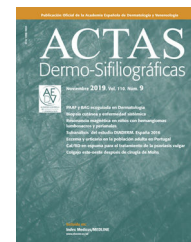




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19: características clínicas y mecanismos fisiopatológicos postulados

F. González González^{a,*}, C. Cortés Correa^{b,d} y E. Peñaranda Contreras^{c,d}

^a Dermatología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^c Dermatología - Oncología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^d Hospital Universitario de la Samaritana E.S.E., Bogotá, Colombia

Recibido el 6 de mayo de 2020; aceptado el 15 de noviembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Coronavirus;
Infecciones por
coronavirus
COVID-19;
Virus del síndrome
respiratorio agudo
severo;
Piel

KEYWORDS

Coronavirus;
COVID-19;
Severe acute
respiratory
syndrome-related
coronavirus;
Skin

Resumen La infección por SARS-CoV-2 se ha convertido rápidamente en una pandemia con importantes implicaciones en ámbitos sanitarios, económicos, políticos y culturales en todo el planeta. La enfermedad que produce, llamada COVID-19, es considerada actualmente una patología florida y de obligatorio manejo multidisciplinario por todas las especialidades médicas y de servicios de salud.

Este artículo presenta una revisión bibliográfica de las variadas manifestaciones cutáneas a causa de la COVID-19. Posteriormente, se mencionan los diversos engranajes fisiopatológicos que se han postulado hasta el momento y su posible relación con los hallazgos de la enfermedad en la piel. Por último, se propone una clasificación de las manifestaciones cutáneas según mecanismos fisiopatológicos de base y pronóstico de la enfermedad.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cutaneous Manifestations in Patients With COVID-19: Clinical Characteristics and Possible Pathophysiologic Mechanisms

Abstract The rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections soon led to a pandemic with serious health, economic, political, and cultural repercussions across the globe. The disease caused by SARS-CoV-2, coronavirus disease 2019

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fegonzalezg@unal.edu.co (F. González González).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.11.013>

0001-7310/© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

(COVID-19), is a multisystemic disease that requires a multidisciplinary approach involving specialists from all fields and levels of care. In this article, we review the literature on the diverse cutaneous manifestations associated with COVID-19. We also describe the pathophysiologic mechanisms proposed to date and their possible association with these manifestations. Finally, we propose a system for classifying the cutaneous manifestations of COVID-19 according to their underlying pathophysiologic mechanisms and prognosis.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En diciembre del 2019, las autoridades sanitarias chinas reportaron múltiples cuadros respiratorios en habitantes de la provincia de Wuhan, la gran mayoría de ellos trabajadores de un pequeño local de comida marítima¹. En un lapso corto se logró tipificar el agente causal: un virus de la familia *Coronaviridae*, cuyo origen es probablemente zoonótico y cuyo hospedero inicial es el murciélago². Pronto se le concede el nombre de SARS-CoV-2, para diferenciarlo de los otros dos virus de la familia *Coronaviridae*, también causantes de pandemias en este siglo, el SARS-CoV-1 y el MERS^{3,4}.

A pesar de tener una tasa de letalidad del 2,3%⁵, comparativamente menor que la del SARS-CoV-1 (9,5%) y que la del MERS (34,4%)⁶, el SARS-CoV-2 logró expandirse de manera rápida por fuera de China, debido a su alta tasa de contagio, la cual se explica por una mayor carga viral en el tracto respiratorio, superior en comparación con la del SARS-CoV-1⁷. También influyen su capacidad de mantenerse como aerosol en el aire por más de 3 horas, sobrevivir por 72 horas en muchas superficies y tener un período de incubación relativamente corto, inferior a 2 semanas⁸.

Los reportes iniciales señalaron que la mayoría de los pacientes manifestaban síntomas como fiebre, rinorrea, tos sin expectoración, astenia y adinamia⁹. Una pequeña proporción de pacientes necesitaron hospitalización por cuadro de neumonía severa. El grupo de Wu et al. reportó una cohorte de 70.000 pacientes³ con infección por SARS-CoV-2. Estos investigadores demostraron que el 14% de los pacientes presentan un cuadro de neumonía severa (disnea, taquipnea, desaturación y disminución en la fracción PAFI); el 5% de estos casos son considerados críticos y requieren manejo en unidad de cuidados intensivos (UCI), con una tasa de mortalidad del 2,3% en población general y hasta del 14% en mayores de 80 años. Estos resultados fueron comprobados con estudios posteriores de grupos europeos¹⁰.

Entre los factores de riesgo más importantes para presentar un curso tórpido de la infección se encuentran ser hombre, padecer diabetes, hipertensión arterial y sufrir enfermedades pulmonares y cardiovasculares crónicas^{11,12}. Cabe destacar que la población pediátrica menor de 10 años presenta síntomas leves de la enfermedad, con una tasa de complicaciones o letalidad mucho menor que la de la población adulta¹³.

Información procedente de Asia, Europa y Estados Unidos evidencia que la infección por SARS-CoV-2 presenta una gran gama de manifestaciones dermatológicas, al comienzo consideradas inespecíficas; sin embargo, con el aumento en

los reportes, se ha podido encontrar un aparente patrón de presentación, que incluso puede estar relacionado con el pronóstico de esta infección. El presente artículo presenta una revisión de la literatura de las variadas manifestaciones cutáneas hasta ahora reportadas en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Posteriormente, se mencionan los diversos mecanismos fisiopatológicos e hipótesis actuales que pueden explicar las manifestaciones en piel.

Resultados

Manifestaciones cutáneas en COVID-19

Infección por SARS-CoV-2 y aparición de exantemas inespecíficos

Existen 39 especies de coronavirus, de las cuales 7 afectan al ser humano¹⁴. Salvo el SARS-CoV-1, el SARS-CoV-2 y el MERS, estos virus (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1) causan cuadros respiratorios leves, como el resfriado común. Probablemente muchos de estos virus, al igual que otros virus respiratorios, se asocian a exantemas virales, que no se identifican al no realizarse pruebas diagnósticas específicas.

El primer reporte en la literatura en el cual se manifiesta algún hallazgo cutáneo en pacientes con COVID-19 fue la cohorte analizada por Guan et al., publicado en febrero del 2020¹⁵. En esta cohorte de 1.099 pacientes con infección por SARS-CoV-2, 2 pacientes presentaron lesiones en la piel; los autores no especificaron qué tipo de exantema ni las características clínicas ni temporales de estas lesiones, por lo que este hallazgo pasó parcialmente desapercibido. Luego, desde Tailandia, se reportó un paciente¹⁶ con curso clínico inicial de «rash morbiliforme y múltiples Petequias», sumado a trombocitopenia, con diagnóstico inicial de infección por virus del dengue y manejo ambulatorio; no obstante, el paciente consultó nuevamente por síntomas respiratorios, con el diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2 por RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa). Esta publicación incitó a médicos con pacientes con infección por SARS-CoV-2 bajo su cuidado a indagar sobre las manifestaciones dermatológicas en ellos^{17,18}.

La primera gran descripción de pacientes con manifestaciones cutáneas se reportó en Italia¹⁹; 88 casos de pacientes con COVID-19, de los cuales 18 tuvieron cualquier tipo de clínica en la piel (20,4%), 8 de ellos durante su hospitalización y 10 luego del egreso; 14 pacientes manifestaron un «exantema eritematoso»; 3 pacientes, lesiones clínicas de



Figura 1 A) (Superior) Placas eritematoamarillentas infiltradas en talones. Fuente: Estébanez et al.²⁰.
B) (Inferior) Hombre de 67 años con livedo reticularis unilateral en el muslo derecho. Concomitantemente, el paciente presenta hematuria macroscópica. La hematuria y el livedo resuelven en menos de 24 horas. Fuente: Manalo et al.²⁶.

urticaria generalizada; y un paciente, hallazgos de erupción variceliforme. La gran mayoría de pacientes presentaron las lesiones en el tronco, una importante proporción de ellas asintomáticas, y curso benigno autorresolutivo, sin relación con la severidad del cuadro. Por desgracia no se tomaron fotografías de ninguna de las lesiones, por políticas sanitarias del hospital al momento del estudio.

Con el pasar de los días, se describieron nuevos casos de pacientes con infección confirmada y con una amplia gama de manifestaciones: placas eritema-amarillentas pruriginosas en talones (fig. 1A)²⁰; eritema morbiliforme que respeta zonas acrales²¹; exantema morbiliforme maculopapular generalizado de progresión céfalo-caudal²²; lesiones urticariformes^{23,24}; exantemas que por su distribución recuerdan reacciones medicamentosas flexurales e intertriginosas²⁵; e incluso pacientes con lesiones de livedo reticularis en extremidades inferiores (fig. 1B)²⁶. Al igual que en los casos anteriores, no se realizaron biopsias, debido al seguimiento de protocolos sanitarios y por la evolución benigna y autorresolutiva.

Durante el mes de abril, la revista *Journal of the American Academy of Dermatology* comunicó una serie de 22 pacientes²⁷ con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, quienes desarrollaron, aproximadamente 3 días después del inicio de los síntomas sistémicos, un exantema variceliforme, de curso benigno, con un lapso de 8 días desde el inicio hasta la resolución de los hallazgos cutáneos, sin cicatrices residuales. Con respecto a las características asociadas a los sujetos, la mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (72,7%), con una edad media de 60 años; las lesiones variceliformes tenían predominio de vesículas, diseminadas en el 72,7% de los casos y difusas en el 27,3%, con compromiso constante en el tronco. En los resultados no se reportó compromiso facial o mucoso (fig. 2A y B). El síntoma

más común fue prurito leve en casi la mitad de los pacientes. Se realizó biopsia de piel en 7 pacientes, con hallazgos histopatológicos compatibles con una infección aguda viral (fig. 2C y D). Los autores de este reporte de casos proponen este tipo de exantema como una manifestación específica de infección por SARS-CoV-2, lo cual puede servir al personal médico como un indicio para sospecha ante un paciente con síntomas leves de la infección.

Ulteriormente, se divulgó el caso de un hombre en la cuarta década de la vida, con prueba molecular positiva para SARS-CoV-2, con cuadro clínico consistente en picos febriles y aparición concomitante de placas fijas eritematoedematosas no pruriginosas anulares, circinadas y policíclicas en cuello, tórax, abdomen y miembros superiores, de manera simétrica (fig. 3A-C); estas lesiones resolvieron después de 7 días. Se realizó biopsia de piel con hallazgos compatibles con exantema viral (fig. 3D)²⁸.

Manifestaciones cutáneas asociadas a trombosis o fenómenos microangiopáticos y lesiones similares a perniosis

El grupo de origen chino liderado por Zhang²⁹ publicó una evaluación retrospectiva de 7 pacientes ingresados en la UCI de un hospital en Wuhan por neumonía crítica por SARS-CoV-2. Estos pacientes presentaron múltiples fenómenos isquémicos acrales, como acrocianosis, púrpura retiforme y gangrena (fig. 4). Se realizó la evaluación de paraclínicos al momento del ingreso hospitalario, cuando presentaron estos fenómenos cutáneos y luego del uso de terapia anticoagulante; se evidenciaron alteraciones en el dímero D, en el fibrinógeno y en los productos de este último, en relación con los eventos secuenciales descritos y con tasa de mortalidad del 71,42%. Desde ese momento se plantea la hipótesis de un estado hipercoagulable *per se* en los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Paralelamente en Europa, Oriente Medio y Estados Unidos, se estudiaron múltiples casos de pacientes con lesiones similares a perniosis, en personas jóvenes en contacto estrecho con pacientes con COVID-19 o con síntomas altamente sugestivos, sin la necesaria confirmación de infección por SARS-CoV-2. Los cuadros mencionados presentaban multitud de síntomas, entre los más importantes dolor y ardor cutáneo, con un curso autorresolutivo benigno y sin complicaciones por neumonía asociada a SARS-CoV-2³⁰⁻³².

El grupo de Kolivras et al.³³ reportó el caso de un adulto joven con placas violáceas de comienzo abrupto, dolorosas en dedos y regiones laterales de los pies (fig. 5A y B), con síntomas prodrómicos respiratorios altos, 3 días antes de las lesiones. Se realizó una biopsia de la lesión con hallazgos compatibles con lupus perniosis (fig. 5C y D). El resultado del hisopado nasofaríngeo al ingreso fue positivo para SARS-CoV-2.

Debido al gran impacto de la pandemia en el continente europeo, múltiples grupos reportan estudios con el objetivo de caracterizar las lesiones acrales similares a perniosis en contexto de COVID-19³⁴. En Italia, Recalcati et al.³¹ y Tosti et al.³⁵ encontraron que estas lesiones son más comunes en población joven (78,5% ocurren en niños), con compromiso de los pies en un 71% de los casos, sin síntomas sistémicos, autorresolutivos con laboratorios normales. En Francia³⁶, se estudiaron 277 pacientes en un lapso

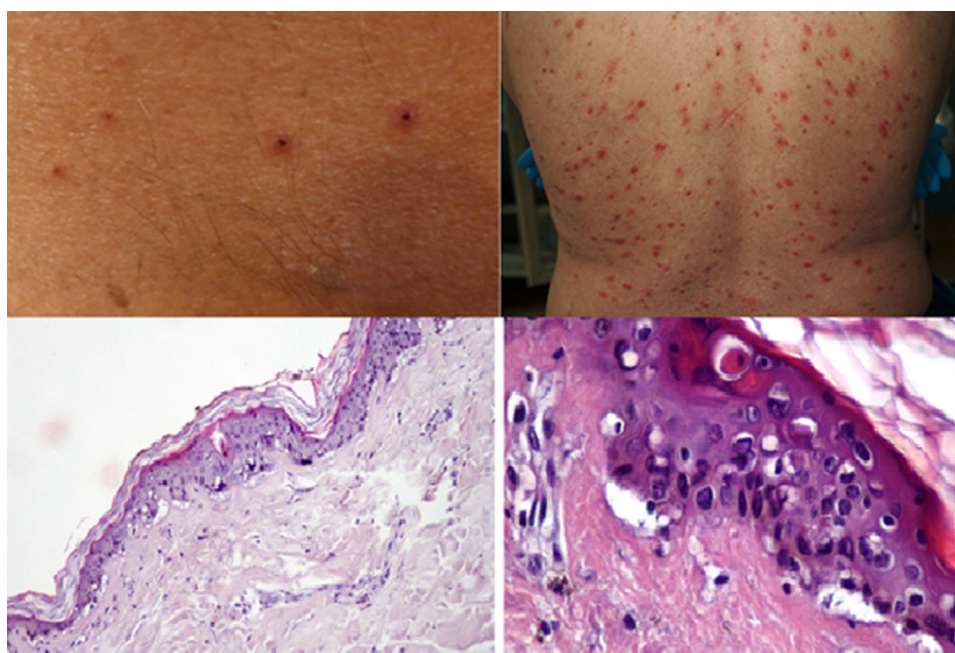


Figura 2 A y B) (Superior) Pacientes con COVID-19 con exantema papulovesicular en tronco. En la imagen de la izquierda (A) se aprecian vesículas con costra varioliforme central. C y D) (Inferior) Cambios histopatológicos de pacientes con infección por COVID-19 y exantema variceliforme. C) (Inferior izquierda) Leve atrofia epidérmica, hiperqueratosis en canasta, degeneración vacuolar de la membrana basal con queratinocitos hiperclomáticos multinucleados y disqueratinocitos. HE 10×. D) (Inferior derecha) En mayor aumento se aprecia la alteración vacuolar con queratinocitos desorganizados con maduración alterada, queratinocitos multinucleados con células disqueratóticas. HE 40×.

Q8 Fuente: Marzano et al.²⁷.



Figura 3 A y B) (Superior izquierda y superior derecha) Placas anulares y circinadas eritematoedematosas en cuello anterior y posterior. C) (Inferior izquierda) Se observa patrón simétrico de distribución en miembros superiores. D) (Inferior derecha) Infiltrado linfocítico perivascular superficial, edema de dermis papilar, espongiosis leve, dermatitis de interfase vacuolar y liquenoide, polimorfonucleares ocasionales en el infiltrado dérmico. HE 10×.

Q9 Fuente: Amatore et al.²⁸.

de 3 semanas; 142 pacientes (80%) presentaron lesiones acrales; de estos, 106 (75%) con máculas y pápulas eritematovioláceas, edematosas dolorosas compatibles con lesiones de lupus pernio. El grupo liderado por Fernández-Nieto³⁷

caracterizó una cohorte de 132 pacientes no hospitalizados con lesiones acroisquémicas durante 5 semanas. Señalaron una edad media de 19,9 años; el 40,9% de los casos ocurrieron en contacto cercano con pacientes infectados por

225
226
227
228



Figura 4 Exacerbación progresiva en un paciente con COVID-19 y fenómenos isquémicos acrales, desarrollando ampollas y finalmente gangrena seca en los pies.

Fuente: Zhang et al.²⁹.

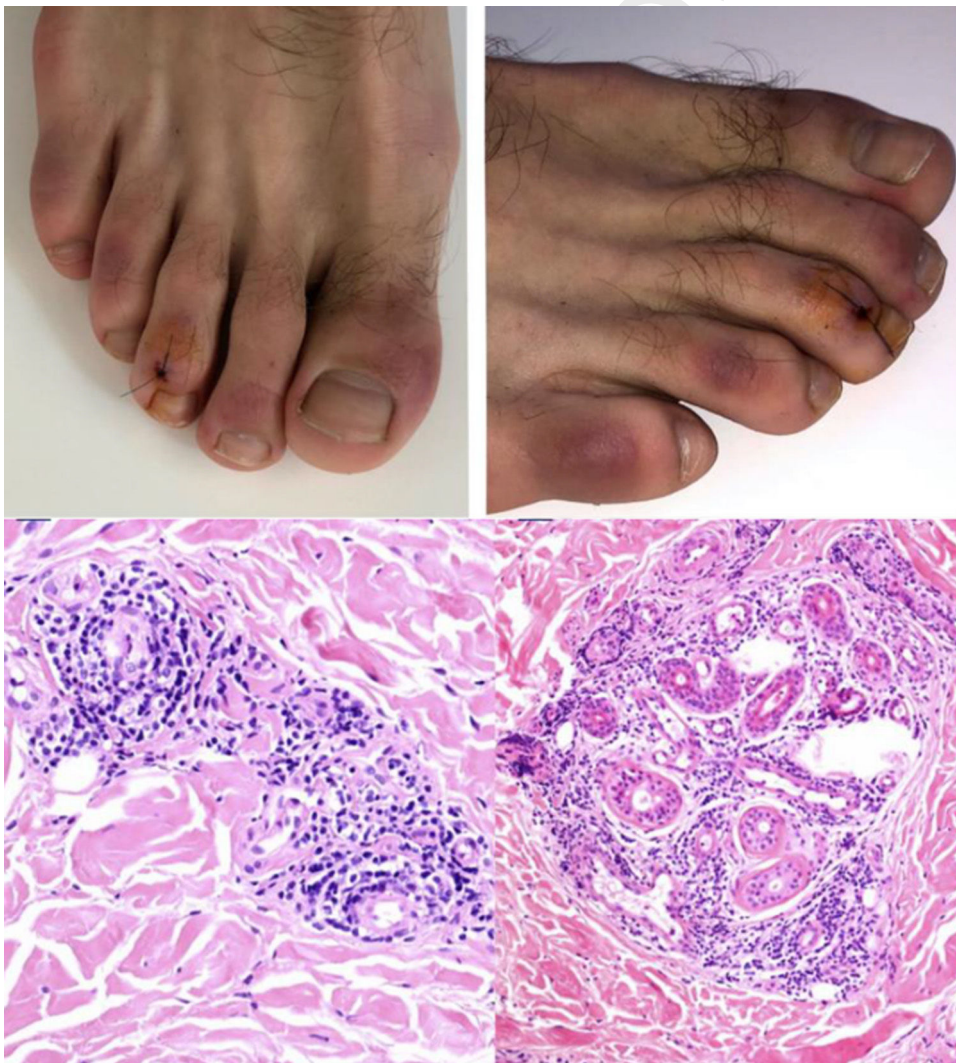


Figura 5 A y B) (Superior izquierda y derecha) Placas violáceas infiltradas con fondo eritematoso en las regiones dorsal de los dedos y lateral de los pies. C y D) (Inferior izquierda y derecha) Biopsia de lesión en el tercer dedo del pie derecho, HE. C) (Inferior izquierda) Se observa infiltrado linfocítico con ocasionales células plasmáticas en estrecho contacto con los vasos, sin evidencia de fibrina o trombos. HE 40×. D) (Inferior derecha) Se observa un infiltrado periecrino. HE 40×.

Q10 Fuente: Kolivras et al.³³.

SARS-CoV-2, un 14,4% con COVID positivo. Más del 90% de las lesiones ocurrían en los dedos; el 81,8%, en los pies. Como en los casos previamente mencionados, la aparición de estas lesiones se acompañó de un curso benigno de la enfermedad.

El grupo de Magro et al.³⁸ evaluó a pacientes con COVID-19 y manifestaciones cutáneas relacionadas con un estado procoagulante o microangiopático. A 3 pacientes que desarrollaron púrpura retiforme o livedo racemoso en el transcurso de su enfermedad respiratoria (fig. 6A) se les relacionó con niveles elevados de dímero D, por lo tanto, se les realizó biopsias de piel encontrando vasculopatía trombogénica pauciinflamatoria con depósitos de complemento C5b-9 y C4d (fig. 6B y C). 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 órganos³⁹.

Consenso español para la clasificación de las manifestaciones cutáneas de SARS-CoV-2

La *British Journal of Dermatology* entregó a la comunidad científica los resultados del estudio⁴⁰ de 375 pacientes españoles con infección confirmada por SARS-CoV-2, o con sospecha de contagio con síntomas compatibles, y con manifestaciones cutáneas adicionales sin explicación clara sobre su causalidad. Los pacientes fueron evaluados en un lapso de 2 semanas y se consideraron las características clínicas encontradas, la temporalidad con respecto a los síntomas, las particularidades demográficas de los pacientes y su relación con el curso y pronóstico de la infección. A partir de estas evaluaciones, el grupo liderado por Galván Casas propone una clasificación de las manifestaciones cutáneas de COVID-19 organizada en 5 patrones clínicos: 1) «pseudochilblain» en un 19% de los pacientes; 2) «vesicular» en un 9%; 3) «urticariforme» en un 19%; 4) «maculopapular» en un 47%, y 5) «vasculonecrótico» en un 6% del total de los pacientes. Se encontró que este último patrón, que engloba las lesiones livedoides y necróticas, aparece en pacientes ancianos (edad media de 63 años) con un curso severo de la infección (mortalidad del 10%), mientras que las lesiones eritematoedematosas con vesículas o pústulas en zonas acrales, «pseudochilblain», aparecen en su gran mayoría luego del inicio de los síntomas respiratorios, en un 59% de los casos, en pacientes jóvenes (edad media de 21,8 años), con un curso benigno de la infección por SARS-CoV-2, con una tasa de mortalidad del 0%, tasa igual a las reportadas en las variantes «vesicular» y «urticariforme», mientras que la tasa de sobrevida de los pacientes con lesiones «maculopapulares» fue del 98%. Los datos del estudio son concordantes con los publicados por otros autores, en especial con respecto al curso benigno de las lesiones «pseudochilblain»³⁰⁻³³.

Hallazgos fisiopatológicos

Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 y la posible relación con sus manifestaciones cutáneas

Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 complicada con pronóstico desfavorable presentan leucocitosis, neutrofilia,

linfopenia, trombocitopenia, aumento en los niveles de lactato deshidrogenasa, de procalcitonina, así como alteración en los valores de dímero D y de productos de degradación del fibrinógeno⁴¹, que, en algunos casos, configuran hallazgos compatibles con un síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID)⁴². Por otro lado, Lippi y Favaloro⁴³ hallaron una asociación directamente proporcional de los niveles de dímero D con respecto a la gravedad de la neumonía y de los síndromes de dificultad respiratoria aguda secundarios a infección por SARS-CoV-2; datos congruentes con otros reportes⁹, en los que se evidencia una relación del dímero D elevado y la mortalidad con respecto a COVID-19.

En los seres humanos, la ferritina tiene una función protectora durante la infección, puesto que disminuye la cantidad de hierro disponible para diversos patógenos⁴⁴, lo cual explica su incremento en estados de inflamación⁴⁵. Los niveles de ferritina se encuentran elevados de gran manera en los pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2, y se correlacionan con desenlaces negativos con respecto a morbilidad⁴⁶.

Como se ha mencionado, los cambios en las variables bioquímicas son diversos; sin embargo, todos llevan a un mismo punto: características similares al de un síndrome de activación macrófaga (SAM)⁴⁷. Aquí radica la importancia de las células de la línea blanca, en especial de los linfocitos T y los macrófagos en la respuesta inmune hipercitoquinética y trombótica asociada a COVID-19.

Macrófagos y linfocitos T como piedra angular de las lesiones acrales isquémicas en COVID-19

Los estudios iniciales para la tipificación del nuevo coronavirus identificaron al receptor de superficie celular de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2, por sus siglas en inglés) como el receptor clave en la patogénesis de la infección². El virus lo utiliza para entrar en las células de los seres humanos, sin afinidad alguna hacia otros receptores que utilizan distintas familias de coronavirus, como el receptor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)⁴⁸.

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 la piel⁴⁹. La replicación del virus 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^{38,50}.

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-1B, IL-6, IL-8), de interferón gamma y de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, entre otros. El interferón gamma en grandes cantidades activa los macrófagos y libera ferritina⁴⁵; la IL-6 produce fiebre en los individuos⁵¹ y hemofagocitosis que conduce a pancitopenia^{47,52}. Al mismo tiempo, los macrófagos liberan el factor activador del plasminógeno, por lo que puede ser uno de los múltiples mecanismos que explicarían los episodios trombóticos y la elevación del dímero D⁵³, junto con otros hallazgos como el papel de la presencia de

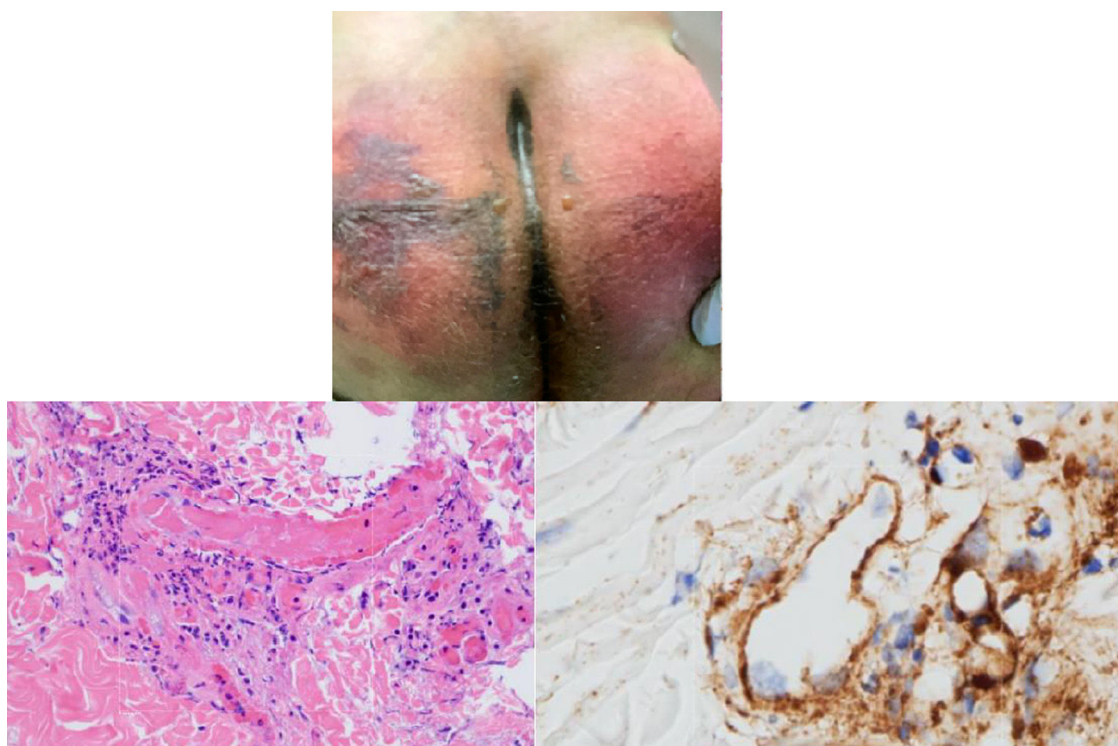


Figura 6 A) (Superior) Paciente masculino de 32 años con púrpura retiforme en glúteos 4 días posteriores al inicio de soporte ventilatorio mecánico por falla respiratoria aguda asociada a SARS-CoV-2. B) (Inferior izquierda) Biopsia de piel con una gran trombosis vascular pauciinflamatoria con daño de células endoteliales. HE 40×. C) (Inferior derecha) Depósitos de C5b-9 dentro de la microvasculatura. Diaminobencidina 40×.

Fuente: Magro et al.³⁸.

anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con COVID-19 severa sin comorbilidades⁵⁴. Los grupos dirigidos por Bowles⁵⁵ en Reino Unido y por Connel en Estados Unidos⁵⁶ ratifican los hallazgos de anticuerpos antifosfolípidos, en especial del anticoagulante lúpico, en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Esto puede explicar los fenómenos acrales isquémicos —a excepción de las lesiones tipo perniosis—, necrosis e incluso los hallazgos de livedo reticularis y racemoso en algunos pacientes con infección por SARS-CoV-2, con respuestas trombóticas multisistémicas concomitantes.

Otra hipótesis que explica los cambios sistémicos y cutáneos es la llamada sepsis viral en COVID-19⁵⁷, la cual se plantea a partir de los múltiples hallazgos de daño multiorgánico en las autopsias de pacientes que mueren por síndrome de dificultad respiratoria aguda por SARS-CoV-2⁵⁸. 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 SARS-CoV-2 de infectar a los linfocitos T, lo que genera la linfopenia en estos pacientes.

Hay evidencia suficiente que soporta el daño directo por SARS-CoV-2 sobre la célula endotelial, con posterior inflamación endotelial difusa, la cual ocasiona apoptosis del endotelio vascular⁵⁹, creando el interrogante sobre si la infección por SARS-CoV-2 es realmente una enfermedad netamente endotelial⁶⁰. A favor de esta teoría se encuentran la mortalidad descrita en pacientes con antecedentes

de diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular crónica infectados por este nuevo coronavirus y los hallazgos isquémicos, en especial, acrales en la piel.

Relación entre el interferón y lesiones compatibles con perniosis

Se ha observado que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 que presentan lesiones compatibles con perniosis^{30–32} presentan un curso benigno de la infección, a diferencia de los pacientes con fenómenos isquémicos acrales severos, como gangrena²⁹ o púrpura retiforme³⁸; también se reporta que los pacientes con este curso más benigno pertenecen a la población más joven. La explicación puede estar en el interferón tipo I.

En su publicación, Kolivras et al.³³ hacen énfasis en la gran respuesta del interferón tipo I en los pacientes con COVID-19, como en muchas infecciones virales agudas⁶¹. El interferón tipo I se encuentra elevado en el lupus eritematoso, así como en las interferonopatías, como el síndrome de Aicardi-Goutières, en el cual se presentan fenómenos microangiopáticos distales⁶². Se propone que es la respuesta temprana del interferón tipo I la causante de estas lesiones acrales, respuesta que al mismo tiempo presenta un curso clínico benigno, por la función antiviral de esta citoquina. Por otro lado, puesto que una respuesta prematura del interferón tipo I es capaz de suprimir la liberación no controlada de citoquinas proinflamatorias diversas, disminuyendo la posibilidad de una «tormenta de citoquinas», los pacientes ancianos, o con comorbilidades

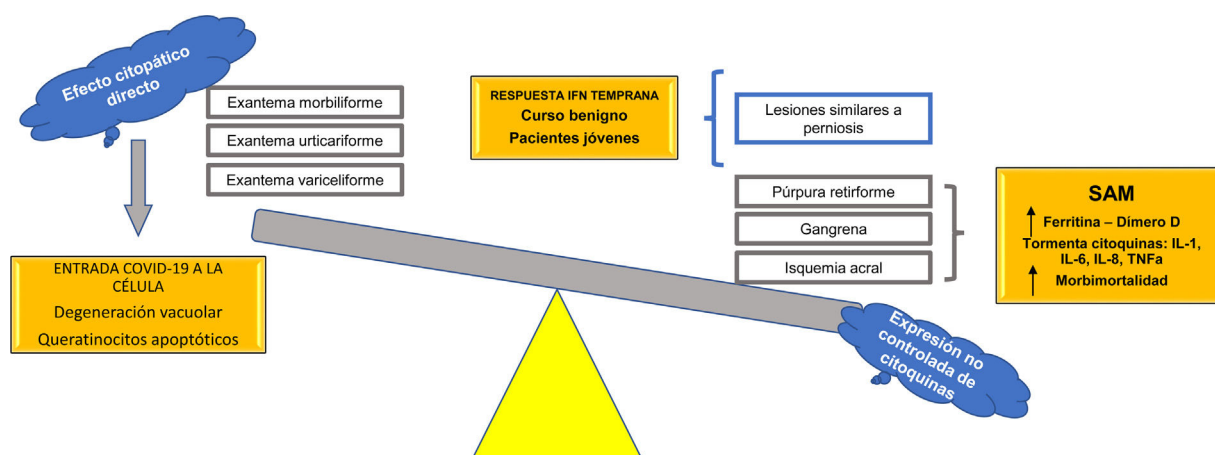


Figura 7 Hipótesis fisiopatológica del espectro de manifestaciones cutáneas durante la infección por SARS-CoV-2. IFN: interferón; IL: interleucina; SAM: síndrome de activación macrofágica; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

que alteren la función de su sistema inmunológico, son capaces de generar solo una respuesta de interferón tardía, con la subsecuente liberación de citoquinas y la expresión de un síndrome de activación macrofágica, liberación de ferritina y de dímero D, con lesiones isquémicas acrales verdaderas y un pronóstico mucho peor.

Discusión

La pandemia actual por COVID-19 ha significado un reto de enormes proporciones para los profesionales de la salud, con la tarea de reconocer toda la gama de manifestaciones clínicas que presentan los pacientes infectados. Esta enfermedad es multisistémica y la piel no es ajena a sus manifestaciones, con la gran ventaja de que reconocerlas permitiría una sospecha temprana del diagnóstico en unos casos y, en otros, una aproximación evolutiva a la enfermedad que incluso podría orientarnos sobre qué tipo de respuesta inmune o complicaciones está presentando cada paciente.

Se propone, con base en las hipótesis fisiopatológicas que explican las diversas expresiones clínicas de la COVID-19, clasificar estas expresiones en dos grupos: 1) las que se basan principalmente en un efecto citopático viral directo sobre las células del organismo —como los queratinocitos, que son comunes a muchas infecciones virales conocidas (exantema morbiliforme, urticariforme, semejante a ciertas reacciones medicamentosas, variceliforme)— y 2) las secundarias a la hiperexpresión no controlada de citoquinas en el organismo por alteración de células específicas de la línea blanca, como los linfocitos T y los macrófagos. Así, este último grupo se subdividiría en dos: a) las que se caracterizan por un fenómeno similar al síndrome de activación macrofágica (isquemia acral, gangrena, púrpura retiforme, livedo racemoso), con un pronóstico ominoso con relación a la morbilidad de los pacientes, y b) las manifestaciones cutáneas relacionadas con un pronóstico benigno autorresolutivo en pacientes jóvenes, por activación de una respuesta temprana al interferón tipo I (lesiones similares a perniosis) (fig. 7). Esta hipótesis es una de las primeras en la literatura científica que logra explicar la relación entre las

más importantes manifestaciones cutáneas y su fisiopatología, con su subsecuente clasificación y valor pronóstico.

Se estima de vital importancia que todos los médicos, enfermeros, terapeutas respiratorios, personal de salud en preparación, e incluso la población en general, conozcan la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la piel, con sus variadas manifestaciones, para propender hacia una búsqueda activa, un estudio minucioso y la generación de nuevos conocimientos científicos que ayuden a caracterizar la fisiopatogenia de esta enfermedad y lograr así un acercamiento al desarrollo de terapias eficaces y protocolos en salud que permitan mitigar las complicaciones de esta infección.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todos los profesionales de la salud que han sido parte de la primera línea de atención de pacientes con COVID-19; su aporte a la historia de la medicina es invaluable.

Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
2. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–3. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
4. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med*. 2020;382:760-2, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe2001126>.
5. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (covid-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41:145-51, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>.
6. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19 SARS and MERS: Are they closely related? *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:729-34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>.
7. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382:1564-7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2004973>.
8. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones F, Zheng Q, Meredith H, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172:577-82, <http://dx.doi.org/10.7326/M20-0504>.
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
10. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: A case series. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:697-706, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30200-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0).
11. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 2020;368:m1198, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1198>.
12. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
13. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J, et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: Findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care*. 2020;24:242, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7>.
14. Millán-Oñate J, Rodríguez-Morales A, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H, Rodríguez-Sabogal I, Álvarez-Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: The 2019 novel Coronavirus. *Infectio*. 2020;24:187-92, <http://dx.doi.org/10.22354/in.v24i3.848>.
15. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou Ch, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
16. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:e177, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.036>.
17. Joob B, Wiwanitkit V. Various forms of skin rash in COVID-19: A reply. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:E143, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.035>.
18. Chen Y, Pradhan S, Xue S. What are we doing in the dermatology outpatient department amidst the raging of the 2019 novel coronavirus? *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1034, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.030>.
19. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: A first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e212-3, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16387>.
20. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e250-1, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16474>.
21. Hunt M, Koziatsek C. A case of COVID-19 pneumonia in a young male with full body rash as a presenting symptom. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020;4:219-21, <http://dx.doi.org/10.5811/cpcem.2020.3.47349>.
22. Avellana Moreno R, Villa E, Avellana Moreno V, Estela Villa C, Aparicio M, Fontanella A. Cutaneous manifestation of COVID-19 in images: A case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e307-9, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16531>.
23. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e244-5, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16472>.
24. 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:e300-1, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16523>.
25. Mahé A, Birkel E, Krieger S, Merklen C, Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with Coronavirus Disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e246-7, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16471>.
26. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:700, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.018>.
27. 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;83:280-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044>.
28. 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:e304-6, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16528>.
29. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acroischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;41:E006, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006>.
30. Alramthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting in clinical picture resembling chilblains disease. First report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45:746-8, <http://dx.doi.org/10.1111/ced.14243>.
31. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, Prestinari F, Cogliardi A, Provero MC, et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e346-7, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16533>.
32. 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:e291-3, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16526>.
33. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: a case report with histopathological Findings. *JAAD Case Rep*. 2020;6:489-92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdcrr.2020.04.011>.
34. Carrascosa JM, et al. Manifestaciones cutáneas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2020.08.002>.
35. 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;45:757-8, <http://dx.doi.org/10.1111/ced.14267>.

36. De Masson A, Bouaziz J-D, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Lonescu M-A, et al. Chilblains are a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:667–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.161>.
37. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo, Arana-Raja DA, et al. Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:e61–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.093>.
38. Magro C, Mulvey J, 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
39. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1421–4, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14830>.
40. 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;183:71–7, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19163>.
41. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58, <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>.
42. Wang YD, Zhang SP, Wei QZ, Zhao MM, Mei H, Zhang ZL, et al. COVID-19 complicated with DIC: 2 cases report and literatures review. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;41:E001, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0001>.
43. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120:876–8, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1709650>.
44. Pieracci FM, Barie PS. Iron and the risk of infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005;6 Suppl. 1:S41–6, <http://dx.doi.org/10.1089/sur.2005.6.s1-41>.
45. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29:401–9, <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxx031>.
46. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Utility of ferritin procalcitonin, and C-reactive protein in severe patients with 2019 novel coronavirus disease. *Research Square*. 2020, <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-18079/v1>.
47. Bracaglia C, Prencipe G, de Benedett F. Macrophage activation syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol*. 2017;15:5, <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0130-4>.
48. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495:251–4, <http://dx.doi.org/10.1038/nature12005>.
49. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631–7, <http://dx.doi.org/10.1002/path.1570>.
50. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (Micro-CLOTS): An atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;31:685–90, <http://dx.doi.org/10.1080/09537104.2020.1775189>.
51. Eskilsson A, Mirrasekhian E, Dufour S, Schwaninger M, Engblom D, Blomqvist A. A Immune-induced fever is mediated by IL-6 receptors on brain endothelial cells coupled to STAT3-dependent induction of brain endothelial prostaglandin synthesis. *J Neurosci*. 2014;34:15957–61, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3520-14.2014>.
52. Gauna M, Bernava J. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC). *CorSalud*. 2020;12. <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/615>
53. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1094–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>.
54. 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:e38, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
55. Bowles L, Platten S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart D, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:288–90, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2013656>.
56. Connell N, Battinelli E, Connors J. Coagulopathy of COVID-19 and antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14893>.
57. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: Observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395:1517–20, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X).
58. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49:411–7, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>.
59. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
60. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Is COVID-19 an endothelial disease? clinical and basic evidence. Preprints. 2020, <http://dx.doi.org/10.20944/preprints202004.0204.v1>.
61. Ivashkiv L, Donlin L. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:36–49, <http://dx.doi.org/10.1038/nri3581>.
62. Kolivras A, Aeby A, Crow YJ, Rice GI, Sass U, André J. Cutaneous histopathological findings of Aicardi-Goutières syndrome, overlap with chilblain lupus. *J Cutan Pathol*. 2008;35:774–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2007.00900.x>.