

SARS-CoV-2: la piel y sus anexos a un año del inicio de la pandemia

SARS-CoV-2: Skin and its Annexes One Year Into the Pandemic

Luis Enrique Cano Aguilar,¹ Genaro Briseño Gascón,¹ Carlos Augusto Barrera Ochoa,¹ Carolina Hernández Zepeda,¹ Ximena Milián Solís² y María Elisa Vega Memije³

¹ Residente del Servicio de Dermatología

² Residente de Medicina Interna

³ Departamento de Dermatopatología

Hospital General Dr. Manuel Gea González

RESUMEN

La pandemia por el nuevo betacoronavirus comenzó el 11 de marzo de 2020. Este virus es capaz de afectar al sistema respiratorio, digestivo, neurológico, hepático, cardíaco y cutáneo. En relación con la afección mucotegumentaria se han reportado múltiples casos clínicos en piel, uñas, mucosa oral y genital, así como en el pelo y la piel cabelluda en adultos y pacientes pediátricos. Se revisó la evidencia publicada de las manifestaciones en la piel y anexos relacionadas con la infección por SARS-CoV-2 en la base de datos PubMed. En esta revisión se plantean nuevos conceptos en comparación con publicaciones previas, como las múltiples hipótesis de afectación vasculocutánea, los hallazgos histopatológicos reportados, daño de anexos cutáneos, pruebas de diagnóstico, tratamiento y las secuelas cutáneas. El estudio de la piel ha sido un protagonista esencial durante la observación de las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2, por lo que conocer la literatura publicada alrededor del mundo es de vital importancia en nuestra práctica médica para identificar marcadores cutáneos potenciales de diagnóstico o que se presenten durante la evolución de la enfermedad.

El objetivo principal es revisar las publicaciones internacionales de las alteraciones de la piel y anexos relacionadas con la infección por SARS-CoV-2 a un año de su declaración como pandemia, con el fin de aumentar el umbral de sospecha de infección y poder referir al paciente de manera temprana para la atención médica profesional.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, SARS-CoV-2, dermatosis primarias, histopatología, anexos cutáneos.

ABSTRACT

The pandemic caused by the new beta-coronavirus began on March 11, 2020. This virus is capable of affecting the respiratory, digestive, neurological, liver, heart and skin systems. In relation to skin involvement, multiple clinical cases of altered skin, nails, oral and genital mucosa, as well as hair and scalp have been reported in adults and pediatric patients. The published evidence of the manifestations on the skin and adnexa related to the infection by SARS-CoV-2 in the PubMed database was reviewed up to February 24, 2021. In this review, new concepts are proposed compared to previous publications, such as the multiple hypotheses of vascular-cutaneous involvement, the reported histopathological findings, involvement of skin attachments, and diagnostic tests, treatment, and skin sequelae. The study of the skin has been an essential protagonist during the observation of the clinical manifestations of SARS-CoV-2, so knowing the literature published around the world is of vital importance in our medical practice to identify potential skin markers of diagnosis or that appear during the course of the disease.

The main objective is to review the international publications of skin alterations and adnexa related to SARS-CoV-2 infection one year after its declaration of pandemic, in order to increase the threshold of suspicion of infection and to be able to refer the patient of early professional healthcare

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, primary dermatoses, histopathology, skin adnexa.

CORRESPONDENCIA

Dr. Luis Enrique Cano Aguilar ■ luiscanoag@gmail.com ■ Teléfono: 55 4000 3000
Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México

Introducción

El coronavirus del síndrome agudo respiratorio grave 2, o SARS-CoV-2, forma parte de la familia Coronaviridae, grupo integrado por virus que presentan una apariencia de corona en la microscopía electrónica, debido a las proteínas *spike* de su envoltura, las cuales proveen de especificidad para la infección de la célula blanco.¹ Este virus fue identificado en China en pacientes con neumonía atípica desde diciembre de 2019. La enfermedad causada por SARS-CoV-2 es llamada COVID-19 y continúa declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el 11 de marzo de 2020. Es el reto epidemiológico más importante de las últimas décadas.² A un año de este suceso, en todo el mundo se han reportado 112 millones de casos nuevos, 2.48 millones de fallecimientos y 63.2 millones de personas recuperadas de COVID-19, sin especificar secuelas a corto y largo plazo.³ En México, se han registrado 2.05 millones de casos nuevos, reportando 231 mil fallecimientos y 1.96 millones de personas recuperadas de dicha enfermedad hasta junio de 2021.³ Las manifestaciones clínicas del COVID-19 continúan siendo un tema de estudio en múltiples disciplinas médicas, y la dermatología es una de las especialidades con más publicaciones científicas hasta la actualidad. En este sentido, la enfermedad por COVID-19 se ha relacionado con distintas dermatosis, onicopatías, enfermedades tricológicas y estomatosis, por temporalidad de aparición, remisión y la serología o estudios de extensión para SARS-CoV-2.

El objetivo del presente artículo es resumir las publicaciones internacionales acerca de alteraciones de la piel y anexos, la presentación de lesiones bucales relacionadas con la infección por SARS-CoV-2 durante el último año, así como su asociación con la infección sintomática o asintomática y el pronóstico de los pacientes afectados.

Material y método

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed de publicaciones internacionales del 1 de mayo de 2020 a junio de 2021, utilizando los siguientes términos MeSH: COVID-19 *dermatology*, coronavirus *dermatology*, coronavirus *testing*, SARS-CoV-2 *treatment*, SARS-CoV-2 *sequelae* y SARS-CoV-2 *dermatology*, SARS-CoV-2 *Nails*, SARS-CoV-2 *Mouth*; manera "SARS-CoV-2" AND "Alopecia", "COVID-19" AND "Alopecia", "COVID-19" AND "Telogen Effluvium", "SARS-CoV-2" AND "Telogen Effluvium", "COVID-19" AND "Anagen Effluvium", "SARS-CoV-2" AND "Anagen Effluvium", "COVID-19" AND "Androgenetic Alopecia" y "SARS-CoV-2" AND "Androgenetic Alopecia". Se seleccionaron estudios en los idiomas inglés y español publicados en revistas indexadas.

Resultados

Se encontraron 29 artículos de revisión de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, seis artículos sobre la fisiopatología de las alteraciones dermatológicas, 18 artículos sobre los hallazgos histopatológicos relacionados con SARS-CoV-2, así como 21 reportes de caso de dermatosis poco mencionadas que fueron relacionadas a COVID-19 por temporalidad de aparición y resolución al término de las alteraciones en otros órganos, que frecuentemente son afectados por SARS-CoV-2. Como alteraciones de anexos cutáneos, se encontraron cuatro reportes de caso de alteraciones ungueales, 23 casos de alteraciones tricológicas y 20 casos de alteraciones de mucosa oral y/o genital.

Discusión y revisión de la literatura

Actualmente se reconoce que el SARS-CoV-2 presenta tropismo por diversos tejidos, como el respiratorio, gastrointestinal, neurológico y cutáneo, entre otros, por lo que sus manifestaciones clínicas son variadas en presentación y en gravedad. Existe una prevalencia de signos cutáneos en COVID-19 que varía desde 0.2 hasta 20.4% de los pacientes estudiados, presentándose en distintos estadios de la enfermedad y relacionados con diversos pronósticos.^{4,5}

Fisiopatología de las alteraciones cutáneas

La fisiopatología de las dermatosis asociadas a la infección por SARS-CoV-2 es un tema controvertido. Existen múltiples teorías que tratan de explicar la diseminación del virus al sistema vasculocutáneo. Gianoti y colaboradores⁶ refieren que la introducción del virus en el cuerpo humano y su unión a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) plantea una activación y movilización de células inflamatorias hacia el sistema linfático-cutáneo.⁷ En los ganglios linfáticos se activan linfocitos T CD4+ que producen IL-1, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa. Estas citocinas promueven el reclutamiento de eosinófilos, linfocitos T CD8, células plasmáticas y linfocitos *natural killer*. Esta cascada de inflamación conlleva a la aparición de arteritis trombofílica linfocítica y destrucción de queratinocitos. Estos hallazgos se han observado en algunos estudios histopatológicos de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Xue y colaboradores⁷ mencionan que la expresión y la distribución de la ECA 2 podrían reflejar las rutas de infección del SARS-CoV-2 y, por lo tanto, podrían explicar las manifestaciones clínicas cutáneas y no cutáneas presentadas. Los autores demuestran la presencia de esta enzima en queratinocitos basales diferenciados, fibroblastos, células endoteliales, folículos pilosos y melanocitos de pacientes con COVID-19 y plantean que podría ser una ruta de transmisión. De la misma manera,

proponen al queratinocito como una célula blanco para la infección viral durante la viremia sistémica inicial. Besis⁸ refiere que la pseudoperniosis, en específico, es consecuencia de la respuesta incrementada de interferón tipo 1 en los pacientes con COVID-19 al inicio de la infección. Esta respuesta produce un intenso infiltrado plasmocitoide y lesiones vasculares características en esta dermatosis. Otra teoría de la aparición de dermatosis en el contexto de COVID-19 es una interacción entre la respuesta celular y humoral. Garg y colaboradores⁹ encontraron que las dermatosis que se presentan de manera temprana en la infección son resultado de la respuesta inicial mediada por células, mientras que el exantema varioliforme, que aparece durante la evolución de la enfermedad, se atribuye a la viremia secundaria o al efecto citopático de la misma. Por otro lado, los mismos autores refieren que el livedo reticularis y la pseudoperniosis son resultado de la oclusión de vasos de pequeño y mediano calibre debido a los complejos inmunes antígeno anticuerpo formados, lo que acelera la producción de microtrombos durante la viremia⁹ (tabla 1).

Alteraciones cutáneas

Actualmente se reconoce que las alteraciones cutáneas no predicen la evolución ni el pronóstico de la enfermedad COVID-19, a excepción de la pseudoperniosis y el livedo reticularis. Antes de este coronavirus, los exantemas no se habían relacionado con este grupo viral.^{10,11} Los pa-

cientes con dermatosis provocadas por la infección por SARS-CoV-2 tienen mayor probabilidad de presentar un PCR nasofaríngeo positivo, ya sea su única manifestación clínica o que forme parte de un complejo sintomático mayor.¹² De la misma manera, 17% de los pacientes con PCR positivo para SARS-CoV-2 muestran alguna alteración cutánea sincrónica.¹² Galván Casas y colaboradores¹³ categorizaron en cinco patrones las dermatosis asociadas a COVID-19. Dichos hallazgos, correlacionados con el conocimiento investigado en el último año se resumen en la tabla 2.

Alteraciones en anexos cutáneos

Uñas

Hasta ahora se han registrado cuatro casos clínicos de alteraciones ungueales asociadas por temporalidad a la infección por SARS-CoV-2. Fernández-Nieto y colaboradores¹⁴ reportaron un caso de leuconiquia transversa, o líneas de Mee's, que apareció cuando el paciente estaba hospitalizado por COVID-19. Las líneas de Mee's son un tipo de leuconiquia verdadera producida por una queratinización anormal de la lámina ungueal debido a una alteración transitoria de la matriz.¹⁴ Esta alteración se asocia a condiciones sistémicas, enfermedades infecciosas y agentes quimioterapéuticos.¹⁴

Ide y colaboradores¹⁵ informaron el caso de un paciente japonés que, un mes después de la infección por SARS-CoV-2,

Tabla 1. Teorías de la fisiopatología de las alteraciones cutáneas asociadas a COVID-19.⁷⁻⁹ Interleucina (IL), interferón (INF), natural killer (NK), factor de necrosis tumoral (FNT)

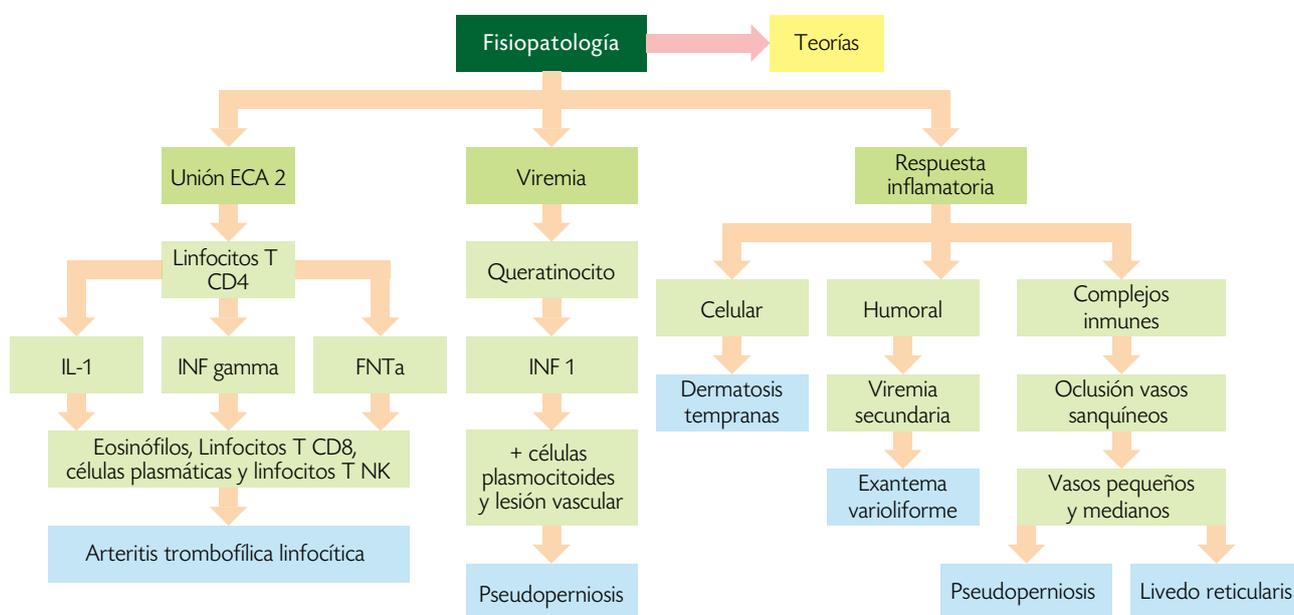


Tabla 2. Clasificación de las dermatosis relacionadas a COVID-19

CLASIFICACIÓN	EDAD MEDIA	DURACIÓN PROMEDIO	TOPOGRAFÍA	FISIOPATOLOGÍA	HISTOPATOLOGÍA	ESPECIFICIDAD
Exantema maculopapular ^{6,13,44,61}	55 años	8.6 días	Tronco	Diseminación sistema cutáneo vascular	Queratinocitos disquetaróticos, células multinucleadas balonzantes y queratinocitos necróticos con satelitosis linfocítica, y un infiltrado perivascular linfocítico rico en eosinófilos, localizado alrededor de las células endoteliales edematosas	Escasa
Pseudoperniosis ^{10,42,62-72}	14 años	No especificada	Dedos de manos y pies	Daño vascular endotelial con isquemia secundaria	Edema de dermis papilar, infiltrado linfocítico perivascular y periglandular superficial y profundo, vasculitis linfocítica, queratinocitos necróticos y daño vacuolar en capa basal	Alta
Urticaria diseminada ^{13, 73-75}	No especificada	No especificada	Tronco	No especificada	No especificada	Escasa
Exantema varioliforme ^{13,76,77}	45 años	10.5 días	Diseminada	No especificada	No especificada	Baja
Livedo reticularis ^{13,32,78-83}	63.1 años	24 horas	Miembros inferiores	Reducción del aporte sanguíneo al sistema tegumentario por trombosis, embolismo o vasoespasmo	Infiltrado linfocítico perivascular con leucocitoclasia en dermis papilar y vasculopatía trombótica en dermis profunda	Alta

desarrolló leuconiquia y líneas de Beau. Dichos autores relacionan esta onicopatía con la respuesta inflamatoria grave de la infección.¹⁵

Otro hallazgo reportado en la literatura es el signo de media luna roja ungueal observada por el equipo de Neri¹⁶ en una paciente que, luego de dos semanas de comenzar el cuadro clínico y diagnóstico de COVID-19, desarrolló una banda roja en media luna distal al margen de la lúnula de todas las uñas, referida asintomática. Estos autores sugieren que la lesión microvascular secundaria al proceso inmune y al estado procoagulante de la infección por SARS-CoV-2 podría explicar la etiología del signo.

Por último, Senturk y colaboradores¹⁷ expusieron el caso de la aparición de onicomadesis en las 20 uñas de una paciente tres meses después del internamiento por COVID-19. La onicomadesis se caracteriza porque presenta la separación del plato ungueal de la matriz, pero manteniendo su adherencia al lecho ungueal. Al igual que la leuconiquia, la onicomadesis está asociada a enfermedades sistémicas críticas, condiciones autoinmunes y medicamentos.

Las cuatro investigaciones mencionadas concluyen que el daño al aparato ungueal está infradiagnosticado y poco reportado hasta ahora; sugieren que podría ser de ayuda para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2, incluso en enfermos asintomáticos.¹⁴⁻¹⁷

Pelo

A la fecha no se ha reconocido un patrón único de alopecia en pacientes con manifestaciones agudas, tardías o secuelas crónicas derivadas de la infección por SARS-CoV-2. Los pocos estudios que relacionan las patologías de pelo y piel cabelluda a esta infección vírica se enfocan en enfermedades ya existentes o que se exacerbaban, por ejemplo, la presencia de alopecia androgenética, efluvio telógeno, alopecia areata y efluvio anágeno.¹⁸⁻²¹

Por su parte, la alopecia androgenética se ha considerado como factor pronóstico en la gravedad clínica de esta enfermedad, ya que se encuentra relacionada con los diferentes polimorfismos de los receptores de andrógenos y con la enzima convertidora de angiotensina 2, así como

con las posibles terapias adyuvantes durante la hospitalización. Se ha reportado que los pacientes con este patrón de alopecia, sean hombres o mujeres, están predispuestos a formas más graves de COVID-19.¹⁸⁻²¹

Sin embargo, el patrón de pérdida de pelo más estudiado durante la pandemia por SARS-CoV-2 es el efluvio telógeno, una patología asociada a infecciones agudas y crónicas graves, deficiencia de nutrientes y parámetros séricos. En el curso de esta pandemia no sólo se registraron pacientes con efluvio telógeno de nueva aparición, también los pacientes con efluvio crónico presentaron una exacerbación importante.²² La pérdida de pelo significativa entre el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 con prueba serológica o PCR y el episodio agudo de caída de pelo fue de 60 días en promedio. Se relacionó en mayor medida con pacientes que presentaron fiebre durante el cuadro infeccioso.²³ Otros factores de riesgo asociados a la caída de pelo son el pertenecer a una raza no caucásica o latinos y padecer alguna enfermedad autoinmune.²⁴ La alopecia se puede presentar en pacientes que tengan otros factores de riesgo para efluvio telógeno, pensando que la relación con SARS-CoV-2 no se encuentran totalmente establecida en la actualidad. Sin embargo, existe la teoría de que la cascada de citocinas proinflamatorias resultado de la infección produce una alteración en el privilegio inmunológico del folículo piloso que produce la pérdida aguda del mismo. Esta cascada inflamatoria se podría presentar en todo paciente con COVID-19, tanto sintomático como no sintomático, ya que incluso se ha reportado que uno de cada diez pacientes asintomáticos presentó pérdida activa de pelo.²⁵⁻²⁷

La información encontrada en relación con la alopecia areata corresponde, en su mayoría, a reportes de caso de personas jóvenes sin comorbilidades, donde la alopecia se presenta de forma localizada o placa única, dos a seis semanas luego de la infección por dicho virus, y algunos estudios sólo mencionan el aumento de prevalencia de esta enfermedad en comparación con otros años, pero no describen la localización o si se encuentra asociada a la infección por SARS-CoV-2.²⁸⁻³⁰

Mucosa oral

La mucosa oral se debe explorar en todo paciente con esta infección, siempre y cuando se presenten las condiciones de protección necesarias para quien hace la exploración.³¹ Hasta ahora se han reportado 20 casos clínicos con infección de SARS-CoV-2 y alteraciones de la mucosa oral, así como un estudio transversal en 666 pacientes, de los cuales 78 presentaron alteraciones orales, descritos por Nuño y colaboradores.³³ Los hallazgos de este estudio se resumen en la tabla 3.³³

Tabla 3. Alteraciones en la mucosa oral reportadas por Nuño y colaboradores³³

ESTOMATOSIS	PORCENTAJE
Papilitis lingual transitoria	11.5
Glositis con indentación lateral	6.6
Estomatitis aftosa	6.9
Síndrome de lengua dolorosa	5.3
Glositis con depapilación en parche	3.9
Mucositis	3.9

Aghazadeh y colaboradores³⁴ reportaron el caso de una paciente pediátrica de nueve años con aparición de vesículas y erosiones orales en los labios, la lengua y la mucosa bucal, así como pseudoperniosis acral como signos de presentación de COVID-19. Esta estomatosis apareció antes del inicio de la sintomatología respiratoria y de la confirmación diagnóstica por PCR nasofaríngeo.

Por su parte, el equipo de Carreras-Presas³¹ informó una serie de tres casos con desarrollo de lesiones vesículo-ampollosas durante el curso de la enfermedad en pacientes adultos.

Soares y colaboradores³⁵ publicaron el caso de un hombre brasileño de 42 años que presentó una úlcera dolorosa en la línea media del paladar duro, con PCR positivo para COVID-19.³⁵

Binois y sus colegas³⁶ reportaron el caso de un paciente de 57 años quien, cinco días posteriores al inicio de sintomatología gripal, comenzó con gingivostomatitis con úlceras orales, genitales, fiebre, ageusia y anosmia. Mediante clínica, se diagnosticó COVID-19 por PCR nasofaríngeo y eritema multiforme mayor. Estos autores concluyeron que la implicación de mucosas se debió a una respuesta inmune deteriorada contra los tejidos propios del paciente.

En Madrid, Domínguez-Santás y colaboradores³⁷ expusieron una serie de cuatro casos con aftas menores de 1 cm cubiertas de fibrina blanca y eritema periférico durante la evolución de la infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR nasofaríngeo.

Por otro lado, el equipo de Soares³⁸ reportó el primer caso de lesiones orales con proteínas spike de SARS-CoV-2 mediante inmunohistoquímica, y trombos microvasculares por histopatología.

Asimismo se han informado otras alteraciones: aparición de petequias y congestión en adultos (n = 1), así como mucositis de mucosa oral (n = 7) y labio bermellón (n = 5), y papilitis en lengua (n = 3) de pacientes pediátricos con síndrome multisistémico inflamatorio.^{39,40}

La mayoría de los pacientes con alteraciones en la mucosa oral también presentan alteraciones cutáneas relacionadas con la infección por SARS-CoV-2.³

Pruebas de laboratorio diagnósticas de COVID-19

En relación con el daño cutáneo, en un estudio realizado por Freeman y colaboradores⁴¹ se revisó a 163 pacientes con manifestaciones tegumentarias relacionando el resultado de PCR nasofaríngeo o el estudio de anticuerpos. Como media, los pacientes presentaron un PCR positivo a los seis días, con resultado negativo de éste a los 14 días. En el caso de los anticuerpos, los pacientes con dermatosis relacionadas con COVID-19 dieron positivo a los 30 días del inicio de los síntomas cutáneos.

Diagnóstico de COVID-19 e histopatología en tejidos cutáneos

Actualmente ya existen técnicas de laboratorio capaces de demostrar la infección de SARS-CoV-2 en el tejido cutáneo. En el estudio del equipo de Colmenero⁴² se demostró la existencia del coronavirus en células endoteliales mediante inmunohistoquímica en siete pacientes con hisopado nasofaríngeo negativo. Jamiolkowski y colaboradores⁴³ reportaron el caso de un paciente con clínica respiratoria de COVID-19, diagnóstico por PCR y serológico negativo, sin embargo, el PCR en biopsia de lesión cutánea relacionada con COVID resultó positiva.

Los cambios histopatológicos de las manifestaciones cutáneas por COVID-19 tienden a ser leves e inespecíficos. De forma característica se observa una dermatitis de interfaz vacuolar leve asociada a espongirosis con presencia de un infiltrado perivascular por linfocitos. Estos hallazgos se pueden observar de igual manera en otros exantemas virales y en farmacodermias.⁴⁴ En su investigación, Li y colaboradores⁴⁵ revisaron 39 estudios histopatológicos cutáneos de pacientes infectados con SARS-CoV-2, donde 20 de ellos (51%) presentaron: 1) pseudoperniosis, en la que observaron una vesícula intraepidérmica, degeneración vacuolar de las células de la capa basal, queratinocitos necróticos, edema de dermis superficial con un infiltrado perivascular superficial y profundo, con un intenso patrón periglandular ecrino y vasos dilatados; la inmunohistoquímica resultó negativa. 2) Las lesiones livedoides y necróticas se presentaron en pacientes graves y ancianos, donde se observó una dermis necrótica, vasos dilatados en la dermis superficial ocluidos por un material hialino trombótico. En la dermis reticular se describió necrosis fibrinoide, endotelitis y leucocitoclasia perivascular. En las lesiones similares a livedo reticularis se observó acumulación de microtrombos. 3) En lesiones eritematosas

se encontraron queratinocitos disqueratósicos basales, espongirosis, células de Langerhans en nidos, dermatitis de interfaz vacuolar con infiltrado perivascular compuesto por neutrófilos e histiocitos y algunos eosinófilos, con satelitis linfocítica mínima. En la dermis papilar y reticular se observaron microtrombos y extravasación de eritrocitos en vasos dilatados. 4) Lesiones urticariformes con dermatitis vacuolar con queratinocitos necróticos ocasionales, infiltración perivascular de linfocitos, así como eosinófilos y edema dérmico.

Secuelas

Las secuelas de la enfermedad por SARS-CoV-2 son variadas y dependen directamente de la presentación clínica del COVID-19, así como la gravedad de las mismas y la necesidad de hospitalización.⁴⁶ Hasta el 50% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 requerirán alguna especie de cuidado posterior para disminuir la morbilidad asociada.⁴⁶

Actualmente las secuelas de la enfermedad se dividen en dos: 1) una fase intermedia y 2) una fase crónica. La primera se define como el tiempo comprendido entre los tres y seis meses luego de la infección, mientras que la fase crónica es posterior a los seis meses.⁴⁶

En el sistema respiratorio, las pruebas de función pulmonar a las seis semanas del alta hospitalaria muestran un patrón restrictivo de leve a moderado asociado con debilidad muscular respiratoria hasta en 60% de los pacientes, y en el seguimiento a un año, se han reportado alteraciones de la función pulmonar hasta en un tercio de los pacientes, así como disminución en la tolerancia al ejercicio.⁴⁶

En el sistema cardiaco, las complicaciones reportadas son arritmia y lesión miocárdica importante, asociada al virus y al tratamiento médico y hospitalario.⁴⁶

Relacionado con la piel, Temiz y colaboradores⁴⁷ informan un aumento en la incidencia de herpes zóster, pitiriasis rosada, urticaria, efluvio telógeno, alopecia areata y herpes labial posterior a la recuperación por COVID-19 con PCR positivo, con una fuerte relación temporal.

El sistema musculoesquelético es uno de los más afectados en pacientes con estancia intrahospitalaria prolongada o necesidad de terapia intensiva, por la inmovilidad asociada. Se observa polineuropatía, miopatía y neuromiopatía, así como atrofia muscular, osteonecrosis y pérdida de masa muscular importante. Se estima que cada paciente que ingresa a hospitalización por COVID-19 pierde entre 9 a 18% de peso durante su estancia en terapia intensiva.⁴⁶

Vacunación

El desarrollo de vacunas efectivas contra el SARS-CoV-2 ha sido un gran reto a nivel científico ya que, en una carrera contra el tiempo, distintos laboratorios comenzaron a realizar análisis de resultados y de forma acelerada ensayos clínicos fases I, II y III, incluso algunos de ellos de forma paralela, todo esto con el objetivo de iniciar con la producción y pronta inmunización de la población.⁴⁸ A pesar de que las vacunas pasaron por los protocolos pertinentes, se han observado efectos secundarios posteriores a su aplicación que no se encontraban lo suficientemente descritos y clasificados en el periodo preclínico.⁴⁸

La inoculación de la vacuna provoca un estímulo inmune, el cual puede causar una manifestación cutánea de la respuesta inflamatoria desencadenada por los macrófagos y mastocitos por medio de citocinas.⁴⁹ Esta alteración se puede presentar como una reacción local en el punto de inyección (dolor, calor, enrojecimiento, hinchazón, induración) y/o con la presencia de síntomas sistémicos (fiebre, mialgia, dolor de cabeza).⁴⁹ Generalmente las reacciones cutáneas descritas tras la vacunación para SARS-CoV-2 han sido leves y muy similares a las reportadas en los estudios clínicos, con una resolución frecuentemente autolimitada y favorable.⁵⁰

El brazo-COVID (COVID-arm) es una reacción en la que aparecen placas eritematosas y edematosas de tamaño variable alrededor del sitio de la vacuna, se ha reportado alrededor de los siete a 10 días después de la primera dosis de Moderna[®].⁴⁹ Los estudios histopatológicos sugieren que se trata de una reacción de hipersensibilidad retardada porque presenta un patrón de infiltrado perivascular con predominio de linfocitos T CD4 y eosinófilos.⁵⁰ La mayoría de estos casos se han resuelto de forma espontánea. Sin embargo, se ha descrito el uso de esteroides tópicos y antihistamínicos orales para el control sintomático.⁵¹

La aparición de una erupción ecematiforme difusa se ha relacionado con la aplicación de la vacuna de Pfizer. Esta dermatosis presenta máculas y placas eritematoescamosas pruriginosas a los ocho días de haber recibido la primera dosis de dicha vacuna y nuevamente a los cuatro días de la segunda dosis.⁵² Uno de los pacientes reportados presentó las lesiones en el tronco y las cuatro extremidades, abarcando aproximadamente 20% de la superficie corporal. Este tipo de lesiones pueden ocurrir horas después de la vacunación y evolucionan de forma favorable.^{52,53}

Se han descrito reacciones inflamatorias en las áreas con rellenos dérmicos de ácido hialurónico tras la vacunación, con la aparición de eritema, edema y nódulos dolorosos en las zonas que anteriormente fueron inyectados rellenos dérmicos.⁴⁹ Se cree que el mecanismo fisiológico

es la unión y el bloqueo de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) con la proteína spike del virus SARS-CoV-2, lo que favorece una cascada TH1 proinflamatoria, que promueve una reacción mediada por células T CD8+ a granulomas incipientes, que se formaron previamente alrededor de partículas residuales del ácido hialurónico.^{54,55} Por esta razón el tratamiento de elección es con lisinopril, un inhibidor de la hormona convertidora de angiotensina que aumenta la excreción de sodio y disminución del edema.⁵⁴

La reactivación del virus de varicela zóster puede ocurrir de forma espontánea o desencadenado por respuesta a trauma, estrés, fiebre o estados de inmunosupresión.⁵⁶ En el caso de los reportes de esta reactivación por vacunación, se cree que es provocada por defectos en la regulación del sistema inmune relacionado las células CD8+ específicas de VZV que no son capaces de controlar la replicación del virus. Esto se ha relacionado en pacientes con mayor edad debido a la inmunosenescencia adaptativa.^{57,58} La vacuna SARS-CoV-2 de Moderna provocó una fuerte respuesta de citocinas CD4 que involucraba células T auxiliares tipo 1 entre participantes mayores de 55 años.¹⁴ Esta reacción se ha observado dentro de los primeros cinco a 20 días después de la vacuna, en especial luego de la primera dosis, con buena respuesta al valanciclovir.^{57,58}

Por último, la trombosis y trombocitopenia inducida por vacuna es una entidad potencialmente mortal descrita en personas que recibieron las vacunas AstraZeneca, Johnson & Johnson, así como Moderna.⁵⁹ En este síndrome se presentan anticuerpos tipo IgG al factor de plaquetas 4 en la superficie plaquetaria, produciendo una activación trombótica importante. El tratamiento se basa en inmunoglobulina intravenosa y anticoagulantes sin heparina.⁶⁰

Conclusiones

El COVID-19 continúa siendo un tema de relevancia mundial a un año de declarada la pandemia. Actualmente se conoce que afecta el sistema mucotegumentario en la piel, las uñas, la piel cabelluda, el pelo, la mucosa oral, genital, tanto en la infección activa como posterior a la resolución de ésta.

El SARS-CoV-2 es un virus de RNA con receptor en los queratinocitos basales y diferenciados que podría explicar la aparición sincrónica de dermatosis diseminadas que se relacionan con el pronóstico y estado protrombótico del paciente.

Se plantea agrupar las alteraciones cutáneas en cinco grupos: exantema maculopapular, pseudoperniosis, urticaria, exantema varioliforme y livedo o necrosis.

El exantema varioliforme y la pseudoperniosis son dos dermatosis relacionadas a SARS-CoV-2 que podrían ser específicas de la enfermedad. Los autores sugieren el estudio dirigido para descartar o confirmar el diagnóstico de SARS-CoV-2.

Los hallazgos histopatológicos reportados hasta junio de 2021 son poco específicos, inconclusos y difíciles de diferenciar de otras infecciones virales y farmacodermia.

La vacunación es un medio biológico eficaz para prevenir la infección grave por SARS-CoV-2. Como otras vacunas, éstas se han relacionado con diversas manifestaciones cutáneas menores que no comprometen la vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaur I, Sharma A, Jakhar D, Das A, Aradhya SS, Sharma R, Jindal V y Mhatre M, Coronavirus disease (COVID-19): an updated review based on current knowledge and existing literature for dermatologists, *Dermatol Ther* 2020; 33(4):e13677.
- <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
- Novel coronavirus (COVID-19) cases, provided by COVID-19 data repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Disponible en: systems.jhu.edu/research/public-health/ncov.
- García-Legaz Martínez M, Martínez-Doménech Á, Magdaleno-Tapia J, Valenzuela-Oñate C, Partarrieu-Mejías F, Lorca-Spröhnle J et al, Acute acral cutaneous manifestations during the COVID-19 pandemic: a single-centre experience, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(11):e692-4.
- Guan W, Ni Z, Hu Y et al, Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China, *Emerg Med* 2020; 58(4):711-2.
- Gianotti R, Zerbi P y Dodiuk-Gad RP, Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy, *J Dermatol Sci* 2020; 98(2):141-3.
- Xue X, Mi Z, Wang Z, Pang Z, Liu H y Zhang F, High expression of ACE2 on keratinocytes reveals skin as a potential target for SARS-CoV-2, *J Invest Dermatol* 2021; 141(1):206-9.e1.
- Bessis D, Impaired type I interferon response in SARS-CoV-2 infection: looking through the cutaneous window, *Br J Dermatol* 2021; 184(1):11-2.
- Garg S, Garg M, Prabhakar N, Malhotra P y Agarwal R, Unraveling the mystery of COVID-19 cytokine storm: from skin to organ systems, *Dermatol Ther* 2020; 33(6):e13859.
- Rubin A, Alamgir M, Rubin J y Rao BK, Chilblain-like lesions with prominent bullae in a patient with COVID-19, *BMJ Case Rep* 2020; 13(11):e237917.
- Macedo-Pérez M, Barragán-Estudillo ZF, Castillo-Montufar E, Choi SJ, Fernández-Rueda P et al, Dermatological findings in COVID-19 patients: Mexican experience, *Int J Dermatol* 2020; 59(7):872-3.
- Visconti A, Bataille V, Rossi N, Kluk J, Murphy R, Puig S, Nambi R, Bowyer RC, Murray B, Bournot A, Wolf J, Ourselin S, Steves CJ, Spector TD y Falchi M, Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection, *Br J Dermatol* 2021; 184(5):880-7.
- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A et al, Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases, *Br J Dermatol* 2020; 183(1):71-7.
- Fernández-Nieto D, Jiménez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Díaz-Guimaräens B, Domínguez-Santás M et al, Transverse leukonychia (Mee' lines) nail alterations in a COVID-19 patient, *Dermatol Ther* 2020; 33(6):e13863.
- Ide S, Morioka S, Inada M y Ohmagari N, Beau's lines and leukonychia in a COVID-19 patient, *Intern Med* 2020; 59(24):3259.
- Neri I, Guglielmo A, Virdi A, Gaspari V, Starace M y Piraccini BM, The red half-moon nail sign: a novel manifestation of coronavirus infection, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(11):e663-5.
- Senturk N y Ozdemir H, Onychomadesis following COVID-19 infection: is there a relationship?, *Dermatol Ther* 2020; 33(6):e14309.
- Goren A, Vaño-Galván S, Wambier CG, McCoy J, Gómez-Zubiaur A, Moreno-Arrones OM et al, A preliminary observation: male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain: a potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity, *J Cosmet Dermatol* 2020; 19(7):1545-7.
- McCoy J, Wambier CG, Vaño-Galván S, Shapiro J, Sinclair R, Ramos PM et al, Racial variations in COVID-19 deaths may be due to androgen receptor genetic variants associated with prostate cancer and androgenetic alopecia. Are anti-androgens a potential treatment for COVID-19?, *J Cosmet Dermatol* 2020; 19(7):1542-3.
- Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, Gómez-Zubiaur A, Herrera S, Hermosa-Gelbard Á et al, Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: the "Gabrin sign", *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(2):680-2.
- Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, Pai S, Dhurat R y Goren A, Androgenetic alopecia in COVID-19: compared to age-matched epidemiologic studies and hospital outcomes with or without the Gabrin sign, *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(6):453-4.
- Rizzetto G, Diotallevi F, Campanati A, Radi G, Bianchelli T, Molinelli E et al, Telogen effluvium related to post severe SARS-CoV infection: clinical aspects and our management experience, *Dermatol Ther* 2021; 34(1):1-16.
- Moreno-Arrones OM, Lobato-Berezo A, Gómez-Zubiaur A, Arias-Santiago S, Saceda-Corralo D, Bernárdez-Guerra C et al, SARS-CoV induced telogen effluvium: a multicentric study, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 35(3):181-3.
- Cline A, Kazemi A, Moy J, Safai B y Marmon S, A surge in the incidence of telogen effluvium in minority predominant communities heavily impacted by COVID-19, *J Am Acad Dermatol* 2021; 84(3):773-5.
- Domínguez-Santás M, Haya-Martínez L, Fernández-Nieto D, Jiménez-Cauhe J, Suárez-Valle A y Díaz-Guimaräens B, Acute telogen effluvium associated with SARS-CoV-2 infection, *Aust J Gen Pract* 2020; 49(1):1-2.
- Rivetti N y Barruscotti S, Management of telogen effluvium during the COVID-19 emergency: psychological implications, *Dermatol Ther* 2020; 33(4):1-5.
- Mieczkowska K, Deutsch A, Borok J, Guzmán AK, Fruchter R, Patel P et al, Telogen effluvium: a sequela of COVID-19, *Int J Dermatol* 2021; 60(1):122-4.
- Olds H, Liu J, Luk K, Lim HW, Ozog D y Rambhatla PV, Telogen effluvium associated with COVID-19 infection, *Dermatol Ther* 2021; 6:1-4.
- Trüeb RM, Dutra Rezende H y Gavazzoni Dias MFR, What can the hair tell us about COVID-19?, *Exp Dermatol* 2021; 30(2):288-90.
- Kutlu Ö, Aktaş H, İmren IG y Metin A, Short-term stress-related increasing cases of alopecia areata during the COVID-19 pandemic, *J Dermatolog Treat* 2020; 19:1.
- Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E y Somacarrera Pérez ML, Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-cov-2 infection, *Oral Dis* 2020. DOI:10.1111/odi.13382.
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D et al, Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases, *Transl Res* 2020; 220:1-13.
- Nuño-González A, Martín-Carrillo P, Magaletsky K, Martín Ríos MD, Herranz Mañas C, Artigas Almazán J et al, Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings, *Br J Dermatol* 2021; 184(1):184-5.

34. Aghazadeh N, Homayouni M y Sartori-Valinotti JC, Oral vesicles and acral erythema: report of a cutaneous manifestation of COVID-19, *Int J Dermatol* 2020; 59(9):1153-4.
35. Soares CD, Carvalho RA, Carvalho KA, Carvalho MG y Almeida OP, Letter to Editor: Oral lesions in a patient with COVID-19, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020; 25(4):e563-4.
36. Binoi R, Colin M, Rzepecki V, Prazuck T, Esteve E y Hocqueloux L, A case of erythema multiforme major with multiple mucosal involvements in COVID-19 infection, *Int J Dermatol* 2021; 60(1):117-8.
37. Domínguez-Santás M, Diaz-Guimaräens B, Fernández-Nieto D, Jiménez-Cauhe J, Ortega-Quijano D y Suárez-Valle A, Minor aphthae associated with SARS-CoV-2 infection, *Int J Dermatol* 2020; 59(8): 1022-3.
38. Soares CD, Mosqueda-Taylor A, De Carvalho MGF y De Almeida OP, Oral vesiculobullous lesions as an early sign of COVID-19: immunohistochemical detection of SARS-CoV-2 spike protein, *Br J Dermatol* 2021; 184(1):e6.
39. Rekhman S, Tannenbaum R, Strunk A, Birabakaran M, Wright S y Garg A, Mucocutaneous disease and related clinical characteristics in hospitalized children and adolescents with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children, *J Am Acad Dermatol* 2021; 84(2):408-14.
40. Chaux-Bodard AG, Deneuve S y Desoutter A, Oral manifestation of COVID-19 as an inaugural symptom?, *J Oral Med Oral Surg* 2020; 26:18.
41. Freeman EE, McMahon DE, Hruza GJ, Lipoff JB, French LE, Fox LP y Fassett MS, Timing of PCR and antibody testing in patients with COVID-19 associated dermatologic manifestations, *J Am Acad Dermatol* 2021; 84(2):505-7.
42. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A *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):729-37.
43. Jamiolkowski D, Mühleisen B, Müller S, Navarini AA, Tzankov A y Roeder E, SARS-CoV-2 PCR testing of skin for COVID-19 diagnostics: a case report, *The Lancet* 2020; 396(10251):598-9.
44. Fattori A, Cribrier B, Chenard MP, Mitcov M, Mayeur S y Weingartner N, Cutaneous manifestations in patients with coronavirus disease 2019: clinical and histological findings, *Hum Pathol* 2021; 107:39-45.
45. Li H, Zhao Y, Zhou L y Hu J, Cutaneous, skin histopathological manifestations and relationship to COVID-19 infection patients, *Dermatol Ther* 2020; 33(6):e14157.
46. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S *et al*, The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation, *Br J Sports Med* 2020; 54(16):949-59.
47. Temiz SA y Kutlu Ö, The development of dermatologic diseases in patients recovered from COVID-19, *Dermatol Ther* 2021; 23:e14791.
48. Krammer F, SARS-CoV-2 vaccines in development, *Nature* 2020; 586:516-27.
49. Galván-Casas C, Català A y Muñoz-Santos C, SARS-CoV-2 vaccines and the skin, *Actas Dermosifiliogr* 2021. DOI: 10.1016/j.ad.2021.05.011.
50. Rumbo-Prieto JM, Reacciones cutáneas asociadas a la vacuna COVID, ¿qué sabemos?, *Enferm Dermatol* 2021; 15(42):6-7.
51. Kempf W, Kettelhack N, Kind F, Courvoisier S, Galambos J y Pfaltz K, "COVID-arm": histological features of a delayed-type hypersensitivity reaction to Moderna mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021. DOI: 10.1111/jdv.17506.
52. Wei N, Fishman M, Wattenberg D, Gordon M y Lebwohl M, "COVID-arm": a reaction to the Moderna vaccine, *JAAD Case Rep* 2021; 10:92-5. DOI: 10.1016/j.jidcr.2021.02.014.
53. Bekkali N, Allard T, Lengellé C y Estève E, Éruption eczématiforme après le vaccin par Pfizer-BioNTech COVID-19, *Thérapie* 2021; 76(4):364-5.
54. Aljotas-Reig J, Fernández-Figueras MT y Puig L, Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers, *Semin Arthritis Rheum*, 2013; 43(2):241-58.
55. Aljotas-Reig J, Fernández-Figueras MT y Puig L, Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections, *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45(1):97-108. DOI: 10.1007/s12016-012-8348-5.
56. Bostan E y Yalici-Armagan B, Herpes zoster following inactivated COVID-19 vaccine: a coexistence or coincidence?, *J Cosmet Dermatol* 2021; 20(6):1566-7.
57. Barrière J y Bondouy M, "COVID-arm" and PET/CT imaging, *Bull Cancer* 2021; 108(6):668-9.
58. Psychogiou M, Samarkos M, Mikos N y Hatzakis A, Reactivation of varicella zoster virus after vaccination for SARS-CoV-2, *Vaccines* 2021; 9(6):572.
59. Cines DB y Bussel JB, SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, *N Engl J Med* 2021; 384(23):2254-56.
60. Pishko AM y Cuker A, Thrombosis after vaccination with messenger RNA-1273: is this vaccine-induced thrombosis and thrombocytopenia or thrombosis with thrombocytopenia syndrome?, *Ann Intern Med* 2021; M21-2680. DOI: 10.7326/M21-2680.
61. Farabi B y Atak MF, Isolated maculopapular eruption localized to head and neck: a cutaneous sign of COVID-19 infection, *Dermatol Ther* 2020; 33(6):e14468.
62. Recalcati S y Fantini F, Chilblain-like lesions during the COVID-19 pandemic: early or late sign?, *Int J Dermatol* 2020; 59(8):e268-9. DOI: 10.1111/jid.14975.
63. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, Oranges T, Argenziano G, Battarra VC *et al*, Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(7):e291-3.
64. Baeck M y Herman A, COVID toes: where do we stand with the current evidence?, *Int J Infect Dis* 2021; 102:53-5.
65. Suárez-Valle A, Fernández-Nieto D, Diaz-Guimaräens B, Domínguez-Santás M, Carretero I y Pérez-García B, Acro-ischæmia in hospitalized COVID-19 patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(9):e455-7.
66. 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):486-92.
67. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L, Olemans C *et al*, Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: a case report with histopathologic findings, *JAAD Case Rep* 2020; 6(6):489-92.
68. Herman A, Peeters C, Verroken A, Tromme I, Tennstedt D, Marot L, Dachelet C, Gruson D, Hermans C y Baeck M, Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic, *JAMA Dermatol* 2020; 156(9):998-1003.
69. Baeck M, Peeters C y Herman A, Chilblains and COVID-19: further evidence against a causal association, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(1):e2-3. DOI: 10.1111/jdv.16901.
70. Feito-Rodríguez M, Mayor-Ibarguren A, Cámara-Hijón C, Montero-Vega D, Servera-Negre G, Ruiz-Bravo E, Nozal P *et al*, Chilblain-like lesions and COVID-19 infection: a prospective observational study at Spain's ground zero, *J Am Acad Dermatol* 2021; 84(2):507-9.
71. Zaladonis A, Huang S y Hsu S, COVID toes or pernio?, *Clin Dermatol* 2020; 38(6):764-7.
72. Balestri R, Magnano M, Rizzoli L y Rech G, Do we have serological evidences that chilblain-like lesions are related to SARS-CoV-2? A review of the literature, *Dermatol Ther* 2020; 33(6):e14229.
73. Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F y Masson Regnault M, Comment on "Cutaneous manifestations in covid-19: a first perspective" by Recalcati S, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(7):e299-e300.
74. Van Damme C, Berlingin E, Saussez S y Accaputo O, Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(7):e300-1. DOI: 10.1111/jdv.16523.
75. Elmas ÖF, Demirbaş A, Özyurt K, Atasoy M y Türsen Ü, Cutaneous manifestations of COVID-19: a review of the published literature, *Dermatol Ther* 2020; 33(4):e13696. DOI: 10.1111/dth.13696.
76. Recalcati S, Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(5):e212-13. DOI: 10.1111/jdv.16387.

77. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G *et al*, Varicella-like exanthem as a specific COVID-19 associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients, *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(1):280-5. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.044.
78. Conforti C, Zalaudek I, Giuffrida R, Zorat F, Grillo A, Colapietro N *et al*, "COVID-mask": an atypical livedoid manifestation of COVID-19 observed in a Northern Italy hospital, *Dermatol Ther* 2020; 33(4):e13701.
79. Verheyden M, Grosber M, Gutermuth J y Velkeniers B, Relapsing symmetric livedo reticularis in a patient with COVID-19 infection, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(11):e684-6.
80. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J y Jacobs R, A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis, *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(2):700. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.018.
81. Occidental M, Flaifel A, Lin LH, Guzzetta M, Thomas K y Jour G, Investigating the spectrum of dermatologic manifestations in COVID-19 infection in severely ill patients: a series of four cases, *J Cutan Pathol* 2021; 48(1):110-5.
82. Taşkın B, Vural S, Altuğ E, Demirkesen C, Kocatürk E, Çelebi İ *et al*, Coronavirus 19 presenting with atypical Sweet's syndrome, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(10):e534-5.
83. Tusheva I, Damevska K, Dimitrovska I, Markovska Z y Malinovska-Nikolovska L, Unilateral livedo reticularis in a COVID-19 patient: case with fatal outcome, *JAAD Case Rep* 2021; 7:120-1.