocas de COVID-19: a propósito de dos casos

Chilblains in private practice in times of COVID-19: apropos of two cases

Beatriz García de Acevedo Chávez,* María Graciela Guzmán Perera,*
Adriana Cecilia Gallegos Garza,† Rogelio Antonio Sánchez Verin Lucio‡

Citar como: García de Acevedo CB, Guzmán PMG, Gallegos GAC, Sánchez VLRA. Sabañones en la consulta privada en épocas de COVID-19: a propósito de dos casos. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (s1): s73-s75. <https://dx.doi.org/10.35366/101032>

Resumen

Los sabañones o pernio son una dermatosis acral eritematosa o violácea. La etiología es idiopática asociada al frío o secundaria a algunas enfermedades, como las del tejido conectivo. Dentro de las lesiones en piel asociadas a SARS-CoV-2 ocupa el segundo lugar. Los pacientes suelen ser pauci- o asintomáticos y la prueba de PCR o serología resulta negativa. En un estudio reciente, se observaron partículas virales en biopsia de piel por microscopía electrónica, confirmando la asociación. En México se desconoce la prevalencia de sabañones, los cuales suelen ser raros, ya que México es un país de clima templado. Se presentan dos casos de mujeres en tercera y cuarta década de la vida con estas inflamaciones en manos y pies, respectivamente, asintomáticas para COVID-19.

Palabras clave: Pernio, sabañones, COVID-19.

Abstract

Chilblains or pernio are an acral erythematous or violaceous dermatosis. The etiology is idiopathic related to cold weather or secondary to some diseases, connective tissue diseases among them. Pernio is the second most frequent dermatosis related to SARS-CoV-2. The patients are usually pauci or asymptomatic with both negative PCR or serology tests. In a recent study with electronic microscopy, viral particles were observed in a skin biopsy, confirming the association with the virus. The prevalence of chilblains in Mexico is unknown, they tend to be rare because of the warm weather. Two cases are presented, of women from the third and fourth decades of life, with chilblains in hands and feet respectively, asymptomatic with COVID-19.

Keywords: Pernio, chilblains, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

Durante la pandemia de COVID-19 se ha reportado un incremento de lesiones purpúricas acrales idénticas a sabañones.¹ Los sabañones son la segunda dermatosis más frecuentemente asociada a esa enfermedad viral. La mayoría de los pacientes son negativos para PCR de SARS-CoV-2 y menos del 50% tienen el antecedente de contacto con un enfermo con síntomas respiratorios o gastrointestinales. Se presentan dos casos de mujeres con estos malestares, sin antecedente de síntomas del contagio vírico.

CASO 1

Mujer de 22 años de edad, estudiante en Monterrey, sana, con antecedente de importancia: abuela materna con artritis reumatoide. Acudió por dermatosis de tres meses de evolución, localizada a dedos de manos, caracterizada por máculas eritematosas con aumento de volumen acompañadas de prurito ocasional (*Figura 1*). La paciente niega síntomas de vías aéreas o gastrointestinales sugestivos de infección por SARS-CoV-2. Estudios de laboratorio dentro de parámetros normales. Se tomó biopsia con dermatitis de interface

* Dermatóloga.

† Patólogo.

Hospital Ángeles Pedregal. Ciudad de México.

Correspondencia:

Beatriz García de Acevedo Chávez

Correo electrónico: beatriz_garciade@hotmail.com



liquenoide, linfocitos perivasculares sin daño endotelial ni necrosis fibrinoide, que se extiende a la dermis profunda y perianexial, resultado compatible con sabañones. Para el prurito, el manejo fue sintomático con ebastina.

CASO 2

Mujer de 38 años de edad, con antecedente de fenómeno de Raynaud desde los 18 años. Acude por dermatosis localizada a dedos de los pies, distinguida por incremento de volumen y eritema acompañado de prurito, ocasionalmente intenso, de días de evolución (Figura 2). Negó síntomas sugestivos de COVID-19 o interacción con alguna persona infectada. Se solicitaron estudios de laboratorio.

DISCUSIÓN

Los sabañones son una inflamación localizada a la piel, que se presenta como máculas eritematosas a purpúricas con aumento de volumen en pies y/o manos afectando frecuentemente los dedos.^{1,2} Se clasifican en primarios o idiopáticos, relacionados al frío; y secundarios, asociados a padecimientos del tejido conectivo (lupus, enfermedad de Behcet, síndrome antifosfolípido, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren), criopatías, trastornos neoplásicos o linfoproliferativos, estados de hiperviscosidad sanguínea, alteraciones genéticas (síndrome de Aicardi-Goutières, deficiencia de IRAK).^{1,3}

Entre las lesiones de piel asociadas a SARS-CoV-2, el pernio ocupa el segundo lugar, superado únicamente por maculopapulares en la serie española con 19% y en la internacional con 716 casos de 31 países con 18%.^{4,5} En Europa y Estados Unidos, se han reportado al menos 995



Figura 1:
Sabañones en manos. Dermatitis localizada a manos caracterizado por eritema y aumento de volumen.



Figura 2:
Sabañones en pies. Dermatitis localizada a pies caracterizado por máculas eritematosas, edema y prurito intenso.

incidencias de sabañones en 14 series con un número mínimo de 10 pacientes.⁶ Los primeros eventos descritos fueron en el pico de la pandemia en primavera en Europa, donde llamó la atención observar tales eritemas en una época del año donde no hace frío y por lo tanto no se presentan. En este país, por la situación geográfica y el clima favorecido no se suelen ver episodios de perniosis y su prevalencia se desconoce.

Los estudios que se exponen son de mujeres jóvenes, aparentemente sanas, sin sintomatología sugestiva de COVID-19, situación que concuerda con lo reportado en la literatura. En un estudio francés retrospectivo por cuestionario se recopilaban 311 casos de manifestaciones acrales con edad media de 25.7 años (18-39), 65% con cuadros típicos de sabañones, 49% sin síntomas de coronavirus. Sólo 6% de los 121 a quienes se les hizo prueba PCR fue positiva y únicamente 7% con serología positiva (10 de 150).⁶ Debido a que, en la mayoría de las series y reportes de eventos, el porcentaje con síntomas o pruebas positivas de SARS-CoV-2 es bajo, se ha llegado a dudar de su asociación como lo sugiere un estudio belga con 31 pacientes con tales inflamaciones, donde realizaron inmunohistoquímica y PCR para este virus en 22 biopsias de piel, todas negativas.⁷ En este estudio concluyen que las lesiones son secundarias a cambio en el estilo de vida. Un mes después, el grupo español publica una inmunohistoquímica para SARS-CoV-2 en la biopsia de siete niños de su serie de incidentes estudiados, la cual fue positiva en células endoteliales y epiteliales de glándulas eccrinas. Observaron una de estas biopsias al microscopio electrónico, encontrando partículas virales en el citoplasma de células endoteliales. Concluyeron que, la presencia de este

germen en el endotelio de vasos dérmicos de biopsias de piel de niños con sabañones, confirma que estos estragos son manifestaciones de COVID-19.³

El diagnóstico es clínico, las lesiones se pueden acompañar de dolor en 7.32% o prurito en 9.41% como en los casos mostrados.¹ En la biopsia de piel de los sabañones se observa infiltrado linfocitario angiocéntrico y ecrinotrópico, edema papilar, degeneración vacuolar de la basal y hallazgos de vasculitis linfocitaria, siendo la distribución del infiltrado alrededor de las glándulas ecrinas lo más característico.^{1,2} La biopsia de dicha paciente corrobora el diagnóstico clínico.

Se han propuesto, como mecanismos fisiopatológico de este eritema en COVID-19: la afeción endotelial, que lleva a daño vascular y trombosis con deterioros acroisquémicos, o bien el aumento de la expresión de interferón tipo 1 que se ha descrito el virus provoca.^{1,3}

Dentro de los diagnósticos diferenciales, se debe pensar en sabañones asociados a lupus; en la histología, el infiltrado periecrino y la ausencia de mucina en la dermis es más indicativo de pernio idiopático, además de que el pernio de lupus tiene un curso más crónico, no tiene relación con el frío y suele haber alteraciones de laboratorio.¹ En ambas ocasiones se solicitaron anticuerpos antinucleares y factor reumatoide.

El manejo tradicional de los eritemas ha sido evitar el frío y el cigarro. Se han empleado calcio antagonistas, en particular nifedipino, esteroides tópicos, pentoxifilina, hidroxiclороquina, nitroglicerina y hasta acupuntura.² En los casos asociados a COVID-19, el manejo ha sido con analgésicos orales para el dolor y antihistamínicos para el prurito.¹

Se tiene la hipótesis de que la RT PCR para SARS-CoV-2 es negativa porque la presencia de este tipo de inflamación es una manifestación tardía de COVID-19, momento en

el que la prueba ya es negativa.⁸ Los sabañones resuelven espontáneamente en un lapso de 8 semanas y tienen un excelente pronóstico.

REFERENCIAS

1. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cárdenas JA, 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.
2. Nyssen A, Benhadou F, Magnée M, André J, Koopmansch C, Wautrecht JC. Chilblains. *Vasa.* 2020; 49 (2): 133-140. doi: 10.1024/0301-1526/a000838.
3. Colmenero I, Santoja C, Alonso RM, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (4): 729-737. doi: 10.1111/BJD.19327.
4. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR et al. The spectrum of COVID 19 associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83: 1118-1129. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1016.
5. Galván CC, Catalá A, Carretero HP, Fernández NA, Rodríguez-Villa LI, Navarro FR et al. Classification of the cutaneous manifestation of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020; 29. doi: 10.1111/bjd.19163.
6. Le Cleach L, Dousset L, Assier H, Fourati S, Barbarot S, Boulard C et al. Most chilblains observed during the COVID-19 outbreak occur in patients who are negative for COVID-19 on polymerase chain reaction and serology testing. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (5): 866-874. doi: 10.1111/bjd.19377.
7. Herman A, Peeters C, Verroken A, Tromme I, Tennstedt D, Marot L. Evaluation of chilblains as a manifestation of COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (9): 998-1003. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2368.
8. Mohan V, Lind R. Chilblains in COVID-19 infection. *Cureus.* 2020; 12 (7): e9245. doi: 10.7759/cureus.

Conflicto de intereses: Sin conflicto de intereses.



Aumento de las infestaciones por *Demodex sp.* durante el periodo del primer confinamiento marzo a noviembre 2020, durante la pandemia por SARS-CoV-2

Increase in *Demodex sp.* infestations during the first confinement period, March to November 2020, during the SARS-CoV-2 pandemic

María Emilia Del Pino Flores,* Mariana López Garza,† Pedro Orozco del Pino[§]

Citar como: Del Pino FME, López GM, Orozco PP. Aumento de las infestaciones por *Demodex sp.* durante el periodo del primer confinamiento marzo a noviembre 2020, durante la pandemia por SARS-CoV-2. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (s1): s76-s79. <https://dx.doi.org/10.35366/101033>

Resumen

La Demodectosis es una parasitosis de la piel asociada a enfermedades donde se afecta la unidad pilosebácea como rosácea, dermatitis seborreica, *Pityriasis folliculorum*, foliculitis y blefaritis. Se observaron pacientes con erupciones acneiformes, acné activo y rosácea desde marzo a noviembre del 2020 y realizamos biopsia con cianoacrilato considerándose positivas con más de cinco *Demodex* por cm². Los pacientes de marzo (no confinados) actuaron como control y los de abril a noviembre (confinados) como objeto de estudio. Se cuantificaron los casos y se realizó análisis estadístico. Se estudiaron 743 pacientes, 147 presentaron manifestaciones clínicas recientes de erupciones acneiformes, acné activo y rosácea, 145 biopsias resultaron positivas, la edad promedio fue de 28 años (DS: +/-13, rango:11-71). Los casos positivos aumentaron durante el confinamiento del 7% en marzo al 18% en abril y posteriormente a cifras entre 18 y 35%, el análisis estadístico resultó positivo a partir del segundo mes de confinamiento y se mantuvo significativo por 6 meses. **Conclusiones:** El confinamiento incrementó los casos de demodex y la infección fue tan sintomática que obligó a los pacientes a acudir al médico sin importar el riesgo de la pandemia.

Palabras clave: Demodex, demodectosis, acné, covid, rosacea, dermatitis seborreica.

Abstract

Demodicosis is a skin parasitosis associated with diseases that affect the pilosebaceous unit such as Rosacea, Seborrheic Dermatitis, Pityriasis folliculorum, Folliculitis and Blepharitis. Patients with acneiform eruptions, active acne and rosacea were observed from March to November 2020 and we performed a cyanoacrylate biopsy, considering them positive with more than five *Demodex* per cm². Patients from March (unconfined) acted as controls and those from April to November (confined) as the object of study. Cases were quantified and statistical analysis was performed. 743 patients were studied, 147 presented recent clinical manifestations of acneiform eruptions, active acne and rosacea, 145 biopsies were positive, the average age was 28 years (DS: 13-r: 11-71). Positive cases increased during confinement from 7% in March to 18% in April and subsequently to figures between 18 and 35%, the statistical analysis was positive from the second month of confinement and remained significant for 6 months. **Conclusions:** The confinement increased the cases of demodex and the infection was so symptomatic that it forced patients to go to the doctor regardless of the risk of the pandemic.

Keywords: Demodex, demodectosis, acne, covid, rosacea, seborrheic dermatitis.

* Dermatóloga. Hospital Ángeles Pedregal.

† Residente de Pediatría. Hospital Ángeles Pedregal.

§ Asistente de Investigación. Departamento de Bioestadística, Universidad de Michigan.

Correspondencia:

María Emilia Del Pino Flores

Correo electrónico: delpinoflores@gmail.com



INTRODUCCIÓN

Los ácaros de *Demodex sp.*, de la familia Demodicidae, suborden trombidiformes, orden acariformes, son ácaros minúsculos, descritos por primera vez por Henle y Berger en 1841,¹ se consideran microorganismos comensales de la microfauna normal de la piel de los mamíferos, donde residen de forma permanente dentro o fuera del folículo piloso y glándulas sebáceas. Los *Demodex folliculorum* y *Demodex brevis* se consideran propios de los humanos y la Demodicosis se ha reportado como una infección de la piel humana causada por estos ectoparásitos que han sido relacionados con diversas condiciones clínicas, en donde la unidad pilosebácea está afectada como en rosácea, dermatitis seborreica, *Pityriasis folliculorum*, folliculitis y blefaritis.^{1,2} El mecanismo de transmisión es por el contacto piel con piel, por lo que resulta importante en esta pandemia debido al hacinamiento y el contacto estrecho y prolongado entre las personas.

De las dos especies de *Demodex* descritas en la piel humana, *D. folliculorum* y *D. brevis*, la primera es la más larga con una longitud de 0.3 a 0.4 mm,² y habita en el infundíbulo del folículo piloso, mientras que *D. brevis* tiene de 0.2 a 0.3 mm de largo,² se encuentran típicamente en las glándulas sebáceas y de Meibomio, ambos se localizan preferentemente en la región facial, afectando especialmente la frente, mejillas y región naso labial. La anatomía del ácaro consiste en tres partes principales, un gnathostoma (boca), podosoma (tórax) y opistosoma (abdomen), que se encuentran cubiertos por un exoesqueleto, se alimentan del sebo y las células epiteliales y viven aproximadamente entre 14 y 18 días en la piel humana.^{1,2}

La prevalencia de *Demodex* en humanos saludables es difícil de estimar, teniendo rangos de entre 17 a 72%.³ Se reporta que el porcentaje de individuos infestados incrementa con la edad, con una prevalencia de 95% en los adultos mayores de 71 años y llegando a ser de 100% en los individuos de 96 años o más, presenta un aumento importante entre la cuarta y sexta década de la vida con un 69 a 87% de prevalencia, mientras que en los adultos jóvenes de 19 a 25 años sigue siendo mayor que en los menores de 15 años, con rangos de entre 14 a 34% y 5.88 a 13% respectivamente.^{4,5}

No existe una metodología específica para localizar al acaro en la piel humana, la mayoría de los estudios se basan en distintos métodos de observación, se pueden utilizar los métodos de la cinta de celofán, raspados de la piel, inspección por microscopia de muestras del sebo de la piel y la biopsia de la superficie de la piel, siendo este último el más común, ya que muestra una mayor sensibilidad para medir la densidad del ácaro presente en la piel. El diagnóstico se realiza con la presencia de más de cinco ácaros por centímetro cuadrado.^{3,5-7}

El modo de transmisión del *Demodex* puede empezar desde el nacimiento, de madre a hijo, o a través del contacto piel a piel con otras personas en el transcurso de la vida, lo que explica el aumento de la prevalencia con la edad, aunado a los cambios en las características del sebo de la piel y en el sistema inmune de las personas. El compromiso inmunológico, cualquiera que sea la causa, está relacionado con el aumento en el número de *D. folliculorum* presentes en la piel.⁶

La demodicosis, un término que agrupa las enfermedades cutáneas causadas por ácaros del género *Demodex*, descrita por primera vez en 1961 como una enfermedad sui géneris de la unidad pilosebácea asociada a *Demodex*, se divide en primaria y secundaria, esta última asociada a inmunosupresión. Las manifestaciones clínicas de la variedad primaria incluyen eritema, pápulas, pústulas, descamación, sequedad folicular y en ocasiones prurito.^{6,8} Siempre que este tipo de sintomatología esté presente sin antecedentes de lesiones como acné, rosácea o dermatitis perioral preexistente, no responda a la terapia estándar y no estén implicados patógenos bacterianos, se deberá considerar la presencia del ácaro, donde para confirmar el diagnóstico tendrá que encontrarse un incremento anormal en la colonización por *Demodex* en las lesiones activas y remitir con el tratamiento adecuado con acaricidas tópicos o sistémicos.^{3,7,9}

El tratamiento recomendado para la demodicosis incluye crema de crotamitón, tetraciclinas y metronidazol tópico o sistémico, además de ivermectina tópica y oral.^{3,7} El metronidazol y la ivermectina han demostrado una alta eficacia cuando se administran juntos, mostrando en 71.6% de los pacientes remisión completa en lesiones de rosácea y blefaritis, en comparación con el esquema de ivermectina que mostró remisión completa en el 45% de los casos.¹⁰

D. folliculorum está asociado con eritema y descamación epitelial, mientras que *D. brevis* es más común con erupción papulopustular, descamación simétrica y eritema, que pueden predisponer a enfermedades tipo rosácea. Desde 1930 se relacionó la presencia del ácaro en la piel con el desarrollo de diversas enfermedades cutáneas, como *Pityriasis folliculorum*, que se caracteriza por pequeñas pápulas con escama fina, eritema y prurito, rosácea, mucinosis folicular y demodesidosis.² Los mecanismos causales de la relación del ácaro *Demodex* con la presencia de las lesiones en la piel son el bloqueo mecánico del folículo piloso por parte del parásito, produciendo distensión y formación de hiperqueratosis en las paredes del folículo, esto favorece la formación de respuesta inflamatoria con granulomas por cuerpo extraño e hiperestimulación del sistema inmune, lo que produce una reacción de hipersensibilidad. En la rosácea se ha demostrado una relación con la presencia de altos recuentos de *Demodex* en la piel, entre 90 y 100%, los posibles vectores de estas lesiones son los microorganis-

mos saprófitos más la presencia de bacterias como *Bacillus oleronius*; otros factores de riesgo asociados al aumento de ácaros en la piel son la exposición a mascotas (gatos, perros), seborreos y el uso de esteroides tópicos.¹¹⁻¹³

Los diagnósticos diferenciales en los pacientes que acuden por lesiones faciales inflamatorias son el acné y rosácea que empezaron o se agravaron durante los meses de confinamiento por la pandemia SARS-CoV-2 de marzo a noviembre 2020.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y descriptivo, donde se incluyeron todos los pacientes con manifestaciones clínicas recientes de erupciones acneiformes, acné activo y rosácea que acudieron a consulta durante el periodo de marzo a noviembre del 2020. A los pacientes que presentaban afección de la cara con prurito, eritema, descamación, comedones, pápulas y pústulas con o sin seborrea, se les realiza biopsia con cianoacrilato de rutina. La biopsia fue de la superficie de la piel, en la parte central y en una mejilla, y consiste en la colocación de una gota de cianoacrilato en la piel elegida, se pone en contacto con un portaobjetos de vidrio durante 10 segundos, abarcando una superficie estándar de 1 cm², después se retira con cuidado, obteniendo una muestra de capa córnea y folículos, la cual fue observada bajo el microscopio de luz. Se tomaron como muestra positiva las que mostraron más de cinco *Demodex* por cm².

Consideramos los casos del mes de marzo como pacientes que no estuvieron en confinamiento, los de abril a noviembre como pacientes en confinamiento. Presentamos intervalos de 95% de confianza del porcentaje de pacientes con *Demodex* de cada mes. Se realiza una prueba

de hipótesis de comparación de proporciones entre cada mes de confinamiento contra marzo a un nivel de 99.4% de confianza, el cual se eligió para tomar en cuenta que se están haciendo ocho pruebas estadísticas con el mes de marzo. El porcentaje de pacientes con *Demodex* fue contemplado para poder comparar meses con afluencia en consulta distinta.

RESULTADOS

Se estudiaron 743 pacientes, de éstos, 147 presentaron manifestaciones clínicas recientes de erupciones acneiformes, acné activo y rosácea, y a todos se les realizó biopsia con cianoacrilato, 145 resultaron positivos a *Demodex sp.*, la edad promedio fue de 28 años (DS: ± 13, rango:11-71).

El número de pacientes totales por mes, número de días de consulta, porcentaje de casos positivos a *Demodex sp.*, el cambio en el porcentaje de *Demodex* con el mes de marzo y una columna que indica si la diferencia es estadísticamente significativa se muestran en la *Tabla 1*. Los meses de abril y mayo no muestran un aumento significativo en el porcentaje de pacientes con *Demodex sp.*, los meses de junio, julio, agosto, septiembre, octubre y noviembre sí muestran un aumento significativo en el porcentaje de pacientes con *Demodex sp.* a un nivel de 99.4% de confianza.

Las entidades diagnosticadas en los pacientes con *Demodex sp.* positivo se mencionan en la *Tabla 2*.

DISCUSIÓN

La pandemia provocó múltiples cambios en las costumbres de la vida diaria, el confinamiento, la cancelación de las

Tabla 1: Número total de consultas, días de consulta, porcentaje de casos positivos de *Demodex sp.*, porcentaje de consultas en las que hubo *Demodex sp.* positivo, cambio en el porcentaje de consultas con *Demodex sp.* positivo entre el mes estudiado y el mes de marzo y resultado de la prueba estadística. La columna del resultado indica "No" cuando no hubo una diferencia significativa e indica "Sí" cuando sí hubo una diferencia al 99.4% de confianza.

	Número total de consultas	Días	<i>Demodex</i> positivos	% <i>Demodex</i> positivo	Cambio respecto a marzo	Resultado de la prueba estadística
Marzo	76	12	7	9.2	0.0	–
Abril	31	15	7	18.9	9.7	No
Mayo	45	17	13	28.8	19.6	No
Junio	51	17	18	35	25.8	Sí
Julio	118	19	42	35.5	26.3	Sí
Agosto	90	16	32	35	25.8	Sí
Septiembre	116	17	34	29	19.8	Sí
Octubre	127	16	44	34	24.8	Sí
Noviembre	108	16	31	28	18.8	Sí

Tabla 2: Entidades clínicas diagnosticadas en pacientes con *Demodex sp.* positivo.

Diagnóstico	Número
Sólo demodicidosis	33 (22.1%)
Acné	48 (33%)
Dermatitis seborreica	21 (14.5%)
Rosácea	8 (5.5%)
Erupción acneiforme	6
Foliculitis barba	4
Tiña del cuerpo	4
Acné mask	2
Blefaritis	2
Otros	8

salidas y el aumento de actividades laborales y educativas desde casa mostraron repercusiones.

El confinamiento provocó una disminución de la consulta médica, que llegó a ser de alrededor de 80% en abril, mayo y junio, iniciando un aumento de la consulta que coincide con el cambio de color del semáforo epidemiológico; sin embargo, el porcentaje de casos de *Demodex sp.* en la consulta se incrementa en forma absoluta, pasando de 9.7% en marzo a estar por encima de 19% a partir de mayo, esta tendencia se mantuvo con variaciones hasta el mes de noviembre. Tomemos en cuenta que los pacientes de principio de abril tendrían muy poco confinamiento a comparación de aquéllos del final de abril. Creemos que eso puede explicar por qué el porcentaje de pacientes en abril es intermedio entre marzo y los demás meses. El *Demodex sp.* aislado se considera un patógeno y se presentó en 30 casos (23%), la presentación más común fue acné en 48 pacientes (33%), la dermatitis seborreica fue la tercera asociación más frecuente con 21 casos (15%); llama la atención que el hallazgo más comúnmente reportado en la literatura que es la asociación de *Demodex* con Rosacea solo se presentó en 8 pacientes (5.5%), quizá porque todos estos casos tenían poco tiempo de evolución.^{3,7,9}

El confinamiento disminuyó las actividades al aire libre, modificó las conductas higiénicas, aumentó el hacinamiento y estas fueron las causas probables del incremento de la infestación, aunadas al aumento de la ansiedad por la pandemia y el confinamiento.

Este trabajo es limitado ya que sólo abarca un consultorio privado, pero debido al relajamiento de las normas

de confinamiento es difícil replicarlo. Creemos que los médicos debemos estar atentos para detectar y manejar estas nuevas entidades que surgen en respuesta a las nuevas condiciones de vida.

CONCLUSIONES

A pesar de la disminución en el número de casos que asistieron a consulta médica, los síntomas en la piel fueron para ellos tan importantes que corrieron el riesgo de salir a buscar consejo médico a pesar del riesgo de contagio al virus SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

- Foley R, Kelly P, Gatault S, Powell F. *Demodex*: a skin resident in man and his best friend. *JEADV*. 2020. doi: 10.1111/jdv.16461.
- Thoemmes MS, Fergus J, Urban J et al. Ubiquity and diversity of human-associated *Demodex*. *PLoS ONE*. 2014; 9 (8): e106265.
- Bachmeyer C, Moreno-Sabater A. *Demodex* folliculitis. *CMAJ*. 2017; 189 (25): E865.
- Elston CA, Elston DM. *Demodex* mites. *Clin Dermatol*. 2014; 32 (6): 739-743.
- Litwin D, Chen W, Dzika E, Korycinska J. Human permanent ectoparasites; recent advances on biology and clinical significance of *Demodex* mites: narrative review article. *Iran J Parasitol*. 2017; 12 (1): 12-21.
- Gazi U, Gureser AS, Oztekin A, Karasartova D, Kosar-Acar N, Derici MK et al. Skin-homing T-cell responses associated with *Demodex* infestation and rosacea. *Parasite Immunol*. 2019; 41 (8): e12658.
- Olivares JJ, Cherit JD, Tomoka MTH, González JMD. Demodicidosis: una revisión clínica y terapéutica. *Dermatología CMQ*. 2014; 12 (2): 122-127.
- Aumond S, Bittorn E. Palpebral and facial skin infestation by *Demodex folliculorum*. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020; 43 (2): 115-122.
- Chen W, Plewing G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol*. 2014; 170 (6): 1219-1225.
- Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, El-Bayoumy Y, Saleh S. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of *Demodex folliculorum*. *Int J Infect Dis*. 2013; 17 (5): 343-347.
- Castellanos LH, Pardo CG. Rosácea, *Demodex folliculorum* y metronidazol tópico. *Rev Fac Med UN Col*. 1998; 46 (4): 194-198.
- Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. *Demodex* y bacteria en la rosacea. *J Med Microbiol*. 2012; 61: 1504-1510.
- Trejo ME, Puell RL, Salomón M, Vidal AM, Del Solar CM, Bravo PF et al. Demodicidosis en pacientes con rosácea. *Rev Med Hered*. 2007; 18 (1): 15-21.

Conflicto de intereses: Los autores no recibieron ningún tipo de financiamiento ni tienen conflicto de intereses.



Telemedicina en tiempos de pandemia

Telemedicine in times of pandemic

Alejandro I Trejo Castro,* Diego Carrión Álvarez,† Julio César Salas Alanís‡

Citar como: Trejo CAI, Carrión ÁD, Salas AJC. Telemedicina en tiempos de pandemia. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (s1): s80-s83. <https://dx.doi.org/10.35366/101034>

Resumen

El propósito de este trabajo es analizar las ventajas y desventajas de la telemedicina durante la pandemia. Se realizó una revisión sistemática en *Web of Science* con las palabras clave “COVID-19 and Dermatology and Telemedicine” y “Telemedicine and Dermatology and Pandemic”, arrojando 11 artículos, de los cuales nueve fueron analizados para esta revisión. Se encontró que algunos estudios reportan que más de 70% de las consultas físicas pudieron haber sido sustituidas por la telemedicina; además de que aún existe una resistencia a este tipo de consultas por los pacientes (Datos Wellmedic). La telemedicina es una herramienta que posee ventajas importantes durante tiempos de crisis, disminuyendo el riesgo de exposición de pacientes y médicos, así como una mejor distribución del uso de equipo personal de protección. Sin embargo, posee limitaciones en países en vías de desarrollo o poblaciones rurales por la falta de equipo y la resistencia de pacientes y médicos a utilizarla, además la carencia de un marco legal es clave en algunos países. Sin embargo, el costo-beneficio se considera mayor. Este es el primer artículo que habla acerca del impacto de la telemedicina durante la pandemia en México.

Palabras clave: Telemedicina, dermatología, COVID-19, pandemia.

Abstract

The purpose of this article is to analyse the advantages and disadvantages in telemedicine during the pandemic. We conducted a systematic review in *Web of Science* with the keywords “COVID-19 and Dermatology and Telemedicine” and “Telemedicine and Dermatology and Pandemic”. From 11 articles we included nine. We found in some papers that more than 70% of the physical consultation could be substituted by telemedicine, as well as the resistance from patients in the use of such tool (*WellMedic*). Telemedicine is a tool that possesses relevant advantages in times of crisis, reducing the risk of exposition for patients and health providers and better distribution of the personal protection equipment. However, it has technical limitations in developing countries or rural areas, as well as the resistance from patients and doctors to use it. Furthermore, there is a lack of legal regulations in some countries. However, the cost-benefit has proven to be superior. This is the first article that talks about telemedicine in Mexico during this pandemic and its impact.

Keywords: Telemedicine, dermatology, COVID-19, pandemic.

INTRODUCCIÓN

La telemedicina ha estado presente durante algunos milenios, pues se considera que la comunicación en papiros y tablillas acerca de enfermedades en la antigua Grecia, Roma y Egipto marcan precursores de la telemedicina del día de hoy.¹ El término oficial fue definido como “entrega de servicios de salud vía telecomunicaciones, incluyendo

consulta interactiva y servicios diagnósticos” en 1993 por la *National Library of Medical Subject Headings*.² Aunque el primer ejemplo formal de esta práctica data de 1920, cuando médicos en la costa utilizaban comunicación de radio de onda corta para comunicar información médica con sus homólogos en los barcos.³ Conforme la tecnología fue avanzando, también las aplicaciones en telemedicina, permitiéndonos hoy en día el uso de cámaras y pantallas

* Escuela de Ingeniería y Ciencias, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.

† *Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association*, Guadalupe, Nuevo León, México.

Correspondencia:

Julio César Salas Alanís
Correo electrónico: drjuliosalas@gmail.com



de alta definición, comunicación en tiempo real y uso de la nube en un contexto clínico multidisciplinario,⁴ así como el crecimiento exponencial de la industria de la telemedicina en los últimos años, con una proyección de mercado esperada de más de 130 billones de dólares para el año 2025.⁵ Sus modelos incluyen el desarrollo de programas directos a los consumidores sin la necesidad de un hospital o clínica interviniendo en el proceso; este sector también ha crecido de manera importante.⁶

La telemedicina es una herramienta que facilita la consulta con especialistas, incrementando su uso en especialidades como Neurología,⁷ Dermatología⁸ o Traumatología;⁹ incluso se ha replanteado su uso como herramienta de aprendizaje a distancia para médicos en formación.¹⁰ Sin embargo, no está libre de desafíos, entre ellos las regulaciones legales alrededor de su uso,¹¹ la falta de tecnología en poblaciones rurales que podrían beneficiarse de manera importante¹² y la polémica detrás de cómo afecta las relaciones médico-paciente.¹³

Con la llegada de la pandemia, esta práctica se ha vuelto más común, algunos artículos reportan un incremento de hasta 683%,¹⁴ el cual se ha visto con mayor demanda en algunas especialidades como la dermatología para el seguimiento y diagnóstico.¹⁵ El objetivo de esta revisión es analizar la importancia, el uso y las ventajas de este instrumento de comunicación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática en *Web of Science* con las palabras clave “*Telemedicine and Dermatology and Pandemic*” y “*Telemedicine and COVID-19 and Dermatology*” incluyendo todos los artículos disponibles de acuerdo con la metodología PRISMA. Analizamos los datos provistos por los artículos. La búsqueda incluye trabajos de investigación indexados en la base de datos hasta el 14 de noviembre de 2020.

RESULTADOS

De los artículos incluidos con las palabras clave se encontraron 11 trabajos de investigación, de los cuales se incluyeron nueve. Los otros dos artículos fueron excluidos por confusión en los datos. Seis de éstos fueron publicados en Estados Unidos. Cuatro proponen flujogramas, algoritmos o metodologías para mejorar la atención. Tres artículos corresponden a investigaciones originales, con cuatro cartas al editor y dos puntos de vista. Los detalles de seis de las publicaciones se encuentran en la *Tabla 1*.

Dentro de los artículos originales analizados, se encontró que 71.2% de los pacientes que acudieron a consulta física pudieron haber sido manejados por teledermatología; de

Tabla 1: Revistas incluidas en la revisión sistemática.

Título	Fecha de publicación	Tipo de artículo	País de origen	Sugerencia de método o algoritmo	Referencia
• Changing paradigms of dermatology practice in developing nations in the shadow of COVID-19: lessons learnt from the pandemic	Julio 2020	Artículo breve	India	No	Kumar et al. 2020
• Conducting inpatient dermatology consultations and maintaining resident education in the COVID-19 telemedicine era	Octubre 2020	Carta al editor	Estados Unidos	Sí	Hammond et al. 2020
• Growing role of telemedicine in dermatology: a practical, timely application for skin cancer screening in organ transplant recipients	Septiembre 2020	Carta al editor	Canadá	Sí	Abi Rafeh et al. 2020
• Inpatient teledermatology during the COVID-19 pandemic	Julio 2020	Carta al Editor	Estados Unidos	Sí	Rismiller et al. 2020
• Not the pandemic but telemedicine will prevent dermatology patients from overloading the healthcare system	Septiembre 2020	Artículo breve	Turquía	No	Adisen et al. 2020
• Telemedicine for inpatient dermatology consultations in response to the COVID-19 pandemic	Julio 2020	Carta al editor	Estados Unidos	Sí	Trinidad et al. 2020

manera similar, otro de los artículos mencionó que sólo un 4.8% del total de sus teleconsultas ameritó una visita presencial.^{16,17}

DISCUSIÓN

El rol de la telemedicina ha sido controvertido desde hace ya varios años, pues se menciona que daña la relación médico-paciente pues reduce la dignidad humana.¹³ Si bien hay retos en dicha relación que deben abordarse, la telemedicina es capaz de incluir lo mejor de ambos mundos, una práctica más disponible sin perder el factor humano.¹⁸ Y continuará siendo útil aún después de la pandemia.¹⁹

Entre sus principales beneficios durante la pandemia se encuentra la disminución de exposición a riesgo de los pacientes, lo cual es de vital importancia para aquéllos con factores de riesgo para la enfermedad como lo son el tratamiento inmunomodulador en algunos padecimientos dermatológicos y reumáticos, y pacientes de edad avanzada; en especial en padecimientos que no ameritan procedimientos quirúrgicos.^{16,20}

Dentro de los modelos y algoritmos propuestos por algunos autores, destaca la importancia de un sistema de triaje que permita a los profesionales de la salud identificar de forma correcta aquellos padecimientos de importancia médica como el melanoma.²⁰ Este tipo de modelos de atención contribuyen a incrementar el costo beneficio de los programas de teledermatología, en especial al utilizarse en asociación con otras herramientas digitales, como el expediente clínico virtual.²¹ Es importante destacar que se ha reportado el uso de plataformas de uso libre o de menor costo como Zoom en la consulta dermatológica, buscando reducir los costos presentados por los centros de salud al adherirse a este enfoque.^{22,23} Otro de los beneficios incluyen la reducción en uso de equipo de protección personal (EPP), el cual podrá destinarse a los médicos de primer contacto, pues a menor flujo de pacientes en las clínicas podrá redirigirse de mejor manera el insumo.^{21,24}

Al momento, los estudios realizados en el campo de la dermatología han mostrado que una cantidad significativa de los padecimientos que acudieron a consulta podrían haber sido tratados por medio de telemedicina, pues las principales causas de consulta incluyen acné y dermatitis.^{16,17} Sin embargo, otras investigaciones muestran que las consultas actuales en su experiencia no representan ni el 50% del total de las consultas en físico previo a la pandemia.¹⁵

Por otro lado, también cuenta con sus limitantes, una de las principales es la incertidumbre legal en la que se rige la teledermatología; en países desarrollados como España se encuentran ya con normas bien establecidas para la regulación de esta práctica.¹¹ Otros, en vías de desarrollo,

aún no han implementado los marcos legales necesarios, vulnerando a los profesionistas de la salud y sus pacientes. En este sentido, la ética recomendada se mantiene adherida a los pilares fundamentales de la práctica médica, Autonomía, Beneficencia, Justicia y No maleficencia buscando no disminuir la satisfacción de los pacientes.¹⁷

Otra limitación relevante que se presenta con más frecuencia en países en vías de desarrollo se relaciona con la falta de condiciones para la realización de la consulta, desde equipo de cómputo hasta falta de internet en algunas regiones que limitan la calidad de la atención.²⁵ Por lo que su impacto en países en vías de desarrollo o comunidades rurales se ve afectado.

Por último, se sugiere una serie de puntos de buena práctica en algunos de los artículos revisados, iniciando por el uso del consentimiento informado y el respeto a la autonomía del paciente en su decisión sobre el formato de la consulta.²¹ Además del uso de distintas herramientas tecnológicas para complementar las barreras en la infraestructura, tales como el uso de fotografía de las lesiones y la posibilidad de equipos de video que permitan la apreciación desde distintos ángulos,²⁶ igualmente se considera de importancia la necesidad de educar a los pacientes en signos de alarma o en gravedad de las enfermedades, pues en muchas ocasiones lo que es urgente para el médico no lo es para el paciente y viceversa; además de instruirlos acerca de la forma correcta de tomar imágenes.

Esta pandemia representa un reto sin precedentes para la práctica médica y, si bien la telemedicina no puede resolver todas las problemáticas, sí se vuelve una herramienta única, en especial para especialidades como la dermatología que dependen por completo de la exploración de las lesiones.²⁷ Si bien la práctica puede representar un reto para algunos profesionistas regidos con ética y confidencialidad, podemos llegar a dar una atención de calidad con el factor humano. Considerando la situación actual y a corto plazo, este tipo de prácticas se vuelve nuestra mejor oportunidad para evitar riesgos innecesarios y disminuir la carga del sistema de salud.

REFERENCIAS

1. Hurst EJ. Evolutions in telemedicine: from smoke signals to mobile health solutions. *J Hosp Librariansh.* 2016; 16 (2): 174-185. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15323269.2016.1150750>
2. National Library of Medicine. (1993). *Telemedicine*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?Db=mesh&Cmd=DetailsSearch&Term=%22Telemedicine%22%5BMeSH+Terms%5D>
3. Moore M. The evolution of telemedicine. *Futur Gener Comput Syst.* 1999; 15 (2): 245-254. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167739X98000673>
4. Jin Z, Chen Y. Telemedicine in the cloud era: prospects and challenges. *IEEE Pervasive Comput.* 2015; 14 (1): 54-61. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7030248/>

5. Elliott T, Yopes MC. Direct-to-consumer telemedicine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (8): 2546-2452. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219819305999>
6. Jain T, Lu RJ, Mehrotra A. Prescriptions on demand: the growth of direct-to-consumer telemedicine companies. *JAMA.* 2019; 322 (10): 925. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2740743>
7. Hatcher-Martin JM, Adams JL, Anderson ER, Bove R, Burrus TM, Chehrensa M et al. Telemedicine in neurology: telemedicine work group of the American Academy of Neurology update. *Neurology.* 2020; 94 (1): 30-38. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.00000000000008708>
8. Dahy A, El-Qushayri AE, Mahmoud AR, Al-kelany TA, Salman S. Telemedicine approach for psoriasis management, time for application? A systematic review of published studies. *Dermatol Ther.* 2020; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.13908>
9. Makhni MC, Riew GJ, Sumathipala MG. Telemedicine in orthopaedic surgery. *J Bone Jt Surg [Internet].* 2020; Publish Ah. Available from: <https://journals.lww.com/10.2106/JBJS.20.00452>
10. Iancu AM, Kemp MT, Alam HB. Unmuting medical students' education: utilizing telemedicine during the COVID-19 pandemic and beyond. *J Med Internet Res.* 2020; 22 (7): e19667. Available from: <http://www.jmir.org/2020/7/e19667/>
11. Arimany-Manso J, Pujol RM, García-Patos V, Saigü U, Martín-Fumadó C. Aspectos médico-legales de la tele dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* 2020; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731020303136>
12. Mehrotra A, Huskamp HA, Souza J, Uscher-Pines L, Rose S, Landon BE, et al. Rapid growth in mental health telemedicine use among rural medicare beneficiaries, wide variation across states. *Health Aff.* 2017; 36 (5): 909-917. Available from: <http://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.2016.1461>
13. Menage J. Why telemedicine diminishes the doctor-patient relationship. *BMJ.* 2020; m4348. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m4348>
14. Mann DM, Chen J, Chunara R, Testa PA, Nov O. COVID-19 transforms health care through telemedicine: evidence from the field. *J Am Med Informatics Assoc.* 2020; 27 (7): 1132-1135. Available from: <https://academic.oup.com/jamia/article/27/7/1132/5824298>
15. Perkins S, Cohen JM, Nelson CA, Bunick CG. Tele dermatology in the era of COVID-19: experience of an academic department of dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (1): e43-44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962220306617>
16. Adisen E, Afacan E, Güner MA. Not the pandemic but telemedicine will prevent dermatology patients from overloading the healthcare system. *Dermatol Ther [Internet].* 2020; 1-5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14302>
17. Kazi R, Evankovich MR, Liu R, Liu A, Moorhead A, Ferris LK et al. Utilization of asynchronous and synchronous tele dermatology in a large health care system during the COVID-19 pandemic. *Telemed e-Health.* 2020. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/tmj.2020.0299>
18. Luz PL da. Telemedicine and the doctor/patient relationship. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113 (1). Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019000700100
19. Stokel-Walker C. Why telemedicine is here to stay. *BMJ.* 2020; m3603. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m3603>
20. Gomolin T, Cline A, Handler MZ. The danger of neglecting melanoma during the COVID-19 pandemic. *J Dermatolog Treat.* 2020; 31 (5): 444-445. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2020.1762844>
21. Rismiller K, Cartron AM, Trinidad JCL. Inpatient tele dermatology during the COVID-19 pandemic. *J Dermatolog Treat.* 2020; 31 (5): 441-443. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2020.1762843>
22. Trinidad J, Kroshinsky D, Kaffenberger BH, Rojek NW. Telemedicine for inpatient dermatology consultations in response to the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (1): e69-71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.096>
23. Beer J, Abrouk M, Kirsner R. Telemedicine platforms used in academic dermatology during the COVID-19 pandemic: implications for adaptation and usage. *J Drugs Dermatol.* 2020; 19 (8): 797-798. Available from: <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961620P0797X>
24. Hammond MI, Sharma TR, Cooper KD, Beveridge MG. Conducting inpatient dermatology consultations and maintaining resident education in the COVID-19 telemedicine era. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (4): e317-318. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.008>
25. Kumar S, Bishnoi A, Vinay K. Changing paradigms of dermatology practice in developing nations in the shadow of COVID-19: lessons learnt from the pandemic. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (4): 3-5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13472>
26. Abi Rafeh J, Cattelan L, Zargham H, Jafarian F. Growing role of telemedicine in dermatology: a practical, timely application for skin cancer screening in organ transplant recipients. *J Cutan Med Surg.* 2020; 120347542095762. Available from: <https://doi.org/10.1177/1203475420957626>
27. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (18): 1679-1681. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2003539>

Conflicto de intereses: Sin conflicto de intereses.



Reacciones cutáneas inmediatas tardías a las vacunas para COVID-19: serie de cinco casos

Delayed immediate cutaneous reactions to COVID-19 vaccines: series of 5 cases

María Graciela Guzmán Perera,* Marcela Saeb Lima[†]

Citar como: Guzmán PMG, Saeb LM. Reacciones cutáneas inmediatas tardías a las vacunas para COVID-19: serie de cinco casos. *Acta Med Grupo Angeles*. 2021; 19 (s1): s84-s90. <https://dx.doi.org/10.35366/101035>

Resumen

La pandemia por el virus SARS-CoV-2 se presentó como una enfermedad con gran morbimortalidad. Desde entonces se inició la carrera por la producción de una vacuna que previniera esta grave enfermedad y disminuyera la transmisión. Numerosos laboratorios se sumaron al esfuerzo y se desarrollaron múltiples plataformas: de ARNm, de vector viral, de subunidades proteicas virales, de ADN de virus vivos atenuados, etc. Sólo las dos primeras se han aplicado en las campañas de vacunación. Sin embargo, ninguna está exenta de provocar efectos secundarios que pueden ser inmediatos y/o tardíos. Estos efectos se explican por la liberación directa de histamina y péptidos vasoactivos mediados por IgE o por la activación de la vía alterna del complemento. Las lesiones tardías se relacionan con el depósito de complejos inmunes, daño vascular e infiltración por células inflamatorias en la piel en el sitio de la aplicación de la vacuna o a distancia, causando dermatitis subaguda o placas purpúricas. Hasta el momento se han vacunado en México mayores de 50 años, población que se encuentra bajo múltiples tratamientos y en quienes los metabolitos intermedios tóxicos, el efecto viral o el mecanismo de acción de los propios fármacos pueden actuar en conjunto para desarrollar cuadros clínicos complejos.

Palabras clave: Vacuna COVID-19, eritema, urticaria, angioedema, púrpura, vacuna ARNm.

Abstract

The SARS-CoV-2 virus pandemic was presented as a disease with great morbidity and mortality. Since then, the race for the production of a vaccine that would prevent serious disease and reduce transmission began. Numerous laboratories joined the effort and multiple platforms were developed: mRNA, viral vector, viral protein subunits, DNA, live attenuated viruses, etcetera. Only the first two have been applied in vaccination campaigns. However, none is exempt from causing side effects, which can be immediate and/or late. These effects are explained by the direct release of histamine and vasoactive peptides mediated by IgE or activation of the alternative complement pathway. Late lesions are related to the deposition of immune complexes, vascular damage and infiltration by inflammatory cells in the skin, at the site of the vaccine application or remotely, causing subacute dermatitis or purpuric plaques. So far, over 50 years of age have been vaccinated in Mexico, a population that is under multiple treatments and in whom toxic intermediate metabolites, the viral effect or the mechanism of action of the drugs themselves can act together to develop complex clinical pictures

Keywords: Vaccine COVID-19, erythema, urticaria, angioedema, purpura, vaccine sRNAm.

INTRODUCCIÓN

Desde enero de 2020 a la fecha se han producido 161,824,992 casos de enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 y con ello 3'357.598 muertos,¹

dejando múltiples secuelas de la enfermedad e incalculables pérdidas a nivel económico. Es por eso que desde diciembre de 2020 la FDA (*Food and Drug Administration*) emitió una autorización para el desarrollo de emergencia de una vacuna contra el SARS-CoV-2.² Se han dedicado

* Dermatóloga del Hospital Ángeles Pedregal Ciudad de México. Ex-presidente de la Academia Mexicana de Dermatología, Fundación Mexicana para la Dermatología y Colegio Mexicano de Ciencias Dermatológicas.

[†] Dermatóloga y Dermatopatóloga del Hospital Ángeles Lomas, Centro Médico ABC e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán". Vicepresidente del Colegio Mexicano de Ciencias Dermatológicas.

Correspondencia:

María Graciela Guzmán Perera
Correo electrónico: graceguzman07@gmail.com

www.medigraphic.com/actamedica



enormes y rápidos esfuerzos para producir vacunas efectivas para frenar la transmisión del SARS-CoV-2 y disminuir la mortalidad. Existen varios grupos de vacunas: las de ARN (Pfizer, Moderna), las de vector viral en adenovirus (CanSino, AstraZeneca, Sinovac, Johnson & Johnson), vacuna de subunidades proteicas (Novavax, Dynavax, Sanofi, algunas en fase II-III), otras de ADN y virus vivo atenuado que iniciando investigación.³

En México el programa de vacunación ha utilizado vacunas Pfizer, Astra Zéneca, CanSino, Sinovac, Sputnik y Novavax (algunas personas participan aún en fase II). Muchos mexicanos que han podido viajar a los Estados Unidos han recibido también Moderna y Johnson & Johnson.

La preocupación real han sido los efectos secundarios. Todas las vacunas causan reacciones locales y sistémicas transitorias (dolor local, astenia, dolor corporal: muscular y articular, fiebre, cefalea), algunas han causado eventos neurológicos severos como síndrome de Gillian-Barré, mielitis transversas y fenómenos trombóticos a diversos niveles con trombocitopenia.

Las reacciones dermatológicas publicadas a la fecha son raras, incluyen cuadros de urticaria aguda y crónica con o sin anafilaxia, el denominado “brazo COVID” (placa de eritema en el sitio de la aplicación que aparece de dos a siete días después de la inoculación), casos de púrpura por

vasculitis leucocitoclástica, placas de eccema, formación de granulomas en sitios previos de inyección de materiales de relleno con ácido hialurónico, entre otras. Se presentan cinco casos que implican a las vacunas: Moderna,² Pfizer² y AstraZeneca.¹

La fisiopatología de estas reacciones aún no se determina, aunque se sugiere que las proteínas virales y los vehículos pueden estar involucrados en la génesis de lesiones inmediatas mediante la liberación de histamina o de péptidos vasoactivos, ya sea por mecanismo inmunológico tipo I o por activación de la vía alterna del complemento. Los cuadros anafilácticos y urticarianos se han presentado con más frecuencia con vacunas de ARNm.⁴⁻⁷ Las lesiones tardías probablemente se producen en pacientes sensibilizados por contacto con los componentes de la fórmula, por daño directo de las proteínas virales a los vasos de pequeño calibre, depósito de complejos inmunes o mediadas por células.^{4,8} Las personas mayores de 50 años suelen ingerir múltiples medicamentos para el tratamiento de enfermedades crónicas, esto puede aumentar la gravedad de los cuadros clínicos sobre todo lesiones purpúricas secundarias a vasculitis leucocitoclástica⁹ o asociarse con fenómenos *recall* a la tormenta inmunológica durante la enfermedad COVID-19 previa a la vacunación.¹⁰



Figura 1: Paciente con urticaria y angioedema persistente por más de 3 semanas. Edema de lengua, párpados, labios y falanges, lesiones urticarianas en el resto del cuerpo en forma aislada. Vacuna pfizer (fotos enviadas por el paciente).



Figura 2:

A) Paciente con placa indurada, eritematosa y pruriginosa que apareció a los 7 días de vacunación con vacuna moderna. **B)** Paciente con placa eritematosa y después pigmentada en brazo vacunado con vacuna pfizer 7 días después. Las lesiones se extendieron al tórax en forma zosteriforme.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Masculino de 62 años de edad que recibió primera dosis de vacuna Pfizer el 12 de marzo de 2021, 15 días después de la vacuna inicia con edema de orejas, párpados, manos, en diferentes días durante un mes, aparición de ronchas diseminadas fugaces que cambian de sitio. Nunca manifestó dificultad ventilatoria. Fue tratado con diversos antihistamínicos con escasa respuesta. Después de la segunda dosis (16 abril de 2021) las lesiones se exacerbaron. Hasta el momento recibe fexofenadina y ebastina, pero la urticaria no ha sido controlada por completo (*Figura 1*).

Caso 2. Femenino de 74 años de edad que recibe vacuna Moderna en San Diego, California. Presenta inmediatamente astenia, dolor corporal generalizado, diaforesis nocturna de cinco a seis noches. Al noveno día inicia con una placa eritematosa, redondeada de bordes mal definidos de 9 × 8 cm de diámetro en el sitio de la vacunación. Consultó por telemedicina y resolvió con hidrocortisona tópica al 1%. La segunda dosis sólo presentó malestar general y excesiva fatiga (*Figura 2*).

Caso 3. Paciente masculino de 69 años de edad, conocido por presentar lesiones de prurigo nodular de Hyde y liquen simple crónico. Había iniciado tratamiento con talidomida 100 mg un día antes de la inoculación con vacuna Pfizer. Inicia inmediatamente con severa fatiga, somnolencia, febrícula y dolor corporal. Cinco días más tarde placa eritematosa que medía 8.3 × 6 cm en el brazo vacunado que corría hacia la cara anterior del tórax con morfología zosteriforme. Se trató con mometasona tópica, resolviendo en seis días (*Figura 2*).

Caso 4. Masculino de 88 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial sistémica, cardiopatía aterosclerosa,

hiperplasia prostática y osteoporosis. Tomaba 19 medicamentos para sus problemas médicos (espironolactona, bumetanida, carvedilol, clopidogrel, trimetozidina, amiodarona, atorvastatina, verapamilo, tamsulosina, diosmina/hesperidina, colecalciferol con calcio, aspirina, hierro, levotiroxina, teofilina, cloruro de potasio, esomeprazol, alprazolam). Todos los fármacos habían sido iniciados con más de tres meses de antelación al evento y el último había sido la amiodarona agregado seis semanas previas al incidente. Inicia 15 días después de haber sido inoculado con vacuna AstraZeneca. Presentaba dermatosis en ambas piernas con placas eritemato-purpúricas en forma simétrica al principio leticulares, en 12 horas formaron enormes placas violáceas que afectaban de la rodilla al antepié. El laboratorio reportó anemia de 12.9, leucocitos normales con eosinofilia leve, trombocitopenia moderada (104,000), elevación de velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva ultrasensible, ANCA negativo, complemento y sus fracciones normales. Sin datos de afección renal o hepática atribuible al proceso inflamatorio. El tiempo de protrombina con actividad de 46%. Activación de basófilos positiva para clopidogrel y verapamilo mayor de 60 y 42 para la amiodarona (*Figura 3*).

La biopsia de piel mostró una vasculitis leucocitoclástica con gran infiltrado inflamatorio en dermis y extravasación de eritrocitos. Se decidió suspensión de medicamentos no indispensables y tratamiento con glucocorticoides tópicos y sistémicos. La dermatosis resolvió en 12 días sin secuelas.

Caso 5. Masculino de 20 años sano, sin medicamentos, quien inicia dermatosis entre seis y siete días después de haber recibido vacuna Moderna. Consistía en una placa eritemato-edematosa en la cara interna del brazo vacunado, medía 15 × 8 cm, ardorosa y pruriginosa. Tres días después lesiones eritematosas bilaterales y simétricas en

cara interna de ambos muslos con morfología “en blanco de tiro”, además placas de 6 a 8 mm afectando dorso y palma de ambas manos. El laboratorio sólo mostró elevación de la PCR ultrasensible, descartamos la posibilidad de herpes simple. La biopsia de piel mostró importante espongiosis con formación de vesículas intraepidérmicas, infiltrado inflamatorio intenso de polimorfonucleares y linfocitos de predominio perivascular (Figura 4).

DISCUSIÓN

Las vacunas contra COVID-19 han demostrado causar reacciones sistémicas similares a la infección por el virus SARS-CoV-2, en general de leves a moderadas. El sitio de inoculación presenta dolor en más de 80% de los casos independientemente de la vacuna que se utilice. En la mayoría de los casos dura de 24 a 72 horas, a menos que se haya producido una complicación por la técnica de inyección (hematomas, neuritis por irritación del nervio circunflejo).

Las reacciones alérgicas graves a las vacunas se presentan con más frecuencia con la plataforma de ARN (Pfizer y Moderna).²⁻⁴ Según los estudios de fármaco vigilancia efectuados por el CDC (*Center for Diseases Control*) y la FDA en noviembre de 2020, después de haberse

administrado las primeras dosis a 1'893,360 personas se reportaron 175 casos con severas reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia. Estas reacciones ocurrieron en minutos a horas después de la vacunación con un promedio de 13 minutos (rango de dos a 150 minutos). Ocurrieron 11.1 eventos por millón de dosis, 21 de esos casos correspondieron a anafilaxia.^{2,4} El polietilenglicol (PEG) parece ser el blanco de las reacciones, ya que se encuentra como una nanopartícula lipídica que forma la concha del liposoma. Es una molécula que sirve como estabilizador del sistema de la vacuna, sus propiedades higroscópicas tienen capacidad inmunogénica. También el polisorbato 80 (polioxietileno-20 sorbitan) es sospechoso de contribuir a la anafilaxia. Hasta el día de hoy se han asociado seis casos con PEG y uno con polisorbato.^{4,7} Ambas moléculas y otros compuestos de las fórmulas pueden liberar IgE y activar los mastocitos y basófilos, los cuales expresan CD63, CD203c. Hay liberación de histamina, prostaglandinas, leucotrienos, triptasa, factor activador de plaquetas, heparina, proteasas, serotonina y citoquinas. También hay posibilidad de reacciones mediadas por liberación de complemento (pseudoalergia). Es importante detectar a los enfermos con antecedentes de reacciones a medicamentos, vacunas, PEG o polisorbato

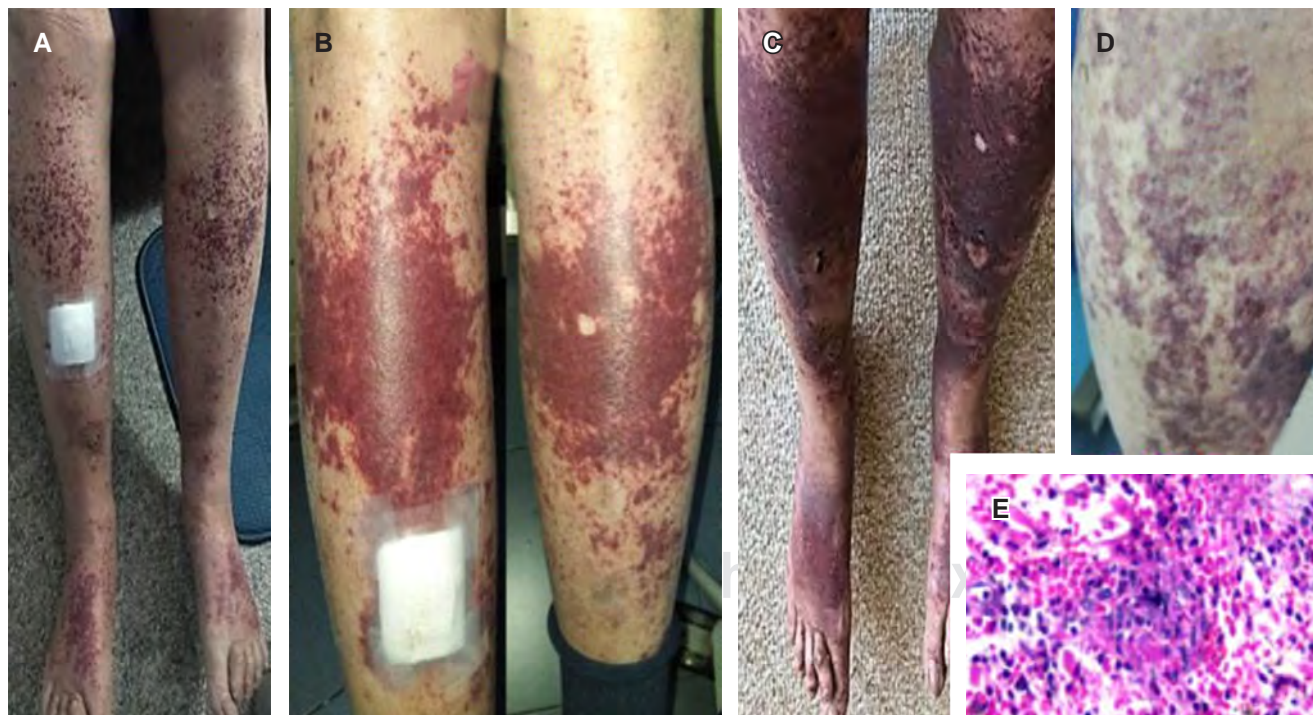


Figura 3: Paciente que presenta lesiones purpúricas progresivas en ambos miembros inferiores, las lesiones confluyen y forman grandes placas purpúricas en menos de 24 horas abarcando cara anterior de ambas piernas y antepiés. El paciente presentaba vasculitis leucocitoclástica con gran extravasación de eritrocitos.

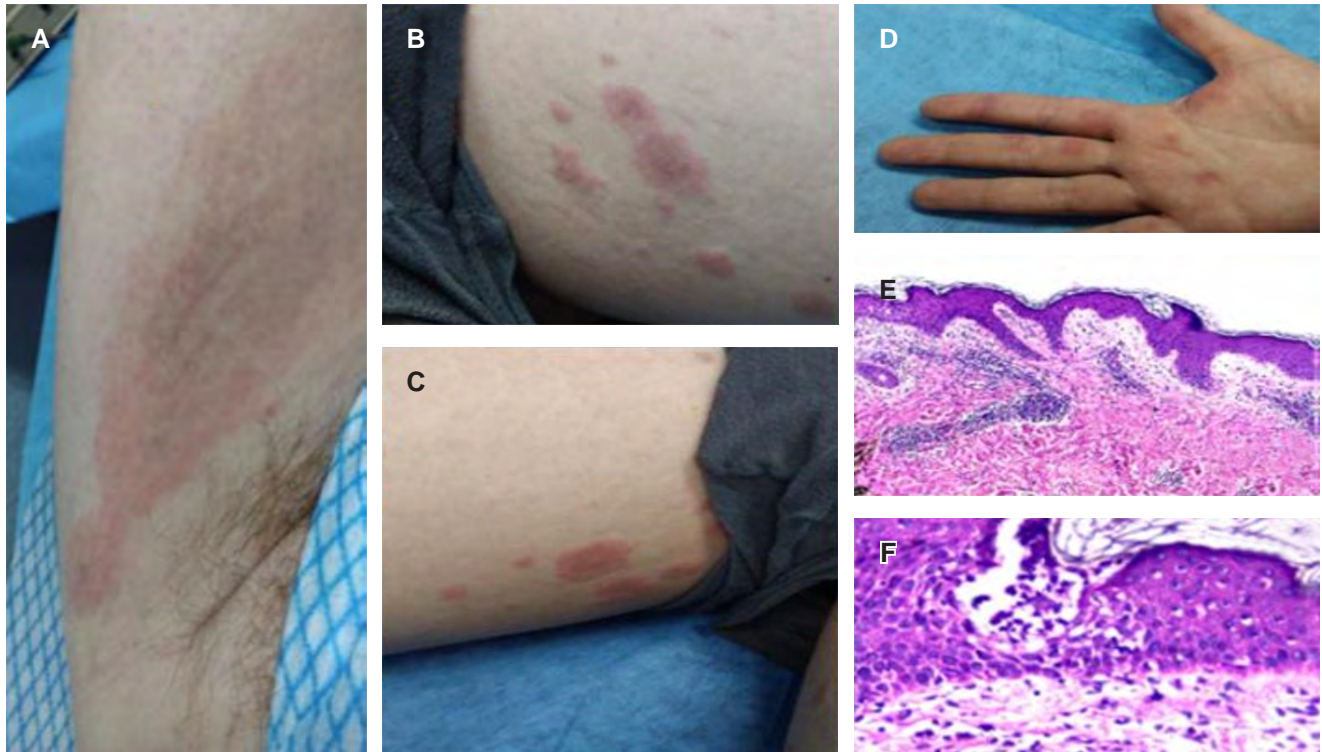


Figura 4: A-D) Paciente masculino de 20 años vacunado 5 días antes con vacuna moderna. Gran placa eritematosa que abarcaba la cara inferior del brazo vacunado, con centro oscuro y eritema pálido periférico. Además lesiones en “blanco de tiro” tipo urticariano bilaterales y simétricas en ingles y palmas de las manos. **E y F)** biopsia de piel con una epidermis espongíótica con formación de vesículas intraepidérmicas, infiltrado inflamatorio en dermis superficial y media con células inflamatorias de tipo linfoide con eosinófilos

y durante procedimientos médicos (endoscopias, procedimientos dentales), mastocitosis o reacción a la primera dosis de vacuna. Las vacunas de vector viral no contienen PEG, pero pueden contener polisorbato 80, también lo contienen múltiples medicamentos como esteroides parenterales, biológicos y vacunas para otras enfermedades, en pacientes alérgicos a alguno de estos fármacos puede producir reacción alérgica a la nueva inmunización. La premedicación con glucocorticoides puede ayudar antes de la vacunación.⁷⁻¹¹

La urticaria se presenta en segundo lugar de las reacciones cutáneas. Nuestro paciente con urticaria y angioedema inició 15 días posteriores a la inoculación presentando angioedema en diferentes sitios, labios, orejas, párpados y dedos de las manos. Generalmente no tienen antecedentes. Es raro que la urticaria o angioedema asociados a la vacuna aparezcan en forma inmediata, casi todos aparecen después de dos días. La vacuna Moderna es la causa en 57% de los casos, el resto, como en este caso son secundarias a la administración de vacuna Pfizer. Llama la atención que no

existen reportes de reacciones similares con las vacunas de manufactura china o rusa.

Los pacientes 2 y 3 representan las típicas reacciones tardías del tipo “brazo COVID” (eritema en placa en el sitio inoculado indurado y doloroso). La vacuna Moderna es la causa en 83% de los casos. Las mujeres las desarrollan en 90%, 78% de raza caucásica, 21% ocurrieron en la primera dosis, 63% después de la segunda, 16% en ambas dosis. Los exantemas y la eritromelalgia ocurren entre 72 horas y siete días después de la inoculación de vacuna, una vez más asociados a vacuna Moderna en 94% de los casos. Los cuadros resuelven en forma espontánea o con un esteroide de baja potencia.^{10,11} La histología es similar a la encontrada en lesiones por enfermedad COVID-19: mínimos cambios epidérmicos con infiltrado perivascular, focal mixto de linfocitos y eosinófilos.¹⁰

El quinto caso desarrolló una forma mixta de reacción con una placa eritematosa que curiosamente apareció en la cara posterior del brazo, afectó las ingles en forma bilateral y con lesiones urticariformes “en blanco de tiro”, había elementos máculo-papulares en ambas palmas.

Histológicamente se encontró una dermatitis ecematoide y gran infiltrado inflamatorio perivascular por linfocitos pequeños y eosinófilos.¹¹

Por último, el enfermo que desarrolló lesiones purpúricas después de la primera dosis con plataforma AstraZeneca es muy similar a los casos reportados por Lam y colaboradores,¹⁰ se inician entre tres y 14 días después de la inoculación, en estos casos la vacuna fue Pfizer. En ninguno de los dos casos reportados se mencionan los medicamentos que ingerían. Nuestro caso tomaba 19 distintos medicamentos, entre ellos, tratamiento para la hipertensión arterial y cardiopatía aterosclerosa, vitaminas y medicamentos para la hiperplasia prostática. Es muy probable que la génesis haya sido de tipo mixto, alérgico (hipersensibilidad de tipo III, por depósito de complejos inmunes) y toxicidad directa de algún medicamento o metabolito de ellos. Los anticoagulantes pueden tener un papel importante en la gran extravasación de eritrocitos que se encontró en la biopsia.

CONCLUSIONES

Todas las vacunas pueden provocar reacciones en la piel (Tabla 1). La plataforma Moderna las produce con más frecuencia y más a menudo en mujeres. Las reacciones

más importantes en el orden de frecuencia son: “brazo COVID”, urticaria y angioedema (no inmediatos), eccema o exantemas, eritromelalgia y misceláneos, donde podríamos clasificar dos de nuestros casos. Éste es el primer caso de púrpura por vasculitis leucocitoclástica por vacuna AstraZeneca y un caso con reacción local inversa, lesiones inflamatorias en “blanco de tiro” y pápulas en palmas de las manos. La histología dependerá de la morfología de las lesiones. La diferencia entre una reacción a la vacuna o a los medicamentos es imposible de establecer, a menos que los medicamentos sean de reciente instalación (menos de un mes), inclusive pueden propiciar un cuadro clínico aparatoso. En caso de aparecer después de la primera dosis se debe valorar en forma adecuada la administración de la segunda, dependiendo de la gravedad del caso e inclusive se recomienda el uso profiláctico de esteroides y antihistamínicos.

Aún estamos aprendiendo de este tema. La gran mayoría de los reportes han sido publicados sólo en línea. Es interesante observar que aún no se hayan reportado reacciones similares con las vacunas de manufactura china o rusa, la razón es que estos países no han publicado sus resultados de fase III y sus efectos secundarios después de la aplicación masiva de sus productos, habrá que esperar observaciones posteriores.

Tabla 1: Casos de reacciones tardías a diversas vacunas contra COVID-19.

	Edad (años)	Vacuna	Tipo de lesión	Peculiaridades
Masculino	62	Pfizer (CDMX)	Urticaria y angioedema (evolución crónica: más de seis semanas)	15 días después primera dosis. Exacerbación después de la segunda dosis difícil control
Femenino	74	Moderna (San Diego, California)	Brazo COVID: gran placa eritematosa 8 x 10 cm pruriginosa	Ocho días después de la primera dosis Gran ataque al estado general en ambas dosis y severa fatiga en la segunda
Masculino	69	Pfizer (CDMX)	Brazo COVID: placa eritematosa y pigmentada, con extensión zosteriforme al pecho	Siete días después de la segunda dosis y gran ataque al estado general y fatiga
Masculino	88	AstraZeneca (CDMX)	Miembros inferiores, placas purpúricas bilaterales y simétricas, confluentes, afección de la rodilla al antepié Marcadores de inflamación +, anca – y complemento normal	15 días después de la vacunación tomaba 19 medicamentos entre ellos aspirina y clopidogrel Mecanismo inmunológico y tóxico Biopsia: vasculitis leucocitoclástica con gran extravasación de eritrocitos
Masculino	20	Moderna (Houston)	Cara inferior brazo vacunado: gran placa urticariana de 18 x 10 cm Lesiones en “blanco de tiro” ambas inglés y palmas de manos	Siete días después de la vacuna Biopsia: espongirosis y formación de vesículas intraepidérmicas. infiltración linfocítica y eosinofílica perivascular

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los compañeros que nos remitieron sus casos con manifestaciones cutáneas para el presente reporte, al grupo de diseño de la sociedad médica del hospital ángeles del pedregal que configuró mil veces los artículos.

REFERENCIAS

1. Covid. [11 Mayo 2021 14.52 pm] live update: <https://www.worldometers.info>
2. US Department of Health and Human Services/Centers for Diseases Control and Prevention. Allergic Reactions Including Anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID- Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases COVID-19 Vaccine United States. *MMWR*. 2021; 70 (2): 46-51.
3. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res*. 2020; 288: 198114. doi: [org./10-1016/j.virusres.2020.198114](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198114).
4. Worm M, Bauer A, Wedi B, Treudler R, Pfuetzner W, Brockow K et al. Practical recommendations for the allergological risk assessment of the COVID-19 vaccination- a harmonized statement of allergy centers in Germany. *Allergol Select*. 2021; 5: 72-76. doi: [105414/ALX02225E](https://doi.org/10.105414/ALX02225E).
5. Ring J, Worm M, Wollenberg A, Thyssen JP, Jakob T, Kilmek L et al. Risk of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines among patients with allergic skin diseases-practical recommendations. A position statement of ETFAD with external experts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35 (6): e362-e365. doi: [10.1111/jdv.17237](https://doi.org/10.1111/jdv.17237).
6. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 85 (1): 46-55. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.092>
7. Klimek L, Novak N, Cabanillas B, Jutel M, Bousquet J, Akdis CA. Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: possible involvement of polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy*. 2021;3:10.1111/all.14794. doi: [10.1111/JOCD14794](https://doi.org/10.1111/JOCD14794).
8. Johnston MS, Galan A, Watsky KL, Little AJ. Delayed localized hypersensitivity reactions to the Moderna COVID-19 vaccine: a case series. *JAMA Dermatol*. 2021; 157 (6): 716-720. doi: [10.1001jamadermatol.20211214](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.20211214).
9. Tammaro A, Magri F, Chello C. Local skin reaction to the AZD1222 vaccine in patient who survived COVID-19. *J Cosmet Dermatol*. 2021. Available in: <https://doi.org/10.1111/jocd.14205>
10. Lam M, Egail M, Bedlow AJ, Tso S. Ribonucleic acid (RNA) COVID-19 vaccine associated cutaneous adverse drug events: a case series of two patients. *Clin Exp Dermatol*. 2021. Available in: <https://doi.org/10.1111/ced.14673021>
11. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Robinson LB, Long AA et al. mRNA Vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allerg Clin Immunol Pract*. 2021; 9 (4): 1423-1437. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.047>

Conflicto de intereses: Sin conflicto de intereses.



Instrucciones para los autores

La Revista *Acta Médica Grupo Ángeles* es el Órgano Oficial del Grupo Ángeles Servicios de Salud. Es una publicación abierta al gremio médico del Grupo Ángeles y al cuerpo médico en general para difundir sus trabajos, así como la información actualizada de aspectos relevantes de la medicina.

Acta Médica Grupo Ángeles se publica trimestralmente y recibe artículos en diferentes categorías que serán sometidos a revisión por un Comité Editorial para dictaminar su calidad y aceptación. Asimismo, los trabajos deberán ajustarse a las características señaladas para cada sección.

Acta Médica publica artículos en las siguientes categorías y secciones.

- Editoriales
- Artículos originales
- Artículos de revisión
- Casos clínicos
- Informes breves
- Imágenes en medicina
- Imágenes en video
- Terapéutica al día
- Práctica Médica
- Ensayos y opiniones
- Ética médica y profesionalismo
- Cartas al editor
- Artículos especiales

Editoriales

Esta sección está dedicada al análisis y reflexión sobre los diversos problemas de salud actuales, así como de los logros en el campo de la investigación biomédica y de las políticas del Grupo Ángeles o de alguno de sus centros hospitalarios. Tendrán una extensión máxima de 750 palabras (3.5 cuartillas) incluyendo referencias y sin imágenes.

Artículos originales

Deberán tener una extensión máxima de 2,500 palabras, cinco figuras o tablas y más de 10 referencias bibliográficas.

Su contenido será referente a investigación clínica original, preferentemente realizada en los centros hospitalarios del Grupo Ángeles, aunque podrá aceptarse de otros centros hospitalarios públicos o universitarios.

El artículo original deberá estar compuesto por:

Resumen en español: En una hoja por separado y con un máximo de 200 palabras indicando el propósito del trabajo, los procedimientos básicos (selección de muestra, métodos analíticos y de observación); principales hallazgos (datos concretos en lo posible su significado estadístico), así como las conclusiones relevantes y la originalidad de la investigación.

Resumen en inglés: Será escrito también en hoja separada con un máximo de 200 palabras y con las mismas características del resumen en español.

Introducción: Deberá incluir los antecedentes, el planteamiento del problema y el objetivo del estudio en una redacción libre y continua debidamente sustentada en la bibliografía.

Materiales y métodos: Se señalarán claramente las características de la muestra, los métodos empleados con las referencias pertinentes, en tal forma que la lectura de este capítulo permita a otros investiga-

dores realizar estudios similares. Los métodos estadísticos empleados deberán señalarse claramente con la referencia correspondiente.

Resultados: Incluirán los hallazgos importantes del estudio, comparándolos con las figuras o gráficas estrictamente necesarias y que amplíen la información vertida en el texto.

Discusión: Se contrastarán los resultados con lo informado en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el trabajo.

Tablas: Deberán escribirse a doble espacio, numerados en forma consecutiva en el orden en que estén citados en el texto con títulos, significados de abreviaturas o notas explicativas al pie de la tabla.

Figuras o gráficas: Deberán ser profesionales y deberán enviarse en forma electrónica en formatos jpg, o ppt. Sólo se aceptarán un máximo de cinco figuras o tablas por artículo. Para la publicación de ilustraciones a color, los autores deberán asumir el costo de éstas que será cotizado por el impresor.

Los pies de figura aparecerán escritos en hoja aparte con numeración arábiga, explicando cualquier simbología, métodos de tinción y/o escala en la que fueron tomadas cuando así lo requieran.

Artículos de revisión

Serán sobre temas de actualidad y relevancia en medicina. Las secciones y subtítulos de acuerdo con el criterio del autor. Deberán iniciar con un resumen en inglés y en español con las mismas características de los artículos originales. Las ilustraciones no podrán ser más de seis y más de 15 referencias. Su extensión máxima será de 2,500 palabras.

Casos clínicos

Debe estructurarse con un resumen en inglés y español de no más de 200 palabras. La introducción deberá ser corta con los datos más sobresalientes del padecimiento, resaltando la característica particular del caso que lo hace especial y amerita la publicación. La descripción del caso debe ser breve con lo más representativo. La discusión deberá limitarse a enmarcar el caso en el padecimiento que se trate. Deberá contener no más de cinco referencias bibliográficas y no más de tres ilustraciones y 500 palabras incluyendo referencias.

Informes breves

En esta sección se pueden publicar hallazgos que ameriten su difusión, pero que no requieran publicarse como trabajo de investigación. Su contenido no debe ser mayor a 500 palabras, con máximo cinco referencias bibliográficas y un máximo de dos imágenes.

Imágenes en medicina

Esta sección no tiene por objeto reportar casos, sino que pretende mostrar imágenes de calidad representativas de padecimientos o situaciones de interés especial, se podrán publicar no más de cuatro imágenes de diagnóstico por imagen, microfotografías, endoscopias y de alteraciones clínicas documentadas visualmente que sirvan para ilustrar alguna característica distintiva de la enfermedad. Estas ilustraciones irán con un párrafo de no más de 200 palabras en donde se explique la importancia de la imagen, no más de cuatro autores

y sin referencias bibliográficas. Para la publicación de ilustraciones a color, los autores deberán asumir el costo de éstas que será cotizado por el impresor.

Imágenes en video

Aparecerán solamente en la versión electrónica casos ilustrativos que por medio de imágenes en movimiento ejemplifiquen alguna anomalía muy característica o poco usual. Se difundirán videos de algún procedimiento o maniobra clínica de interés general. El video debe ser perfectamente visible, con duración hasta de dos minutos. Debe contener un breve comentario por escrito de no más de 200 palabras de la importancia de la enfermedad y del procedimiento o maniobra clínica. Con un máximo de tres autores y sin referencias bibliográficas.

Terapéutica y práctica médica

Informará sobre los avances terapéuticos y métodos diagnósticos o estrategias clínicas trascendentes publicadas recientemente y su aplicación en nuestro ámbito médico. Tendrán una extensión máxima de 1,000 palabras y no más de dos ilustraciones y 10 referencias.

Ensayos y opiniones

Éste es un foro abierto para artículos de corte general donde puedan expresar opiniones particulares sobre tópicos médicos de interés variado. En ocasiones, y de acuerdo con el contenido del ensayo, podrá sustituirse el título de la sección por el de historia y filosofía, bioética u otros. El límite de espacio concedido para esta sección no deberá rebasar las 2,000 palabras y tendrá que seguir las indicaciones señaladas para los otros manuscritos en cuanto a citación y tipo de bibliografía. Las secciones que comprenda se dejan a criterio del autor.

Ética médica y profesionalismo

Es una sección corta de no más de 1,000 palabras, donde se abordarán temas relacionados con la ética de la práctica médica. Deberán elaborarse de acuerdo con las normas generales de todos los artículos de esta publicación.

Cartas al editor

Irán dirigidas al editor de Acta Médica y estarán escritas en forma de carta pudiendo tener un máximo de cinco referencias, con una extensión no mayor de 700 palabras.

Artículos especiales

Serán manuscritos que contengan información médica que sea necesario difundir y que no corresponda a ninguna de las secciones.

POLÍTICAS

Para mayor información consultar la pestaña correspondiente.

REFERENCIAS

Se presentarán de acuerdo con las indicaciones de la Reunión de Vancouver (Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas).

Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se proporcionan para publicación en revistas biomédicas (disponibles en: www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf y www.wame.org/urmspan.htm)

Se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en el orden en que aparecen por primera vez dentro del texto. En el caso de referencias con múltiples autores se deberán anotar sólo los primeros seis seguidos de y cols. si son autores nacionales o et al. si son extranjeros.

Las referencias de artículos publicados en revistas periódicas aparecerán como en el siguiente ejemplo:

- Walker KF, Bugg GJ, Macpherson M, McCormick C, Grace N, Grace N, et al. Randomized trial of labor induction in women 35 years of age or older. *N Engl J Med.* 2016; 374: 813-822.

Las referencias a capítulos en libros aparecerán así:

- Pasternak RC, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Cauci AS, Kasper DL. Editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 12th (Eds), New York, EUA: McGraw-Hill, Inc.; 1994. 1066-1977.

El conflicto de intereses debe declararse de acuerdo a lo mencionado en la sección Políticas éticas de Acta Médica Grupo Ángeles.

PRESENTACIÓN Y ENVÍO DEL MANUSCRITO

Todos los manuscritos deberán ser escritos en un procesador de textos compatible con PC (Word) en una letra de 12 puntos. El texto será escrito a doble espacio, con márgenes de 2.5 cm. Cada hoja deberá ir paginada en forma consecutiva desde la primera y cada una de las secciones del artículo deberá comenzar en nueva página. La página inicial deberá incluir el título del trabajo, los nombres completos de los autores, su adscripción institucional, el autor correspondiente con su dirección electrónica, las palabras clave y un título corto de no más de 40 caracteres. En la siguiente página se incluirán los resúmenes en inglés y español y posteriormente el resto del texto y la bibliografía, los pies de figura y las figuras siguiendo las instrucciones señaladas para cada tipo de artículo. Las figuras deberán enviarse en los siguientes formatos: jpg o ppt.

Todos los trabajos deberán ser enviados con una carta firmada por todos los autores en donde se haga constar que el trabajo enviado no ha sido publicado con anterioridad, que no existe conflicto de intereses y que en caso de publicarse los derechos de autor serán de Acta Médica, por lo que su reproducción parcial o total deberá ser autorizada por esta revista. Todos los manuscritos serán sometidos a una revisión para poder ser aceptados para su publicación. Deberán ser enviados sólo en forma electrónica a la siguiente dirección:

María Socorro Ramírez Blanco
Asistente Editorial
ramblas47@gmail.com

Los manuscritos que no reúnan los requisitos antes descritos no podrán ser considerados para su revisión.



Políticas éticas de Acta Médica Grupo Ángeles

Las siguientes frases deben incluirse justo antes de la lista de referencias. La sección deberá llamarse “Cumplimiento de las directrices éticas”.

Conflicto de intereses: las declaraciones de conflicto de intereses deben enumerar a cada autor por separado por nombre.

Ejemplo:

Jorge Pérez declara que no tiene ningún conflicto de intereses.

P Mario Hernández ha recibido becas de investigación de la Compañía A.

José Rodríguez ha recibido honorarios como orador de la Compañía B y posee acciones en la Compañía C.

Si varios autores declaran que no hay conflicto, esto se puede hacer en una oración: Jorge Ramos, Sergio Márquez y Jorge Martínez declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Para estudios con sujetos humanos, incluya lo siguiente:

Todos los procedimientos seguidos fueron de acuerdo con los estándares éticos del Comité de Experimentación Humana (institucional o nacional) y con la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2000.

Declarar que se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes para ser incluidos en el estudio. Si existen dudas sobre si la investigación se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki, los autores deben justificar su enfoque ante el órgano de revisión institucional y anexar documentación que dicho órgano aprobó explícitamente los aspectos dudosos del estudio.

El artículo no debe incluir ninguna información de identificación sobre pacientes.

Para estudios con animales se debe incluir la siguiente frase:

Se hace constar que se siguieron todas las pautas institucionales y nacionales para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

Para artículos que no contienen estudios con sujetos humanos o animales realizados por cualquiera de los autores recomendamos incluir la siguiente oración, sólo para asegurarse de que los lectores sean conscientes de que no existen problemas éticos con humanos o animales:

Este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.



Políticas de revisión de manuscritos

1. Envío del manuscrito.

El autor envía el artículo a la revista de manera electrónica al correo ramblas47@gmail.com

2. Evaluación de la oficina editorial.

La revista verifica la composición y disposición del artículo con las directrices para autores de la revista para asegurarse de que incluya las secciones y estilo requeridos. En este momento no se evalúa la calidad del artículo.

3. Evaluación por el Editor responsable.

El Editor responsable comprueba que el artículo sea apropiado para la revista y suficientemente original e interesante. De no ser así, el artículo puede ser rechazado sin más revisión.

4. Invitación a los revisores.

El Editor responsable envía una invitación con el artículo a evaluar a la persona que cree que sería el revisor adecuado.

5. Respuesta a la invitación.

El revisor considera la invitación en función de su propia experiencia, conflicto de intereses y disponibilidad. Luego acepta o rechaza. Al declinar, también puede sugerir revisores alternativos.

6. Se realiza la revisión.

El revisor reserva un tiempo para leer el artículo varias veces, la primera lectura se utiliza para formarse una impresión inicial de la obra. Si se encuentran problemas importantes en esta etapa, el revisor puede rechazar el artículo en este momento. De lo contrario, debe construir una revisión detallada punto por punto y enviar la revisión a la revista con una recomendación para rechazarlo o aceptarlo, puede aceptarlo para publicación sin

correcciones o con la indicación de realizar correcciones menores o mayores, el autor debe revisar el artículo y reenviar el manuscrito corregido para su reconsideración.

7. La revista evalúa las reseñas.

El editor responsable considera las revisiones antes de tomar una decisión general. Si existen dudas, puede invitar a un revisor adicional antes de tomar una decisión.

8. Se comunica la decisión.

El Asistente editorial envía un correo electrónico al autor con la decisión que incluye los comentarios relevantes del revisor. Los comentarios son anónimos.

9. Pasos siguientes.

Si se acepta, el artículo se programa para publicación. Si el artículo es rechazado o devuelto para una revisión mayor o menor, el editor responsable debe incluir comentarios constructivos de los revisores para ayudar al autor a mejorar el artículo. En este punto, los revisores también deben recibir por correo electrónico una carta de agradecimiento. Si el artículo se envió para correcciones mayores, el revisor debe recibir y aprobar la nueva versión. El asistente editorial vigilará que los autores respondan, ya que existe la posibilidad de que el autor haya optado por no realizar las modificaciones. Cuando sólo se solicitaron cambios menores, el editor responsable realizará la revisión de seguimiento. En la última fase antes de la publicación se revisarán por el editor responsable las pruebas finales y las sugerencias de los correctores literarios, si existen correcciones que requieran autorización, se enviarán al autor, el cual debe efectuarlas en un plazo máximo de 72 horas para no retrasar la publicación del número, si son correcciones pequeñas las podrá realizar el editor responsable.



Acta Médica

Grupo Ángeles

DIRECTORIO HOSPITALES ÁNGELES

Hospital Ángeles Acoxa

Calzada Acoxa No. 430,
Col. Ex hacienda Coapa,
Deleg. Tlalpan, C.P. 14308,
CDMX
Tel. 55 5679-5000

Hospital Ángeles Ciudad Juárez

Av. Campos Elíseos No. 9371
Esq. con Víctor Hugo
Fracc. Campos Elíseos, C.P. 32420
Cd. Juárez, Chihuahua
Tel. 656 227-1400

Hospital Ángeles Clínica Londres

Durango No. 50
Col. Roma, CDMX,
C.P. 06700
Tel. 55 5229-8400

Hospital Ángeles Culiacán

Boulevard Vialidad Central No. 2193
poniente
Desarrollo Urbano 3 Ríos
Culiacán, Sinaloa
Tel. 667 758-7700

Hospital Ángeles del Carmen

Tarascos No. 3435
Fraccionamiento Monraz
Guadalajara, Jalisco
C.P. 44670
Tel. 333 813-0042

Hospital Ángeles León

Av. Cerro Gordo No. 331
Col. Fracción del Cerro
León, Guanajuato
C.P. 37150
Tel. 477 788-5600

Hospital Ángeles Lindavista

Río Bamba No. 639
Col. Magdalena de las Salinas
CDMX, C.P. 07760
Deleg. Gustavo A. Madero
Tel. 55 5754-6055

Hospital Ángeles Lomas

Av. Vialidad de la Barranca s/n
Col. Valle de las Palmas
Huixquilucan, Méx.
C.P. 52763
Tel. 55 5246-5000

Hospital Ángeles Metropolitano

Tlacotalpan No. 59
Col. Roma, CDMX,
C.P. 06760
Tel. 55 5265-1800

Hospital Ángeles México

Agrarismo No. 208
Col. Escandón
CDMX, C.P. 11800
Tel. 55 5516-9900

Hospital Ángeles Mocol

Gelati No. 29
Col. San Miguel Chapultepec
CDMX, C.P. 11850
Tel. 55 5278-2300

Hospital Ángeles Morelia

Av. Montaña Monarca Norte 331
Col. Desarrollo Montaña Monarca
Morelia, Michoacán
México, C.P. 58350
Tel. 443 147-7150

Hospital Ángeles Pedregal

Camino a Santa Teresa No. 1055
Col. Héroes de Padierna
CDMX, C.P. 10700
Tel. 55 5652-3011 y 55 5652-2011

Hospital Ángeles Potosí

Antonio Aguilar No. 155
Col. Burócratas del Estado
San Luis Potosí, S.L.P.
C.P. 78200
Tel. 444 813-3797

Hospital Ángeles Puebla

Av. Kepler No. 2143
Col. Reserva Territorial
Atlixcayotl. C.P. 72190
Tel. 222 303-6600

Hospital Ángeles Querétaro

Bernardino del Razo No. 21
Col. Ensueño, Querétaro, Qro.
C.P. 76170
Tel. 442 192-3000

Hospital Ángeles Roma

Querétaro No. 58, Col. Roma
CDMX, C.P. 06700
Tel. 55 5574-7711

Hospital Ángeles Santa Mónica

Calle Temístocles No. 210
Col. Polanco, Deleg. Miguel Hidalgo
C.P. 11560
Tel. 55 5531-3120

Hospital Ángeles Tampico

Av. Hidalgo No. 5503
Fracc. Flamboyanes, Tampico, Tamaulipas
Tel. 833 115-0200

Hospital Ángeles Tijuana

Av. Paseo de los Héroes 10999
Col. Zona Río
Tijuana, B.C., C.P. 22010
Tel. 664 635-1900

Hospital Ángeles Torreón

Paseo del Tecnológico No. 909
Col. Residencial del Tecnológico
Torreón, Coahuila, C.P. 27250
Tel. 871 729-0429

Hospital Ángeles Valle Oriente

Av. Frida Kahlo No. 180
Col. Valle Oriente, Garza García
Nuevo León, C.P. 66260
Tel. 81 8368-7777

Hospital Ángeles Villahermosa

Prol. Paseo Usumacinta s/n
Col. Tabasco 2000, Villahermosa,
Tabasco, C.P. 86035
Tel. 993 316-7000

Hospital Ángeles Xalapa

Carretera México-Veracruz No. 560
Col. Pastoresa C.P. 91193
Xalapa, Veracruz
Tel. 228 141-0800

Centro de Diagnóstico Ángeles

Ejército Nacional No. 516,
esq. Temístocles, Col. Polanco,
Deleg. Miguel Hidalgo, C.P. 11550,
CDMX
Tel. 55 1101-5400

Laboratorios Biomédicos

Ejército Nacional No. 516,
esq. Temístocles, Col. Polanco,
Deleg. Miguel Hidalgo, C.P. 11550,
CDMX
Tel. 55 5449-5449

Acta Médica

Grupo Ángeles

Bibliotecas e Índices

SciELO

<http://www.scielo.org.mx/>

Medigraphic, literatura biomédica

<http://www.medigraphic.org.mx>

Free Medical Journals

<http://www.freemedicaljournals.com/f.php?f=es>

Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania

<http://www.bibliothek.uni-regensburg.de/ezeit/fl.phtml?notation=WW-YZ&bibid=ZBMED&colors=3&frames=&toc=&ssg=>

Biblioteca de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil

<http://www.unifesp.br/dis/bibliotecas/revistas.htm>

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

http://www.revbiomedicas.unam.mx/_biblioteca/revistas.html

LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

<http://www.latindex.org/>

Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)

<http://portal.revistas.bvs.br>

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM

<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB)

<http://www.aib.it/aib/commiss/cnur/peb/peba.htm3>

Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza

http://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm

PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) UNAM

<http://periodica.unam.mx>

Google Académico

<http://scholar.google.com.mx/>

Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung, Berlin WZB

<http://www.wzb.eu/de/bibliothek/bestand-recherche/elektron-zeitschriften>

Biblioteca digital de la Universidad de Chile, República de Chile

<http://www.al-dia.cl>

Virtuelle Bibliothek Universität des Saarlandes, German

<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/search.phtml?bibid=SULB&colors=7&lang=de>

University of South Australia. Library Catalogue

<http://search.library.unisa.edu.au/az/a>

Biblioteca electrónica de la Universidad de Heidelberg, Alemania

<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/search.phtml?bibid=UBHE&colors=3&lang=de>

Journals for free

<http://www.journals4free.com/>

Biblioteca de la Universidad de Bielefeld, Alemania

[https://www.digibib.net/jumpto?](https://www.digibib.net/jumpto?D_SERVICE=TEMPLATE&D_SUBSERVICE=EZB_BROWSE&DP_COLORS=7&DP_BIBID=UBBIE&DP_PAGE=search&LOCATION=361)

[D_SERVICE=TEMPLATE&D_SUBSERVICE=EZB_BROWSE&DP_COLORS=7&DP_BIBID=UBBIE&DP_PAGE=search&LOCATION=361](https://www.digibib.net/jumpto?D_SERVICE=TEMPLATE&D_SUBSERVICE=EZB_BROWSE&DP_COLORS=7&DP_BIBID=UBBIE&DP_PAGE=search&LOCATION=361)

Department of Library Services, Christian Medical College - Vellore

<http://dodd.cmcvellore.ac.in/ftext.htm>

FMV, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

<http://www.fmv-uba.org.ar/biblioteca/Default.htm>

Mercyhurst University. Hammermill Library. Erie, Pennsylvania

<http://services.trueserials.com/CJDB/MERCYHURST/browse>

Memorial University of Newfoundland, Canada

http://www.library.mun.ca/copyright/index_new.php?showPN=Freely+Accessible+Science+Journals&ref=Acta+medica+grupo+angeles

University of Washington Libraries

<http://guides.lib.washington.edu/ejournals>

Yeungnam University College of Medicine Medical Library, Korea

http://medlib.yu.ac.kr/journal/subdb1.asp?table=totdb&Str=%B1%E2%C5%B8&Field=nbi_sub

Research Institute of Molecular Pathology (IMP)/Institute of Molecular Biotechnology (IMBA) Electronic Journals Library, Viena, Austria

http://cores.imp.ac.at/max-perutz-library/journals/details/?tx_ezbf_e_pi3%5Bjournal_id%5D=66998&cHash=20373592f1a268e794daa1e0f1a10679

