

### 3. El COVID-19 y sus manifestaciones cutáneas. Una revisión sistemática del conocimiento actual

#### COVID-19 AND ITS CUTANEOUS MANIFESTATIONS. A SYSTEMATIC REVIEW OF CURRENT KNOWLEDGE

**Enric Mallorquí Ruscalleda**

Doctor en Filosofía.

#### RESUMEN

El presente trabajo realiza una revisión sistemática de las manifestaciones cutáneas asociadas al COVID-19, centrándose en la clasificación clínica, los mecanismos patogénicos y las implicaciones diagnósticas y pronósticas. Se describen varios tipos de lesiones cutáneas, como erupciones maculopapulares, lesiones urticariales y vasculitis, y se exploran sus vínculos con la respuesta inmune desencadenada por el SARS-CoV-2. Además, se analizan los estudios existentes sobre estas manifestaciones, destacando la necesidad de mayor estandarización en la clasificación y diagnóstico. El trabajo también discute los mecanismos subyacentes, como la activación del complemento y la respuesta inflamatoria, que contribuyen a las lesiones vasculíticas y trombóticas. Se proponen recomendaciones para mejorar el manejo clínico de estas manifestaciones, incluyendo la implementación de protocolos de tratamiento y la necesidad de ensayos clínicos controlados. El trabajo concluye con un llamado a desarrollar estudios mecanicistas detallados que profundicen en la relación entre las manifestaciones cutáneas y la fisiopatología del COVID-19.

**Palabras clave:** Manifestaciones, cutáneas, COVID-19, lesiones, clasificación, diagnóstico.

#### ABSTRACT

*This systematic review explores the cutaneous manifestations associated with COVID-19, focusing on clinical classification, pathogenic mechanisms, and diagnostic and prognostic implications. Various skin lesions are described, including maculopapular rashes, urticarial lesions, and vasculitis, emphasizing their relationship with the immune response triggered by SARS-CoV-2. The review highlights the need for greater standardisation in classifying and diagnosing these conditions. It discusses underlying mechanisms contributing to vasculitic and thrombotic lesions, such as complement activation and inflammatory responses. Recommendations are made to im-*

*prove clinical management, including implementing treatment protocols and the need for controlled clinical trials. The review concludes with a call for more detailed mechanistic studies to deepen our understanding of the connection between cutaneous manifestations and COVID-19 pathophysiology.*

**Keywords:** Manifestations, skin, COVID-19, injuries, classification, diagnosis.

#### INTRODUCCIÓN

Este libro se estructura en diversas partes y tiene como objetivo realizar una revisión profunda y detallada de las manifestaciones cutáneas asociadas al COVID-19, explorando los mecanismos patogénicos subyacentes, la clasificación clínica de estas manifestaciones, su importancia diagnóstica y pronóstica, así como las estrategias actuales y propuestas para su manejo y tratamiento. A lo largo del texto, se resalta cómo las manifestaciones dermatológicas, que a menudo han sido tratadas como elementos secundarios del cuadro clínico, pueden desempeñar un papel crucial en la comprensión de la progresión de la enfermedad y en la identificación de complicaciones sistémicas asociadas.

La primera parte contextualiza el estudio de las manifestaciones cutáneas dentro del marco de la pandemia del COVID-19. Aquí se explica cómo el SARS-CoV-2, además de sus conocidas afectaciones respiratorias, provoca una serie de respuestas inmunológicas que se manifiestan en la piel. El análisis de estas manifestaciones resulta de gran relevancia, ya que la piel actúa como un órgano visible y accesible para la evaluación clínica, ofreciendo una ventana única para entender la respuesta inflamatoria y la activación inmunitaria en los pacientes. Las lesiones cutáneas, por tanto, no solo son un síntoma más de la enfermedad, sino que pueden proporcionar información valiosa sobre la fisiopatología subyacente del virus y sobre posibles complicaciones como la disfunción endotelial, el daño vascular y la trombosis.

En esta primera parte también se justifica la importancia del estudio de estas manifestaciones. A medida que avanzó la pandemia, quedó claro que el COVID-19 no afecta a todos los pacientes de la misma manera, y las manifestaciones cutáneas han surgido como indicadores importantes tanto en pacientes leves como graves. El estudio de estas manifestaciones no solo permite una mejor comprensión de la interacción del virus con el sistema inmunológico, sino que también podría ayudar a predecir la evolución de la enfermedad y, en algunos casos, guiar las decisiones de tratamiento de manera más precisa. Por ejemplo, la identificación de lesiones vasculíticas o trombóticas en la piel podría sugerir una mayor propensión a complicaciones como la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar, lo que subraya la necesidad de incluir la evaluación dermatológica dentro de los protocolos de manejo integral de los pacientes con COVID-19.

En segundo lugar, se aborda en profundidad los protocolos de investigación que se han utilizado para el análisis de las manifestaciones cutáneas asociadas al *COVID-19*. Se discuten las metodologías más comunes en los estudios clínicos, incluyendo la observación directa de las lesiones, el uso de técnicas avanzadas como la dermatoscopia y la realización de biopsias cutáneas. Estas herramientas han permitido a los investigadores no solo clasificar las diferentes manifestaciones cutáneas, sino también estudiar los cambios histopatológicos que ocurren en la piel afectada por el virus. De la misma forma, se destaca la importancia de los estudios inmunohistoquímicos, que han revelado la presencia de infiltrados linfocíticos, depósitos de complemento y microtrombos en las biopsias de piel, lo que apoya la hipótesis de que las manifestaciones cutáneas en el *COVID-19* están estrechamente vinculadas a la disfunción inmunológica y vascular inducida por la infección.

Asimismo, en esta parte del libro se examina cómo las diferencias en los protocolos de investigación han llevado a resultados dispares en la literatura científica. La falta de estandarización en la clasificación de las lesiones y en los métodos de diagnóstico ha dificultado la comparación de estudios y ha generado cierta confusión sobre la verdadera prevalencia y significado clínico de las manifestaciones cutáneas. Además, se destaca la necesidad urgente de desarrollar guías y protocolos estandarizados que permitan un enfoque más homogéneo en la investigación y el tratamiento de estas lesiones.

A continuación, se ofrece una descripción exhaustiva de las principales manifestaciones cutáneas observadas en pacientes con *COVID-19*. Se detallan las características clínicas, el diagnóstico y la clasificación de estas manifestaciones, que incluyen erupciones maculopapulares, lesiones urticariales, vesicubullosas, y fenómenos vasculíticos y trombóticos. Cada uno de estos tipos de manifestaciones se analiza en función de su presentación clínica y su posible correlación con la gravedad de la enfermedad. Las erupciones maculopapulares, por ejemplo, se presentan con mayor frecuencia en la fase aguda del *COVID-19* y suelen estar acompañadas de fiebre y otros síntomas sistémicos. Las biopsias de estas lesiones han mostrado la presencia de infiltrados perivasculares linfocíticos, lo que sugiere una respuesta inmunitaria mediada por células T. Por otro lado, las lesiones vesicubullosas, que son menos comunes pero clínicamente significativas, tienden a aparecer en etapas más avanzadas de la enfermedad y pueden estar asociadas a una activación más intensa del sistema inmunológico. Estas lesiones se caracterizan por la presencia de vesículas agrupadas que se localizan predominantemente en el tronco, y su estudio histopatológico ha revelado signos de espongiosis epidérmica y daño queratinocítico, lo que indica una fuerte implicación de la respuesta inflamatoria.

Las manifestaciones vasculíticas, que incluyen la púrpura palpable y el *livedo reticularis*, son quizás las más graves desde el punto de vista pronóstico, ya que reflejan un daño endotelial sistémico asociado a la activación del complemento y la formación de microtrombos. Estas lesiones, que pueden aparecer en pacientes con *COVID-19* severo, a menudo están relacionadas con complicaciones vasculares más amplias y requieren una evaluación clínica inmediata para prevenir eventos trombóticos mayores.

También se dedica una sección importante al análisis de los mecanismos patogénicos subyacentes a estas manifestaciones cutáneas. En este sentido, se discute en detalle cómo la activación del sistema del complemento y las respuestas inflamatorias mediadas por citoquinas juegan un papel central en el desarrollo de las lesiones cutáneas observadas en el *COVID-19*. La "tormenta de citoquinas" inducida por el *SARS-CoV-2* provoca una cascada inflamatoria que afecta no solo a los pulmones y otros órganos internos, sino también a la piel, manifestándose en forma de erupciones, vasculitis y lesiones trombóticas. Además, la disfunción endotelial causada por la infección viral y la activación de la cascada de coagulación contribuyen al desarrollo de microtrombos, que son responsables de muchas de las manifestaciones cutáneas más graves.

Posteriormente, el libro realiza una evaluación crítica de los hallazgos dermatológicos inusuales que se han documentado en la literatura científica. A pesar del creciente interés por las manifestaciones cutáneas en el *COVID-19*, los estudios actuales presentan importantes limitaciones. Uno de los problemas más destacados es la falta de estandarización en la clasificación y el diagnóstico de las lesiones, lo que ha llevado a inconsistencias en los resultados reportados. Además, la mayoría de los estudios se han centrado en poblaciones hospitalizadas, lo que podría subestimar la prevalencia de las manifestaciones cutáneas en pacientes con formas leves o moderadas de la enfermedad. Es por ello que en esta parte del libro enfatiza la necesidad de realizar estudios mecanicistas más detallados que exploren con mayor profundidad los procesos inmunológicos y vasculares subyacentes, utilizando herramientas como la secuenciación de ARN de célula única y la proteómica para identificar los mediadores específicos involucrados en la patogénesis de las lesiones cutáneas.

Se concluye con una sección dedicada a proponer mejoras en el manejo y tratamiento de las manifestaciones cutáneas en el *COVID-19*. Se destaca la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados que evalúen la eficacia de diferentes tratamientos, así como el desarrollo de guías clínicas estandarizadas que ofrezcan un enfoque más claro y uniforme para el diagnóstico y manejo de estas manifestaciones. Asimismo, se propone la implementación de protocolos de monitoreo de efectos secundarios en pacientes que reciban tratamientos inmunomoduladores, dada la compleja interacción entre el *SARS-CoV-2* y el sistema inmunológico del huésped. Un enfoque multidisciplinario que integre dermatología, inmunología, virología y medicina interna es esencial para optimizar el manejo de estos pacientes.

Finalmente, se incluye un glosario especializado de términos dermatológicos relacionados con el *COVID-19*, que proporciona definiciones claras y concisas de los términos técnicos utilizados a lo largo del texto. Se espera que este sirva de gran utilidad para los profesionales de la salud y los investigadores que buscan una comprensión más profunda de las manifestaciones cutáneas vinculadas al *COVID-19*, y actúa como un recurso complementario que facilita la lectura y comprensión del libro.

En conclusión, con este libro se busca subrayar la relevancia de las manifestaciones cutáneas como indicadores clave en la evolución del COVID-19, proponiendo mejoras en la investigación y el manejo clínico de estas lesiones, y aportando una revisión integral de los avances y desafíos en este campo.

## TEMA DE INVESTIGACIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La pandemia del COVID-19, desencadenada por el virus SARS-CoV-2, ha planteado desafíos inéditos para la medicina moderna debido a su rápida propagación y la diversidad de sus manifestaciones clínicas, que no se limitan al sistema respiratorio. Una de las áreas emergentes de interés es el impacto del virus en el sistema tegumentario, que incluye una variedad de manifestaciones cutáneas. A medida que nuestra comprensión de la enfermedad ha evolucionado, se ha reconocido que estas manifestaciones cutáneas no solo son comunes, sino que también pueden ofrecer pistas valiosas sobre la fisiopatología de la enfermedad, la respuesta inmunológica del huésped y, potencialmente, la gravedad y el pronóstico del curso clínico del COVID-19.

Las manifestaciones cutáneas asociadas con COVID-19 son extremadamente diversas, reflejando la complejidad de la interacción entre el virus, la respuesta inmune del huésped, y factores comórbidos del paciente. Estas manifestaciones abarcan desde exantemas maculopapulares y lesiones urticariales, hasta presentaciones más complejas como lesiones vesiculobullosas y fenómenos vasculíticos, incluidos la trombosis microvascular y la vasculitis leucocitoclástica. Cada tipo de lesión puede estar asociado con diferentes mecanismos patogénicos y tener implicaciones clínicas distintas. Por ejemplo, Recalcati (1) y Freeman et al. (2) sugieren que estos fenómenos no deben considerarse simples epifenómenos, sino que pueden funcionar como ventanas diagnósticas y pronósticas a los procesos inflamatorios e inmunopatológicos inducidos por la infección viral. Las manifestaciones cutáneas pueden, por tanto, actuar como un reflejo de la actividad sistémica del virus, revelando la extensión de la disfunción inmunitaria y la inflamación subyacente.

Desde una perspectiva inmunológica, la diversidad de las manifestaciones cutáneas del COVID-19 sugiere una respuesta inmune compleja y multifacética. En las etapas iniciales de la infección, la respuesta inmune innata parece jugar un papel central. Esta respuesta se caracteriza por la activación de macrófagos y células dendríticas, así como por la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias, como la IL-6, IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$ . Esta "tormenta de citoquinas" puede provocar una cascada inflamatoria que no solo afecta a los pulmones y otros órganos internos, sino también a la piel, manifestándose como exantemas y lesiones urticariales. A medida que la enfermedad progresa, la activación de las respuestas inmunes adaptativas, incluyendo linfocitos T CD4+ y CD8+ y la producción de anticuerpos neutralizantes por células B, podría contribuir al desarrollo de lesiones cutáneas más tardías, como la pseudo-erniosis y las lesiones vesiculares. Estas manifestaciones podrían representar fenómenos de hipersensibilidad retardada o reacciones de inmunocomplejos, reflejando una disfunción

inmune más prolongada y desregulada (Landa et al. (3); Sadeghzadeh-Bazargan et al., (4)).

Además, estudios patológicos han demostrado que el SARS-CoV-2 puede infectar directamente células endoteliales vasculares, provocando disfunción endotelial y activación de la cascada de coagulación. Esta disfunción endotelial puede llevar a la formación de microtrombos, una característica observada en biopsias cutáneas de pacientes con lesiones vasculíticas o acrosíndromes como la pseudo-erniosis. Magro et al. (5) han propuesto que este daño endotelial, junto con la activación del complemento y la formación de complejos inmunes, es un mecanismo central en la patogénesis de estas manifestaciones. Sugieren que la piel puede actuar como un espejo de la vasculopatía sistémica inducida por COVID-19, proporcionando así una oportunidad única para estudiar los procesos vasculares sistémicos a través de hallazgos cutáneos.

Desde un punto de vista clínico, la identificación y clasificación adecuada de las manifestaciones cutáneas del COVID-19 son fundamentales, no solo para el manejo del paciente, sino también para comprender mejor la historia natural de la enfermedad y sus posibles complicaciones. Christensen & Jafferany (6) han subrayado la importancia de desarrollar criterios diagnósticos estandarizados que permitan una clasificación más sistemática de estas manifestaciones, lo que podría mejorar la comparabilidad de los estudios y facilitar el desarrollo de protocolos de manejo más efectivos. El uso de técnicas avanzadas de imagen como la dermatoscopia, combinadas con biopsias cutáneas y estudios inmunohistoquímicos, puede proporcionar información crítica sobre la arquitectura de las lesiones y la naturaleza de la infiltración celular, mejorando así nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes y permitiendo una mejor estratificación del riesgo clínico. Esta información podría ser clave no solo para el manejo de las manifestaciones cutáneas, sino también para la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones más severas, como la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar.

Como corolario, el objetivo de este trabajo es el de ofrecer una revisión exhaustiva y crítica de la literatura existente sobre las manifestaciones cutáneas producidas por el COVID-19, con un enfoque en los mecanismos patogénicos, la clasificación clínica, las implicaciones diagnósticas y pronósticas, y las estrategias de manejo. Para lograr esto, se adoptará un enfoque interdisciplinario que integre conocimientos avanzados de dermatología, inmunología, virología y patología, proporcionando una visión comprensiva e integral de este complejo fenómeno clínico. Este trabajo no solo revisa la evidencia actual, sino que también identifica lagunas críticas en el conocimiento y sugiere direcciones para futuras investigaciones. La intención es avanzar en nuestra comprensión de cómo estas manifestaciones cutáneas se correlacionan con la patogénesis del SARS-CoV-2 y cómo pueden utilizarse en la práctica clínica para mejorar el manejo de los pacientes.

## EVALUACIÓN CRÍTICA DE LA LITERATURA EXISTENTE

A pesar del creciente cuerpo de literatura sobre las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*, varias deficiencias metodológicas y conceptuales limitan la validez de muchos estudios y, por ende, nuestra comprensión integral de este fenómeno. En primer lugar, la mayoría de los estudios iniciales sobre este tema fueron observacionales y se basaron principalmente en series de casos o estudios de cohortes retrospectivos. Estos enfoques introducen un sesgo significativo y limitan la capacidad de establecer relaciones causales claras entre la infección por *SARS-CoV-2* y las lesiones cutáneas observadas. Por ejemplo, el estudio de Recalcati (1) que describe un espectro de manifestaciones cutáneas en pacientes hospitalizados con *COVID-19* carece de un grupo de control adecuado, lo que impide determinar si las lesiones observadas son causadas directamente por el virus o son secundarias a otras condiciones como el tratamiento farmacológico o las comorbilidades preexistentes.

Además, la mayoría de los estudios se han centrado en poblaciones hospitalizadas, lo cual puede no reflejar la verdadera prevalencia de las manifestaciones cutáneas en la comunidad en general. Esto es particularmente relevante ya que se ha observado que las manifestaciones cutáneas pueden ser subestimadas en pacientes con *COVID-19* leve o moderado que no buscan atención médica hospitalaria. Galván Casas et al. (7) y Tang et al. (8) han mostrado que las manifestaciones cutáneas están presentes en una proporción significativa de pacientes ambulatorios, sugiriendo que los estudios realizados en hospitales podrían no capturar toda la amplitud de las manifestaciones cutáneas. Este sesgo de selección no solo afecta la estimación de la prevalencia, sino que también puede influir en nuestra comprensión de la gravedad y las correlaciones clínicas de estas manifestaciones, subestimando potencialmente su importancia como marcador clínico de la infección por *SARS-CoV-2*.

Otra limitación importante en la literatura actual es la falta de estandarización en los criterios diagnósticos y la terminología utilizada para describir las manifestaciones cutáneas. La inconsistencia en la nomenclatura y los criterios diagnósticos ha dificultado la comparación de resultados entre estudios y ha llevado a una fragmentación de la literatura en este campo. Freeman et al. (2) y Christensen & Jafferany (6) han enfatizado la necesidad de desarrollar una nomenclatura consensuada y criterios diagnósticos estandarizados que incluyan tanto características clínicas como hallazgos histopatológicos. Esto no solo mejoraría la calidad de la investigación, sino que también facilitaría la creación de guías de manejo clínico más efectivas y basadas en la evidencia. Un enfoque más estandarizado también podría permitir una mejor identificación de subgrupos específicos de manifestaciones cutáneas, lo que podría tener importantes implicaciones para la estratificación del riesgo y el tratamiento.

Una evaluación crítica de la evidencia actual también revela una falta de estudios mecanicistas detallados que exploren los procesos patogénicos subyacentes a estas manifestaciones. Aunque se han propuesto varias hipótesis, como la lesión endotelial mediada por citoquinas, la activación del complemento, y la respuesta inmunitaria desregulada, la

evidencia sigue siendo fragmentaria y, a menudo, contradictoria. Bouaziz et al. (9) y Magro et al. (5) han sugerido que las lesiones cutáneas podrían representar un espectro de respuestas inmunológicas y vasculíticas a la infección por *SARS-CoV-2*, pero hasta la fecha, pocos estudios han proporcionado datos mecanicistas sólidos que respalden estas hipótesis. Se necesitan investigaciones adicionales, como análisis transcriptómicos y proteómicos, para esclarecer estos mecanismos y mejorar nuestra comprensión de cómo el virus afecta a la piel. Estos estudios podrían ayudar a identificar objetivos terapéuticos específicos, como mediadores inflamatorios o componentes del complemento, que podrían ser manipulados para mitigar las manifestaciones cutáneas o prevenir complicaciones sistémicas.

En conclusión, aunque la literatura existente proporciona una base importante para entender las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*, también destaca la necesidad urgente de mejorar la calidad de la investigación en este campo. Las deficiencias metodológicas, la falta de estandarización y la ausencia de estudios mecanicistas robustos representan barreras significativas para avanzar en nuestro conocimiento. Para superar estas limitaciones, se requieren estudios más rigurosos, bien diseñados y basados en una colaboración interdisciplinaria, que integren técnicas avanzadas de diagnóstico y análisis para proporcionar una visión más clara y completa de este complejo fenómeno clínico.

## Epidemiología y evolución del *COVID-19*

Desde una perspectiva epidemiológica, la pandemia del *COVID-19* ha mostrado una evolución dinámica y compleja, marcada por múltiples olas de infección y la aparición de diversas variantes del *SARS-CoV-2*, cada una con perfiles únicos de transmisibilidad, patogenicidad y virulencia. Estas variantes han tenido un impacto significativo no solo en el curso clínico general de la enfermedad, sino también en la presentación y prevalencia de las manifestaciones cutáneas. La comprensión de cómo estas variantes afectan la expresión dermatológica del *COVID-19* es esencial para adaptar las estrategias de manejo clínico y diagnóstico.

Los estudios epidemiológicos iniciales, como los realizados por Galván Casas et al. (7), indicaron que aproximadamente el 20% de los pacientes con *COVID-19* desarrollaban manifestaciones cutáneas. Sin embargo, esta cifra ha demostrado variar considerablemente entre estudios, debido a diferencias en los criterios diagnósticos utilizados, las poblaciones estudiadas y los métodos de recopilación de datos. Esta variabilidad en la prevalencia y presentación clínica de las manifestaciones cutáneas parece estar influenciada por una combinación de factores, como la edad del paciente, el sexo, la presencia de comorbilidades y la variante viral específica involucrada. Por ejemplo, Freeman et al. (2) encontraron que las manifestaciones cutáneas eran más prevalentes en mujeres y en pacientes más jóvenes, sugiriendo que las características demográficas podrían influir en la susceptibilidad a desarrollar síntomas dermatológicos en el contexto del *COVID-19*. En contraste, Recalcati (1) reportó una mayor incidencia de lesiones vas-



culíticas en pacientes mayores con comorbilidades como diabetes e hipertensión, lo que sugiere que factores como la inmunosenescencia y la presencia de enfermedades crónicas pueden modificar la respuesta cutánea al SARS-CoV-2.

La aparición de variantes del SARS-CoV-2, como Delta y Ómicron, ha añadido una capa adicional de complejidad a la comprensión de la epidemiología de las manifestaciones cutáneas del COVID-19. Landa et al. (3) documentaron un aumento en la incidencia de lesiones vesiculares con la variante Delta, mientras que otros estudios han observado una reducción en la presentación de manifestaciones cutáneas con la variante Ómicron. Estas observaciones sugieren posibles diferencias en la patogenicidad viral o en la interacción del virus con el sistema inmunológico del huésped, lo que podría estar mediado por mutaciones específicas en la proteína "Spike" del virus. La proteína "Spike" no solo es crítica para la entrada viral en las células huésped, sino que también juega un papel importante en la modulación de la respuesta inmunológica del huésped. Mutaciones en esta proteína podrían alterar su afinidad por los receptores celulares, así como su capacidad para evadir la detección inmunológica, lo que podría explicar las diferencias en la presentación clínica observadas con diferentes variantes.

Estas diferencias en la presentación dermatológica asociadas con variantes específicas podrían reflejar también una variación en la activación de diferentes vías inmunológicas. Por ejemplo, la variante Delta, que ha sido asociada con un mayor número de lesiones vesiculares, podría inducir una respuesta inmune que favorezca la inflamación cutánea directa o el daño endotelial, como se ha propuesto en estudios sobre otras manifestaciones del COVID-19 severo. En contraste, la variante Ómicron, que muestra una reducción en las manifestaciones cutáneas, podría estar asociada con una menor inducción de citoquinas inflamatorias o una modulación diferente del complemento, lo que podría resultar en una menor incidencia de daño cutáneo visible. Además, estas diferencias podrían estar influenciadas por factores como la carga viral, la duración de la viremia, y la competencia inmunológica del huésped, que varían no solo entre individuos, sino también en función del tipo de variante viral.

Además de las variantes virales, la fase de la enfermedad parece ser un factor determinante en la presentación de las manifestaciones cutáneas. Avellana Moreno et al. (10) sugirieron que las lesiones urticariales y exantemáticas son más comunes en las fases iniciales de la infección, lo que podría estar relacionado con la respuesta inflamatoria aguda inducida por la replicación viral activa y la liberación de citoquinas proinflamatorias como *IL-6*, *IL-1 $\beta$*  y *TNF- $\alpha$* . Estas manifestaciones tempranas pueden reflejar una reacción inflamatoria cutánea mediada por la activación del sistema inmune innato. En contraste, las lesiones vasculíticas, como la pseudo-perniosis, tienden a aparecer en fases más avanzadas o durante la fase de recuperación de la enfermedad, posiblemente reflejando una respuesta inmunológica más compleja, que involucra mecanismos adaptativos tardíos, activación del complemento y formación de inmunocomplejos. Esta diferenciación temporal en la presentación de las lesiones cutáneas podría indicar diferentes etapas de la respuesta inmunológica al SARS-CoV-2, lo que tiene implicaciones importantes para el diagnóstico, pronóstico y manejo clínico de los pacientes.

El impacto de estas diferencias en la presentación clínica de las manifestaciones cutáneas no debe subestimarse, ya que proporciona información crucial sobre la evolución de la enfermedad y puede ayudar a identificar a los pacientes en mayor riesgo de desarrollar complicaciones sistémicas. Por ejemplo, la presencia de lesiones vasculíticas en fases tardías podría ser indicativa de una activación inmune persistente o de una disfunción endotelial sostenida, factores que han sido asociados con un mayor riesgo de eventos trombóticos en pacientes con COVID-19. Por otro lado, las manifestaciones cutáneas tempranas como las lesiones urticariales podrían estar asociadas con un curso clínico más leve y una resolución más rápida, lo que sugiere que podrían actuar como un marcador de una respuesta inmune robusta pero controlada.

Es crucial también considerar cómo la evolución epidemiológica del COVID-19 afecta a las estrategias de manejo y tratamiento. A medida que se desarrollan nuevas variantes y cambian los perfiles de manifestaciones cutáneas, los clínicos deben mantenerse actualizados sobre los patrones emergentes y adaptar sus enfoques diagnósticos y terapéuticos en consecuencia. Por ejemplo, si se observa una tendencia hacia manifestaciones cutáneas menos severas con variantes futuras, podría ser posible reducir el uso de terapias inmunomoduladoras agresivas en estos pacientes. Sin embargo, si nuevas variantes se asocian con un aumento en las manifestaciones vasculíticas o complicaciones cutáneas severas, puede ser necesario adoptar un enfoque más proactivo en la identificación y manejo de estos casos para prevenir complicaciones sistémicas.

Para cerrar, la epidemiología de las manifestaciones cutáneas del COVID-19 es un área en constante evolución que requiere una vigilancia continua y una investigación dinámica. Las diferencias en la presentación y prevalencia de estas manifestaciones, influenciadas por factores como la variante viral específica, la fase de la enfermedad, y las características del huésped, subrayan la necesidad de un enfoque flexible y adaptativo en la atención clínica. Entender cómo estos factores interactúan para influir en la expresión dermatológica del COVID-19 no solo mejorará nuestra capacidad para diagnosticar y manejar estas manifestaciones, sino que también proporcionará información valiosa sobre la dinámica inmunológica y la patogenia del SARS-CoV-2. La integración de esta información en la práctica clínica permitirá una mejor estratificación del riesgo y un manejo más efectivo de los pacientes con COVID-19.

### Evaluación crítica de los patrones epidemiológicos

La epidemiología de las manifestaciones cutáneas del COVID-19 refleja la complejidad de la interacción huésped-patógeno y la heterogeneidad clínica de la enfermedad. Freeman et al. (2) y Recalcati (1) han argumentado que esta variabilidad en la presentación clínica puede ser influenciada por una combinación de factores, que incluyen la predisposición genética del paciente, el estado inmunológico preexistente, la carga viral durante la infección, y la presencia de coinfecciones con otros patógenos. Sin embargo, a pesar de estas hipótesis, la mayoría de los estudios epidemiológicos actuales carecen de un

enfoque sistemático para evaluar de manera integral estos factores, lo que limita nuestra capacidad para identificar con precisión los determinantes que subyacen a las manifestaciones cutáneas en pacientes con *COVID-19*.

Uno de los principales desafíos en la comprensión de los patrones epidemiológicos de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* es la falta de uniformidad en la metodología de los estudios existentes. La mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones hospitalizadas, que representan solo una fracción de la experiencia clínica total del covid-19. Este enfoque introduce un sesgo significativo, ya que las manifestaciones cutáneas en pacientes ambulatorios o aquellos con formas leves del *COVID-19* pueden estar infrareportadas o no ser reconocidas por los clínicos debido a la ausencia de complicaciones sistémicas graves. Como resultado, nuestra comprensión de la epidemiología de estas manifestaciones en la población general es incompleta. Por ejemplo, las lesiones urticariales o exantemáticas, que podrían ser comunes en casos leves, pueden no ser registradas o consideradas clínicamente relevantes en pacientes que no requieren hospitalización. Este sesgo de selección subraya la necesidad de estudios más inclusivos y representativos que abarquen una gama más diversa de pacientes en términos de gravedad de la enfermedad, comorbilidades y características demográficas.

Además, la falta de un enfoque sistemático en muchos estudios para evaluar factores como la predisposición genética y el estado inmunológico preexistente es una limitación crítica. Se ha sugerido que ciertos polimorfismos genéticos podrían predisponer a los individuos a desarrollar manifestaciones cutáneas específicas en respuesta a infecciones virales, incluida la infección por *SARS-CoV-2*. Por ejemplo, variaciones en genes relacionados con la respuesta inmunitaria innata, como los que codifican para proteínas del sistema del complemento o receptores tipo Toll, podrían influir en la susceptibilidad a lesiones vasculíticas o urticariales. Además, el estado inmunológico preexistente, que puede estar influenciado por factores como la edad, las comorbilidades crónicas, y el uso de inmunosupresores, también podría afectar la presentación y la evolución de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*. Sin embargo, estos factores no han sido evaluados de manera sistemática en la mayoría de los estudios epidemiológicos actuales, lo que limita nuestra capacidad para identificar patrones claros o desarrollar guías clínicas basadas en la evidencia para el manejo de estas manifestaciones.

Otro aspecto crucial a considerar es cómo la carga viral y la coinfección con otros patógenos pueden modificar la presentación de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*. La carga viral alta ha sido asociada con un curso más severo de la enfermedad y una mayor incidencia de complicaciones sistémicas, incluidas las manifestaciones cutáneas. Es posible que una carga viral más alta desencadene una respuesta inmunitaria más intensa, lo que podría explicar la aparición de lesiones cutáneas más severas, como la vasculitis leucocitoclástica o la trombosis microvascular. Por otro lado, la coinfección con otros patógenos, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, podría complicar aún más la presentación clínica y la interpretación de las manifestaciones cutáneas, lo que subraya la necesidad de estudios que incluyan un análisis más detallado de estos factores.

Además, es fundamental reconocer que la evolución de la pandemia y la aparición de nuevas variantes del *SARS-CoV-2* han cambiado drásticamente la epidemiología de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*. Variantes como Delta y Ómicron, que tienen diferentes perfiles de transmisibilidad y patogenicidad, no solo han influido en la gravedad general de la enfermedad, sino también en la naturaleza y frecuencia de las manifestaciones cutáneas observadas. Por ejemplo, se ha documentado que la variante Delta se asocia con una mayor incidencia de lesiones vesiculares, mientras que la variante Ómicron parece tener una menor prevalencia de manifestaciones cutáneas. Estas diferencias pueden estar relacionadas con mutaciones específicas en la proteína "Spike" del virus, que es crítica para la entrada viral en las células huésped y también puede influir en la modulación de la respuesta inmunológica del huésped. Mutaciones en la "Spike" podrían afectar la forma en que el sistema inmunológico del huésped reconoce y responde al virus, lo que a su vez podría influir en la aparición de manifestaciones cutáneas.

Estas observaciones destacan la necesidad de una vigilancia epidemiológica continua y adaptativa para monitorear cómo las diferentes variantes virales afectan la presentación clínica del *COVID-19*, incluidas las manifestaciones cutáneas. Esto es particularmente importante a medida que nuevas variantes siguen emergiendo, cada una con características únicas que podrían influir en la epidemiología de las manifestaciones cutáneas. Una vigilancia continua permitirá a los clínicos y epidemiólogos ajustar las estrategias de manejo y tratamiento en tiempo real, basándose en los perfiles de presentación cambiantes. También es crucial considerar cómo los cambios en la inmunidad de la población, debido a la vacunación masiva y la inmunidad natural adquirida, podrían afectar la prevalencia y la presentación de las manifestaciones cutáneas en futuros brotes o picos de infección.

En conclusión, la epidemiología de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* es compleja y multifacética, influenciada por una serie de factores interrelacionados que incluyen la predisposición genética, el estado inmunológico, la carga viral, las coinfecciones, y las características específicas de la variante viral. La mayoría de los estudios actuales no abordan de manera adecuada esta complejidad, lo que limita nuestra comprensión completa de los patrones epidemiológicos y los determinantes de las manifestaciones cutáneas en esta enfermedad. Para avanzar en este campo, es esencial desarrollar estudios epidemiológicos más rigurosos y sistemáticos que consideren una gama más amplia de factores y que incluyan una población de estudio más diversa y representativa. Esto no solo mejorará nuestra comprensión de la epidemiología de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*, sino que también proporcionará una base más sólida para desarrollar estrategias de manejo clínico más efectivas y basadas en la evidencia.

## PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo, como se ha mencionado antes, se ocupa de examinar las manifestaciones cutáneas que han

sido reportadas en pacientes con COVID-19 desde el inicio de la pandemia en 2019 hasta 2024. Este análisis se enfocó en describir los diferentes tipos de lesiones dermatológicas asociadas con la infección por SARS-CoV-2 y explorar los mecanismos subyacentes que podrían explicar su aparición. Debido a la naturaleza multifacética de las manifestaciones cutáneas, que van desde erupciones leves hasta complicaciones vasculares graves, la metodología que se siguió fue la de una revisión sistemática, con el objetivo de sintetizar la vasta y creciente literatura disponible y ofrecer una visión integral y rigurosa del tema.

La revisión sistemática es una metodología bien establecida en la investigación científica que tiene como objetivo identificar, evaluar y sintetizar los estudios más relevantes sobre un tema específico. En este caso, la revisión sistemática se centró en estudios que investigan las manifestaciones cutáneas del COVID-19, con un enfoque en aquellos que proporcionan datos clínicos y mecanistas sólidos, así como en investigaciones que analizan las intervenciones terapéuticas y los resultados clínicos. Dada la heterogeneidad de las lesiones cutáneas observadas en estos pacientes, que incluyen lesiones urticariales, vesicubullosas, vasculitis y trombosis microvascular, fue esencial realizar una búsqueda exhaustiva en bases de datos clave y aplicar un riguroso proceso de selección.

Las bases de datos seleccionadas para esta revisión fueron: PubMed, Google Scholar, Scopus, Cochrane Library, Embase y Web of Science. Cada una de estas bases de datos fue elegida por su capacidad para proporcionar estudios especializados en diversas áreas relevantes, como biomedicina, dermatología, inmunología y farmacología. La inclusión de múltiples bases de datos garantizó que la búsqueda fuera lo más amplia posible, maximizando la probabilidad de identificar estudios relevantes y minimizando el riesgo de sesgos en la selección de la literatura.

PubMed fue la primera base de datos consultada, dado su reconocimiento como la principal fuente de estudios revisados por pares en biomedicina. Las búsquedas en PubMed incluyeron términos clave como "COVID-19 AND manifestaciones cutáneas", "COVID-19 AND lesiones vasculíticas", "SARS-CoV-2 AND trombosis microvascular", y "SARS-CoV-2 AND piel". Se utilizaron operadores booleanos (AND, OR) para combinar términos y obtener resultados específicos. Además, se aplicaron truncamientos (por ejemplo, "lesion\*") para incluir variaciones de las palabras clave y garantizar la inclusión de estudios que cubrieran diferentes tipos de lesiones cutáneas. PubMed fue especialmente útil para localizar estudios clínicos que examinan los mecanismos patológicos de las lesiones, como la activación del complemento y la disfunción endotelial.

Google Scholar se utilizó como una base de datos complementaria debido a su capacidad para indexar una amplia gama de fuentes académicas, incluyendo literatura gris, tesis y documentos de conferencias que no siempre están disponibles en bases de datos más especializadas. El uso de Google Scholar permitió obtener estudios preliminares y publicaciones de acceso abierto que han sido esenciales en la rápida diseminación del conocimiento sobre COVID-19. Las búsquedas incluyeron términos como "COVID-19 AND skin lesions AND vasculitis", "SARS-CoV-2 AND immune res-

ponse AND dermatology", lo que permitió capturar estudios que abordaban tanto aspectos clínicos como inmunológicos de las manifestaciones cutáneas.

Scopus fue otra de las bases de datos cruciales para esta revisión, ya que permite acceder a estudios interdisciplinarios, conectando la dermatología con otras áreas relevantes como la inmunología, la virología y la fisiopatología. Las búsquedas en Scopus incluyeron frases como "COVID-19 AND dermatology AND pathophysiology" y "SARS-CoV-2 AND immune response AND skin lesions". Esta plataforma fue particularmente útil para identificar estudios mecanistas que exploran cómo la respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2 puede desencadenar diferentes manifestaciones cutáneas, desde reacciones inflamatorias hasta lesiones vasculíticas.

La Cochrane Library fue fundamental para la identificación de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados sobre el manejo clínico de las manifestaciones dermatológicas en pacientes con COVID-19. Cochrane Library se especializa en revisiones de alta calidad y estudios clínicos que proporcionan evidencia sólida sobre la eficacia de las intervenciones terapéuticas. Las búsquedas incluyeron términos como "COVID-19 AND skin lesions AND randomized controlled trials", lo que permitió identificar estudios que evalúan la eficacia de tratamientos inmunomoduladores, anticoagulantes y terapias antiinflamatorias en el tratamiento de complicaciones dermatológicas.

Embase, con su enfoque en farmacología y ensayos clínicos, resultó especialmente útil para identificar estudios que abordan el uso de terapias específicas para el tratamiento de manifestaciones cutáneas graves, como la vasculitis leucocitoclástica y la trombosis cutánea. Las búsquedas en Embase incluyeron términos como "COVID-19 AND skin lesions AND immunomodulatory treatment" y "SARS-CoV-2 AND dermatology AND therapeutic approaches". Esta base de datos permitió identificar estudios que exploran las intervenciones farmacológicas más avanzadas y sus efectos en pacientes con COVID-19 que presentan complicaciones dermatológicas severas.

Por último, se usó Web of Science al ser una base de datos adicional que permite acceder a estudios multidisciplinarios, muchos de los cuales se centran en la interacción entre el sistema inmunitario y la piel. Esta base de datos proporcionó estudios sobre los mecanismos moleculares y celulares subyacentes a las manifestaciones cutáneas observadas en pacientes con COVID-19, como la activación del complemento y la disfunción endotelial que conducen a trombosis cutánea.

En esta metodología también se usó el marco PROMPT, desarrollado por la Open University. PROMPT (Presentación, Relevancia, Objetividad, Método y Proximidad Temporal) es una herramienta diseñada para evaluar de manera integral la calidad de los estudios científicos. La Presentación se evaluó considerando la claridad y coherencia en la exposición de los objetivos, la metodología y los resultados. Se priorizaron estudios que describían detalladamente los métodos utilizados, especialmente aquellos que empleaban técnicas avanzadas como biopsias cutáneas, inmunohistoquímica y dermatoscopia. La



Relevancia fue un criterio fundamental, ya que solo se incluyeron estudios directamente relacionados con las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*, excluyendo aquellos que no aportaban información clínicamente aplicable. La Objetividad se evaluó considerando el sesgo potencial en los estudios, excluyendo aquellos con conflictos de interés o conclusiones que no estuvieran respaldadas por datos. El Método fue otro criterio clave, y se seleccionaron estudios que utilizaban metodologías robustas, como ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, y revisiones sistemáticas con criterios claros de inclusión y exclusión. Finalmente, la Proximidad Temporal se aseguró seleccionando estudios recientes, publicados entre 2019 y 2024, con el fin de proporcionar la visión más actualizada de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*.

Se establecieron estrictos criterios de inclusión y exclusión para garantizar la calidad de los estudios seleccionados. Solo se incluyeron estudios que proporcionaran datos clínicos verificables, incluyendo estudios de caso, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas. Se excluyeron aquellos estudios basados únicamente en observaciones anecdóticas o que no ofrecieran información diagnóstica sólida. Un ejemplo de esto es la exclusión de estudios que mencionaban manifestaciones cutáneas sin proporcionar datos detallados sobre su diagnóstico o tratamiento.

Una vez obtenidos los estudios, se aplicaron técnicas avanzadas de revisión utilizando herramientas automáticas como Covidence, que permitió gestionar grandes volúmenes de literatura de manera eficiente. Este software facilitó la eliminación de duplicados y permitió la comparación entre estudios, asegurando que la selección final incluyera solo aquellos estudios de mayor calidad.

Además de las búsquedas primarias, se revisaron las listas de referencias de los estudios seleccionados para identificar artículos adicionales relevantes que pudieran haber sido pasados por alto. Este enfoque manual garantizó que no se omitieran estudios clave que cumplieran con los criterios de inclusión. Esta revisión exhaustiva fue crucial para incluir estudios sobre manifestaciones cutáneas menos comunes, como la trombocitopenia púrpura y el síndrome de Sweet, que no siempre son abordadas en estudios más generales.

Por último, se reconoció que uno de los mayores desafíos en la revisión fue la heterogeneidad de los estudios, tanto en términos de las poblaciones estudiadas como en los métodos utilizados. Para abordar esta limitación, se realizó un análisis crítico de la calidad de los estudios mediante el sistema *GRADE* (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que permitió evaluar la solidez de la evidencia proporcionada. Esta herramienta fue esencial para categorizar los estudios en función de la calidad de su evidencia y su aplicabilidad clínica, desde estudios con evidencia sólida hasta aquellos que presentaban limitaciones metodológicas.

Finalmente, el análisis crítico de la literatura permitió identificar áreas donde persisten importantes lagunas de conocimiento. A pesar de los avances en la comprensión de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*, sigue siendo necesario realizar más estudios mecanicistas que exploren cómo la disfunción endotelial y la activación del comple-

mento contribuyen al desarrollo de lesiones vasculíticas y trombóticas en la piel. Además, persisten importantes preguntas sobre el impacto a largo plazo de estas lesiones en los pacientes que han superado la infección aguda por *SARS-CoV-2*.

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL COVID-19: GENERALIDADES

### Clasificación de las manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas en pacientes con *COVID-19* abarcan un espectro clínico amplio y complejo, que varía desde erupciones inespecíficas hasta lesiones vasculíticas severas. Esta diversidad refleja las distintas respuestas inmunológicas individuales al *SARS-CoV-2* y la interacción compleja entre el virus y el sistema inmunológico del huésped. Para clasificar estas manifestaciones de manera efectiva, es esencial un enfoque multidimensional que combine datos clínicos, hallazgos histopatológicos y marcadores moleculares, junto con una comprensión profunda de los mecanismos patogénicos subyacentes.

Las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* se pueden clasificar en varias categorías principales basadas en sus características clínicas y patológicas: Erupciones maculopapulares, lesiones urticariales, lesiones vesiculobullosas y fenómenos vasculíticos, como la trombosis microvascular y la vasculitis leucocitoclástica. Cada uno de estos subtipos presenta fisiopatologías distintas y tiene diferentes implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

### Erupciones maculopapulares

Las erupciones maculopapulares, o exantemas morbiliformes, son una de las manifestaciones cutáneas más comunes del *COVID-19*, observadas en aproximadamente el 47% de los pacientes con síntomas dermatológicos. Caracterizadas por máculas y pápulas eritematosas, estas lesiones suelen ser pruriginosas y aparecen en la fase aguda de la enfermedad, acompañadas a menudo de fiebre y otros síntomas sistémicos, lo que sugiere una vinculación con la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por el virus.

Histológicamente, las biopsias de estas erupciones muestran un infiltrado dérmico perivascular compuesto por linfocitos T, predominantemente CD4+ y CD8+, junto con células dendríticas activadas y células plasmáticas, lo que indica una respuesta inflamatoria mediada por células T. Este patrón sugiere una respuesta inmune celular activa contra antígenos virales presentes en la piel o la activación de células inflamatorias circulantes que migran al tejido cutáneo en respuesta a citoquinas liberadas sistémicamente.

Además, la activación del sistema del complemento ha sido propuesta como un factor contribuyente en la patogénesis de estas lesiones. Magro et al. (5) documentaron la presencia de depósitos de C3 y C5b-9 en biopsias de piel, sugiriendo que la activación del complemento podría desempeñar un papel significativo en la inflamación y el daño tisular observado. Esta activación complementaria



ria terminal no solo puede contribuir a la inflamación local, sino también a la trombosis microvascular, un fenómeno común del COVID-19 severo.

### **Lesiones urticariales**

Las lesiones urticariales son una manifestación relativamente común del COVID-19, reportadas en aproximadamente el 19% de los casos. Caracterizadas por la aparición súbita de pápulas y placas edematosas, a menudo pruriginosas, pueden ser transitorias o persistentes y aparecer en cualquier momento durante el curso de la enfermedad. Estas lesiones pueden preceder otros síntomas del COVID-19, como fiebre o tos, lo que sugiere su potencial uso como marcador temprano de la infección.

El mecanismo patogénico de las lesiones urticariales del COVID-19 podría ser multifactorial. Algunos investigadores, como Goren et al. (11), han propuesto que estas lesiones representan una reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE, mientras que otros sugieren un componente de hipersensibilidad retardada mediada por células T. Histopatológicamente, las biopsias de estas lesiones han mostrado un infiltrado mixto de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T CD4+, indicando una combinación de mecanismos inmunológicos.

También se ha propuesto que la activación del complemento podría contribuir a la inflamación y el daño tisular en estas lesiones. Las anafilotoxinas generadas durante la activación del complemento (C3a, C5a) pueden inducir la degranulación de mastocitos y basófilos, promoviendo la inflamación local. Además, el SARS-CoV-2 puede inducir la activación del complemento a través de la vía lectina, contribuyendo a la inflamación sistémica y local observada.

### **Lesiones vesiculares**

Las lesiones vesiculares, o erupciones variceliformes, son menos comunes pero clínicamente significativas debido a su asociación con complicaciones sistémicas potencialmente severas. Estas lesiones suelen presentarse como vesículas o pústulas pequeñas, agrupadas en racimos, localizadas predominantemente en el tronco y las extremidades. Aparecen típicamente en la fase temprana de la enfermedad, lo que sugiere un posible vínculo con la viremia y la fase de replicación viral activa.

Histológicamente, estas lesiones muestran características como espongiosis epidérmica, acantólisis, necrosis de queratinocitos y un infiltrado inflamatorio compuesto predominantemente por linfocitos T CD8+. Aunque la patogénesis de estas lesiones podría estar mediada más por la respuesta inmune del huésped que por la infección directa de las células cutáneas, también se ha sugerido que podrían resultar de una reactivación de virus latentes, como el virus varicela-zóster, en el contexto de la inmunosupresión transitoria asociada con COVID-19.

La activación del complemento también podría desempeñar un papel en la patogénesis de las lesiones vesiculares. La formación de complejos inmunes y la generación de anafilotoxinas pueden inducir la degranulación de masto-

citocitos y promover la inflamación local, contribuyendo al daño cutáneo.

### **Pseudo-Perniosis (“COVID Toes”)**

La pseudo-perniosis, o “COVID toes”, es una de las manifestaciones cutáneas más distintivas observadas en pacientes con COVID-19, afectando principalmente a los dedos de las manos y los pies. Estas lesiones se presentan como máculas eritematosas, pápulas edematosas, vesículas o incluso necrosis distal en casos severos. A menudo persisten durante varias semanas después de la resolución de los síntomas respiratorios, lo que sugiere una disfunción inmunológica prolongada o una respuesta inflamatoria persistente.

Desde una perspectiva patogénica, la pseudo-perniosis parece reflejar una microangiopatía trombótica o una vasculitis de pequeños vasos, potencialmente inducida por la activación del complemento y la formación de microtrombos. Los hallazgos histopatológicos, como la presencia de depósitos de C5b-9 y fibrina en los vasos dérmicos, respaldan esta hipótesis.

El proceso inflamatorio también puede implicar una activación anómala de células inmunitarias, particularmente linfocitos T y macrófagos, que liberan citoquinas proinflamatorias contribuyendo al daño vascular y a la formación de trombos. Este tipo de microangiopatía podría tener implicaciones clínicas significativas, particularmente en el contexto del COVID-19 severo.

### **Manifestaciones vasculíticas**

Las manifestaciones vasculíticas del COVID-19, aunque menos comunes, son de gran importancia clínica debido a su potencial para indicar inflamación vascular sistémica. Estas incluyen púrpura palpable, livedo reticularis, úlceras cutáneas y necrosis cutánea. Magro et al. (5) han propuesto que estas manifestaciones podrían ser el resultado de una activación endotelial sistémica mediada por citoquinas y formación de complejos inmunes.

Histológicamente, las biopsias de estas lesiones han mostrado depósitos de C3, IgA, IgM e IgG en las paredes de los vasos, lo que sugiere un papel significativo de la hipersensibilidad tipo III en la patogénesis de estas lesiones. La evidencia de trombosis intravascular y necrosis endotelial también sugiere que la vasculopatía sistémica podría estar mediada por una cascada de coagulación desregulada, reflejando una inflamación sistémica severa y un daño microvascular generalizado.

El concepto de “trombosis inmunitaria” es clave para entender estas manifestaciones, donde la formación de trombos en la microvasculatura es mediada por la respuesta inmunitaria, involucrando la activación del complemento y la liberación de citoquinas proinflamatorias.

## Evaluación crítica de la clasificación y desafíos diagnósticos

Aunque la clasificación actual de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* ofrece un marco útil para la evaluación clínica y el manejo, existen limitaciones significativas. Muchas clasificaciones, como las de Galván Casas et al. (7) y Freeman et al. (2), se basan en criterios clínicos descriptivos que pueden ser subjetivos y variar según el observador. Además, estas clasificaciones suelen no considerar los mecanismos patogénicos subyacentes, lo que limita su capacidad para correlacionar las manifestaciones cutáneas con la patogénesis del *SARS-CoV-2*.

La falta de estandarización en los métodos de recolección de datos y la interpretación de los hallazgos clínicos y patológicos representa otro desafío. Christensen & Jafferany (6) señalan que la variabilidad en los métodos de biopsia, tinción histológica e interpretación de resultados ha llevado a inconsistencias en la literatura, dificultando la comparación de estudios y la generalización de los resultados.

La falta de consenso sobre la terminología y clasificación de las manifestaciones cutáneas ha generado confusión en la literatura, complicando la comunicación entre clínicos e investigadores y el desarrollo de guías clínicas estandarizadas. Desde una perspectiva epidemiológica, la mayoría de los estudios se han centrado en poblaciones hospitalizadas, lo que introduce un sesgo de selección significativo. Para mejorar la comprensión y manejo de estas manifestaciones, se requieren estudios multicéntricos más amplios, con criterios diagnósticos estandarizados y una integración de datos clínicos, patológicos y moleculares.

En conclusión, las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* reflejan la complejidad de la respuesta inmune del huésped al *SARS-CoV-2*. A través de una mejor comprensión de los mecanismos patogénicos subyacentes y una clasificación más precisa, podemos mejorar el diagnóstico, manejo y pronóstico de estas manifestaciones, optimizando así el cuidado de los pacientes con *COVID-19*.

## Mecanismos patogénicos propuestos

Los mecanismos patogénicos que subyacen a las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* son diversos y multifactoriales, reflejando la complejidad de la interacción entre el *SARS-CoV-2* y el sistema inmunológico del huésped. La evidencia actual sugiere que estos mecanismos pueden abarcar desde respuestas inflamatorias locales hasta complicaciones vasculares sistémicas, subrayando el papel central del endotelio, el complemento y la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa. La comprensión de estos mecanismos es crucial para mejorar tanto el diagnóstico como el manejo terapéutico de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*, y puede proporcionar información valiosa sobre la patogenia general de la enfermedad.

### Disfunción endotelial y trombosis microvascular

La disfunción endotelial y la trombosis microvascular han emergido como mecanismos clave en la patogénesis de muchas manifestaciones cutáneas observadas del *COVID-19*. Sachdeva et al. (12) y Daneshgaran et al. (13) han de-

mostrado que el *SARS-CoV-2* puede infectar directamente las células endoteliales a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se expresa ampliamente en el endotelio vascular. La infección de las células endoteliales por *SARS-CoV-2* resulta en daño endotelial directo, lo que desencadena una cascada de eventos que incluyen activación del complemento, liberación de citoquinas proinflamatorias, y activación de la cascada de coagulación. Estos procesos conducen a una trombosis microvascular, que puede manifestarse clínicamente como lesiones vasculíticas cutáneas, tales como púrpura palpable, livedo reticularis, y necrosis cutánea.

La activación del complemento, particularmente a través de la vía alternativa, juega un papel crítico en la inflamación endotelial y la formación de trombos del *COVID-19*. Cuando el complemento se activa, genera productos como C3a y C5a, que son potentes anafilotoxinas que promueven la inflamación al atraer y activar neutrófilos, macrófagos y otras células inmunitarias. Además, la formación del complejo de ataque a la membrana (C5b-9) puede causar daño directo a las células endoteliales, contribuyendo aún más a la disfunción endotelial y a la coagulopatía. Magro et al. (5) han sugerido que estas manifestaciones reflejan una trombosis microvascular sistémica que no solo afecta a la piel, sino también a otros órganos, como los pulmones, los riñones y el cerebro, contribuyendo a las complicaciones tromboembólicas observadas del *COVID-19*.

La disfunción endotelial del *COVID-19* también puede estar mediada por la interacción entre las citoquinas inflamatorias y las células endoteliales. Las citoquinas proinflamatorias, como *IL-6*, *TNF- $\alpha$*  e *IL-1 $\beta$* , pueden inducir la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, promoviendo la adherencia de leucocitos y plaquetas al endotelio. Esto puede llevar a la activación del endotelio y a la formación de trombos. Además, la inflamación sostenida puede inducir una forma de apoptosis endotelial llamada "anoikis," que ocurre cuando las células pierden su adhesión al sustrato extracelular, contribuyendo a la formación de microtrombos y a la progresión de la trombosis microvascular.

La formación de microtrombos es un componente esencial del daño endotelial y puede tener efectos en cascada que afectan no solo a la piel, sino también a otros órganos. La presencia de microtrombos en la piel, manifestada como lesiones vasculíticas, puede reflejar un proceso patológico más amplio que afecta al lecho microvascular sistémico. Este proceso puede conducir a una reducción del flujo sanguíneo y a la isquemia tisular, lo que explica la aparición de lesiones como el livedo reticularis y la necrosis cutánea. En este contexto, las manifestaciones cutáneas pueden servir como un marcador clínico de daño microvascular sistémico y de riesgo de complicaciones trombóticas más graves.

### Activación del complemento y formación de complejos inmunes

La activación del complemento y la formación de complejos inmunes son mecanismos patogénicos importantes

que contribuyen a la inflamación endotelial y las trombosis observadas del COVID-19. Los complejos inmunes, formados por antígenos virales y anticuerpos específicos, pueden depositarse en las paredes vasculares, activando la vía clásica del complemento. Este proceso resulta en la generación de anafilotoxinas y en la formación de complejos de ataque a la membrana, que pueden causar daño directo al endotelio y promover la formación de trombos. Magro et al. (5) han demostrado que en pacientes con COVID-19, las biopsias cutáneas de lesiones vasculíticas muestran depósitos de C3, IgA, IgM, e IgG en los vasos dérmicos, lo que sugiere un papel significativo de la hipersensibilidad tipo III en la patogénesis de estas lesiones.

La activación del complemento también puede ser exacerbada por la liberación de factores procoagulantes y citoquinas inflamatorias en respuesta a la infección viral. En particular, la vía del complemento alterna puede ser activada de manera no específica por la superficie viral o por los componentes de las células endoteliales dañadas. Esta activación adicional del complemento puede amplificar la respuesta inflamatoria, perpetuando un ciclo de daño endotelial y formación de trombos. En este contexto, las manifestaciones cutáneas del COVID-19 no solo reflejan un daño local, sino también una respuesta inflamatoria sistémica que involucra múltiples vías inmunitarias y de coagulación.

La inflamación vascular observada del COVID-19 también podría estar mediada por una disfunción de la barrera endotelial. En condiciones normales, el endotelio actúa como una barrera selectiva que regula el paso de células y moléculas entre la sangre y los tejidos. Sin embargo, del COVID-19, el daño directo a las células endoteliales por el virus, combinado con la activación del complemento y la inflamación mediada por citoquinas, puede comprometer esta barrera, permitiendo la extravasación de células inflamatorias y mediadores procoagulantes en los tejidos circundantes. Este fenómeno puede llevar a una inflamación localizada, formación de edemas y un mayor riesgo de formación de trombos, manifestándose clínicamente como lesiones vasculíticas en la piel.

### **Activación inmune y respuesta inflamatoria**

Además de la disfunción endotelial, la activación de la respuesta inmune innata juega un papel fundamental en la patogénesis de las manifestaciones cutáneas inflamatorias observadas en pacientes con COVID-19, como las erupciones maculopapulares y urticariales. La interacción del SARS-CoV-2 con el sistema inmunológico del huésped provoca una respuesta inflamatoria que, si bien está destinada a controlar la replicación viral, puede conducir a una inflamación descontrolada y daño tisular.

Una vez que el SARS-CoV-2 entra en el organismo, las células del sistema inmune innato, como los macrófagos y las células dendríticas, son algunas de las primeras en reconocer y responder al virus. Estas células son activadas a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), como los receptores tipo Toll (TLRs) y los receptores tipo NOD (NLRs), que detectan componentes virales y señales de daño celular. La activación de estos receptores desencadena una cascada de señalización que resulta en la producción de

citoquinas proinflamatorias, incluidas *IL-6*, *IL-1 $\beta$* , *TNF- $\alpha$* , y quimiocinas como *CCL2* y *CXCL10*, que juegan un papel crucial en el reclutamiento de células inflamatorias al sitio de infección.

La liberación de estas citoquinas por macrófagos activados y células dendríticas provoca una cascada inflamatoria que contribuye a la patogénesis de las manifestaciones cutáneas inflamatorias. Este proceso puede resultar en edema dérmico, infiltración de células inflamatorias como neutrófilos, linfocitos T, y células plasmáticas, así como daño directo a los queratinocitos. La infiltración de células inflamatorias en la piel no solo es responsable de las características clínicas observadas, como el enrojecimiento, el edema, y el prurito, sino que también puede provocar daño tisular adicional a través de la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y enzimas líticas.

Guarneri et al. (14) han sugerido que esta respuesta inmune desregulada, comúnmente conocida como "tormenta de citoquinas", podría estar mediada en parte por la activación del inflamasoma *NLRP3*. Este es un complejo multiproteico que se ensambla en respuesta a señales de peligro intracelular, como el ARN viral y los productos del daño celular. Una vez activado, el inflamasoma *NLRP3* promueve la maduración y liberación de *IL-1 $\beta$*  y *IL-18*, potentes citoquinas inflamatorias que amplifican la respuesta inmune y contribuyen al daño tisular. La activación del inflamasoma también puede llevar a una forma de muerte celular inflamatoria llamada piroptosis, que libera contenido celular proinflamatorio al espacio extracelular, exacerbando la inflamación local y sistémica.

La activación del inflamasoma y la liberación subsecuente de *IL-1 $\beta$*  y otras citoquinas inflamatorias no solo provocan daño tisular en la piel, sino que también pueden tener efectos sistémicos que contribuyen a la patogenia global del COVID-19. Esta inflamación sistémica puede afectar a múltiples órganos, incluyendo los pulmones, el corazón, y los riñones, lo que sugiere un efecto patogénico global del SARS-CoV-2 en el sistema inmunológico del huésped. Los efectos sistémicos de la activación inmune desregulada también pueden explicar las complicaciones trombóticas y las respuestas inflamatorias multisistémicas observadas del COVID-19 severo.

En el contexto de las manifestaciones cutáneas, la activación del inflamasoma *NLRP3* puede ser particularmente relevante para la génesis de lesiones como las erupciones urticariales y las lesiones vesiculares. Estas lesiones, que están caracterizadas por edema dérmico y vesiculación, pueden ser el resultado de una combinación de respuestas inflamatorias locales mediadas por citoquinas y daño directo a los queratinocitos inducido por la activación de células inflamatorias. Además, la liberación de histamina por mastocitos y basófilos, que pueden ser activados por citoquinas como *IL-1 $\beta$*  y *TNF- $\alpha$* , puede contribuir al prurito y al enrojecimiento observados en estas lesiones.

### **Evaluación crítica de los mecanismos patogénicos**

Aunque se han propuesto múltiples mecanismos patogénicos para explicar las manifestaciones cutáneas del COVID-19, persiste una notable falta de consenso y evi-



dencia concluyente en la literatura científica. Esta falta de claridad se debe en parte a la diversidad de presentaciones clínicas y a la complejidad inherente de la patogénesis del *COVID-19*, que involucra múltiples sistemas orgánicos y mecanismos inmunitarios. Si bien los estudios han identificado la disfunción endotelial, la activación del complemento, la trombosis microvascular, y la inflamación mediada por citoquinas como factores contribuyentes, la evidencia sigue siendo fragmentaria y a menudo contradictoria.

Una crítica importante a la literatura actual es que muchos estudios que investigan las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* son de naturaleza observacional y carecen de un enfoque mecanicista robusto que integre datos moleculares, celulares y clínicos. Bouaziz et al. (9) y Magro et al. (5) han subrayado la necesidad urgente de estudios mecanicistas más detallados que utilicen técnicas avanzadas como la secuenciación de ARN de célula única, la proteómica, y el análisis de expresión génica para aclarar estos mecanismos. Estas técnicas permitirían una caracterización más profunda y precisa de las respuestas inmunológicas y patológicas en la piel afectada, proporcionando una comprensión más completa de cómo el *SARS-CoV-2* interactúa con el sistema inmunológico y los tejidos cutáneos.

La secuenciación de ARN de célula única, por ejemplo, podría revelar la heterogeneidad de las respuestas celulares en las lesiones cutáneas, identificando subpoblaciones específicas de células inmunitarias o queratinocitos que están implicadas en la inflamación y el daño tisular. Del mismo modo, los estudios proteómicos podrían identificar perfiles de expresión de proteínas específicos que están asociados con diferentes subtipos de manifestaciones cutáneas, proporcionando biomarcadores potenciales para el diagnóstico y el manejo clínico. Sin estos enfoques mecanicistas detallados, sigue siendo difícil establecer una conexión clara entre las alteraciones moleculares y celulares observadas y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Otra limitación significativa en la investigación actual es la falta de estandarización en los métodos de estudio y en la interpretación de los resultados. Las variaciones en los métodos de recolección de muestras, las técnicas de biopsia, y los enfoques de tinción histológica han llevado a inconsistencias significativas en la literatura, dificultando la comparación de resultados entre estudios diferentes. Christensen & Jafferany (6) han destacado la necesidad de desarrollar protocolos estandarizados para la recolección de muestras, la realización de biopsias, y la interpretación de los hallazgos histopatológicos para mejorar la calidad y la comparabilidad de los estudios. Esto incluye implementar criterios uniformes para la clasificación de las manifestaciones cutáneas y utilizar técnicas de imagen avanzada para una evaluación más precisa.

En resumen, aunque se han identificado varios mecanismos patogénicos potenciales para las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*, sigue existiendo una necesidad crítica de estudios más robustos y estandarizados que integren enfoques moleculares, celulares y clínicos. Un enfoque más sistemático y mecanicista, combinado con estudios prospectivos multicéntricos, será esencial para avanzar en el conocimiento y el manejo de estas complejas manifestaciones en el contexto del *COVID-19*.

## REVISIÓN CRÍTICA DE LA LITERATURA

### Casos clínicos y series de casos

Los casos clínicos y las series de casos han sido fundamentales en la identificación inicial de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*. Estos informes han permitido detectar una variedad de presentaciones dermatológicas asociadas con la infección por *SARS-CoV-2*, proporcionando los primeros indicios de que el virus no solo afecta al sistema respiratorio, sino que también puede tener efectos significativos en la piel. Las observaciones clínicas iniciales, desde informes de casos hasta series multicéntricas más extensas, han descrito una amplia gama de manifestaciones cutáneas, desde erupciones inespecíficas hasta lesiones más graves, potencialmente indicativas de complicaciones sistémicas.

Gianotti et al. (15) documentaron varios casos de pacientes con *COVID-19* que presentaban una variedad de lesiones cutáneas, incluyendo erupciones maculopapulares, lesiones urticariales y lesiones vesiculobullosas. Estos estudios sugirieron una correlación temporal significativa entre la aparición de ciertas lesiones cutáneas y las diferentes fases de la enfermedad. Por ejemplo, las erupciones maculopapulares se observaron predominantemente en la fase aguda de la enfermedad, mientras que las lesiones vesiculobullosas tendían a presentarse en etapas más avanzadas del *COVID-19*. Esta correlación temporal podría indicar que las diferentes manifestaciones cutáneas reflejan distintas fases de la respuesta inmunitaria del huésped al *SARS-CoV-2*. Sin embargo, el mecanismo que conecta estas manifestaciones cutáneas con el curso de la enfermedad no está completamente claro y puede involucrar una combinación de factores inmunológicos, virales y del huésped.

El estudio de Marzano et al. (16) amplió estos hallazgos, destacando la importancia de la patología cutánea en la identificación de patrones específicos de respuesta inmune. En su análisis de casos clínicos, observaron diferentes patrones de infiltrado inflamatorio en biopsias cutáneas, que variaban desde infiltrados linfocíticos superficiales en casos más leves hasta infiltrados mixtos más profundos, incluyendo eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas, en casos más graves. Esto sugiere que la gravedad de la inflamación cutánea podría estar correlacionada con la gravedad sistémica del *COVID-19*, lo cual tendría implicaciones pronósticas significativas. La presencia de daño endotelial y trombosis en biopsias de lesiones cutáneas en pacientes con *COVID-19* severo podría reflejar la activación sistémica del complemento y la cascada de coagulación, indicando que las manifestaciones cutáneas podrían ser un marcador de una coagulopatía subyacente más grave.

Avellana Moreno et al. (10) y Fernández-Nieto et al. (17) documentaron varios casos de lesiones tipo pernio, conocidas como "*COVID toes*," en pacientes jóvenes con formas leves del *COVID-19*. Estos estudios sugirieron que estas lesiones podrían no ser el resultado de una infección viral directa de las células cutáneas, sino de una respuesta inmunológica desregulada. Las biopsias de estas lesiones revelaron infiltrados linfocíticos perivasculares con de-



pósitos de C3 y C5b-9, lo que sugiere que la activación del complemento podría desempeñar un papel en la patogénesis de estas manifestaciones. Este hallazgo apoya la hipótesis de que la activación del complemento y la formación de complejos inmunes pueden contribuir a la inflamación y al daño vascular en estos pacientes. Además, Jimenez-Cauhe et al. (18) encontraron evidencia de activación del complemento en pacientes con lesiones urticariales, sugiriendo que estas respuestas podrían estar mediadas por la vía alternativa del complemento. Esto plantea la posibilidad de que los inhibidores del complemento podrían ser una opción terapéutica potencial para manejar estas manifestaciones.

Bouaziz et al. (9) llevaron a cabo un estudio de serie de casos investigando una amplia variedad de manifestaciones cutáneas del COVID-19, desde erupciones maculopapulares hasta lesiones vasculíticas más graves. Este estudio destacó la diversidad de respuestas inmunológicas que pueden inducirse en la piel en respuesta al SARS-CoV-2, desde respuestas inflamatorias predominantemente celulares hasta respuestas humorales mediadas por inmunocomplejos. Las diferencias en la presentación clínica observadas en este estudio podrían reflejar variaciones en los mecanismos patogénicos subyacentes, desde la activación del complemento hasta la inmunidad celular mediada por células T. Estos hallazgos tienen importantes implicaciones para la clasificación y el tratamiento de estas manifestaciones, ya que diferentes mecanismos patogénicos pueden requerir enfoques terapéuticos distintos.

Sin embargo, es crucial reconocer las limitaciones inherentes a los estudios de casos clínicos y series de casos. Aunque estos estudios han proporcionado información valiosa sobre las posibles manifestaciones cutáneas del COVID-19, su naturaleza observacional y la falta de controles adecuados limitan la capacidad para establecer relaciones causales definitivas entre la infección por SARS-CoV-2 y las lesiones cutáneas observadas. Además, muchos de estos estudios se han realizado en poblaciones hospitalizadas, lo cual podría no reflejar la verdadera prevalencia y COVID-19 leve o asintomático.

Para abordar estas limitaciones, se requieren estudios más rigurosos y controlados. Los estudios prospectivos multicéntricos que incluyan una amplia gama de pacientes, desde aquellos con enfermedad leve hasta aquellos con presentaciones más severas, podrían proporcionar una comprensión más completa de la epidemiología y la patogénesis de las manifestaciones cutáneas del COVID-19. Además, el uso de técnicas avanzadas de investigación, como la secuenciación de ARN de célula única, la proteómica, y la imagen de alta resolución, podría ayudar a identificar biomarcadores específicos y mecanismos patogénicos relevantes para el desarrollo de estrategias de tratamiento dirigidas.

En conclusión, aunque los casos clínicos y las series de casos han sido fundamentales para identificar y caracterizar las manifestaciones cutáneas del COVID-19, existe una necesidad urgente de estudios más robustos y mecanicistas que puedan proporcionar una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes y su relevancia clínica. Las observaciones actuales sugieren una amplia gama de respuestas inmunológicas y patogénicas en la piel de pacien-

tes con COVID-19, reflejando la complejidad de la interacción entre el virus y el sistema inmunológico del huésped. Comprender mejor estos procesos es esencial para mejorar el diagnóstico, el manejo clínico y el desarrollo de tratamientos efectivos para las manifestaciones cutáneas del COVID-19.

### **Evaluación crítica de los casos clínicos y series de casos**

Si bien los casos clínicos y las series de casos han sido esenciales para identificar y describir las manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19, también presentan limitaciones metodológicas importantes que deben considerarse al interpretar los resultados y sus implicaciones clínicas. Una de las principales críticas a estos estudios es su naturaleza inherentemente descriptiva, que proporciona observaciones detalladas de fenómenos clínicos sin necesariamente establecer relaciones causales o comprender los mecanismos patogénicos subyacentes.

Gianotti et al. (15) y Marzano et al. (16), aunque ofrecen descripciones detalladas de manifestaciones cutáneas como erupciones maculopapulares, urticariales y vesiculobullosas, carecen de datos mecanicistas que expliquen los procesos biológicos que conducen al desarrollo de estas lesiones. Esto limita la capacidad para establecer una conexión directa entre la infección por SARS-CoV-2 y las manifestaciones cutáneas observadas. Por ejemplo, aunque se ha sugerido que las erupciones maculopapulares pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas proinflamatorias y la activación del complemento, la falta de estudios que utilicen técnicas avanzadas como la inmunohistoquímica o la secuenciación genética impide una comprensión completa de los mediadores inflamatorios específicos y los mecanismos celulares implicados en la patogénesis.

Otro problema en los casos clínicos y las series de casos es la falta de estandarización en los métodos de diagnóstico y la interpretación de los hallazgos histopatológicos. Avellana Moreno et al. (10) y Fernández-Nieto et al. (17), por ejemplo, utilizaron diferentes criterios para definir y clasificar las manifestaciones cutáneas en sus estudios. Esta falta de uniformidad complica la comparación entre estudios, tanto en términos de prevalencia como de patrones clínicos observados. Además, las variaciones en los resultados pueden reflejar diferencias en las poblaciones de estudio, los métodos de recolección de datos y la interpretación de los hallazgos histopatológicos. La presencia de infiltrados linfocíticos o la detección de depósitos de complemento puede interpretarse de manera diferente según los criterios utilizados, lo que puede llevar a conclusiones inconsistentes sobre la patogénesis de las lesiones cutáneas.

Esta falta de estandarización subraya la necesidad de desarrollar criterios diagnósticos estandarizados y protocolos de estudio para mejorar la comparabilidad de los estudios y la calidad de la evidencia disponible. Los estudios futuros deben considerar la adopción de enfoques uniformes para la recolección de muestras, la realización de biopsias y la interpretación de los hallazgos histopatológicos. Además, el uso de técnicas avanzadas de diagnóstico, como

la inmunofluorescencia directa, la inmunohistoquímica, y la microscopía electrónica, podría proporcionar información más detallada sobre los mecanismos subyacentes que causan las manifestaciones cutáneas del COVID-19.

Jimenez-Cauhe et al. (18) y Bouaziz et al. (9) han enfatizado la importancia de la biopsia cutánea para el diagnóstico diferencial de las manifestaciones cutáneas del COVID-19. Las biopsias permiten una evaluación detallada de los cambios histopatológicos, como la presencia de infiltrados inflamatorios, depósitos de inmunocomplejos y trombosis microvascular, que pueden proporcionar pistas sobre los mecanismos patogénicos involucrados. Sin embargo, la mayoría de los estudios actuales no han utilizado técnicas avanzadas de diagnóstico, como la inmunohistoquímica o los estudios moleculares, para identificar patógenos específicos o mediadores inflamatorios implicados en la patogénesis de las manifestaciones cutáneas. Esta limitación impide una comprensión más profunda de cómo el SARS-CoV-2 interactúa con la piel y el sistema inmunológico, y limita la capacidad para desarrollar enfoques terapéuticos dirigidos que aborden los mecanismos subyacentes específicos.

Finalmente, la falta de seguimiento a largo plazo en estos estudios representa una limitación significativa para comprender las implicaciones clínicas a largo plazo de las manifestaciones cutáneas del COVID-19. Aunque algunas manifestaciones cutáneas, como las lesiones tipo pernio o "COVID toes," se han asociado con formas más leves de la enfermedad, no está claro si estas lesiones impactan el pronóstico a largo plazo o si están asociadas con un mayor riesgo de complicaciones sistémicas. Tampoco se sabe si las manifestaciones cutáneas podrían ser indicadores de complicaciones post-COVID, como la "COVID prolongada" o el síndrome inflamatorio multisistémico en adultos (MIS-A).

Para abordar estas limitaciones, se requieren estudios prospectivos bien diseñados con cohortes más grandes y métodos de diagnóstico estandarizados. Estos estudios deberían incluir un seguimiento a largo plazo para evaluar la evolución clínica de los pacientes con manifestaciones cutáneas y determinar si estas tienen algún impacto en el pronóstico a largo plazo. Además, el uso de técnicas avanzadas de investigación, como la secuenciación de ARN de célula única, la proteómica, y el análisis de expresión génica, podría proporcionar una comprensión más profunda de los mecanismos patogénicos involucrados y ayudar a identificar nuevos objetivos terapéuticos.

En conclusión, aunque los casos clínicos y las series de casos han sido fundamentales para la identificación inicial y descripción de las manifestaciones cutáneas del COVID-19, presentan limitaciones que deben ser abordadas para mejorar nuestra comprensión de estos fenómenos. La falta de evidencia mecanicista, la variabilidad en los métodos de estudio y la falta de seguimiento a largo plazo limitan la capacidad para establecer relaciones causales y desarrollar enfoques terapéuticos efectivos. Para avanzar en este campo, será crucial realizar estudios más rigurosos y estandarizados que integren datos moleculares, celulares y clínicos, y que incluyan un seguimiento a largo plazo para evaluar el impacto de las manifestaciones cutáneas en el curso de la enfermedad y su pronóstico a largo plazo.

## Revisiones y Estudios de Cohorte

Las revisiones sistemáticas y los estudios de cohortes han proporcionado una comprensión más profunda y matizada de la epidemiología, la patogénesis, y el manejo de las manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19. A diferencia de los informes de casos y las series de casos, estos estudios permiten una evaluación más robusta y cuantitativa de las asociaciones entre las manifestaciones cutáneas y las características clínicas, inmunológicas y virológicas del SARS-CoV-2. Esta aproximación es fundamental para desarrollar guías clínicas basadas en la evidencia y para comprender mejor el papel de la piel como órgano diana en la infección por SARS-CoV-2.

### Revisiones sistemáticas

Tang et al. (8) llevaron a cabo una revisión sistemática exhaustiva que analizó la prevalencia y las características clínicas de las manifestaciones cutáneas del COVID-19. Este estudio incluyó más de 500 artículos y proporcionó una evaluación global de la literatura disponible, identificando patrones emergentes en la presentación de manifestaciones cutáneas. Uno de los hallazgos clave fue que las manifestaciones cutáneas eran significativamente más comunes en pacientes con COVID-19 severo, lo que sugiere una posible correlación entre la gravedad de la enfermedad y la respuesta inflamatoria sistémica. Los autores propusieron que estas manifestaciones cutáneas podrían servir como un marcador clínico de una respuesta inflamatoria exagerada, mediada potencialmente por una "tormenta de citoquinas", que implica una liberación masiva de mediadores inflamatorios como IL-6, TNF- $\alpha$ , e IL-1 $\beta$ . Estos mediadores no solo contribuyen al daño pulmonar y a la disfunción multiorgánica, sino que también podrían ser responsables de las manifestaciones cutáneas observadas. Sin embargo, la heterogeneidad en los criterios de inclusión, la falta de uniformidad en la descripción de las lesiones, y los métodos de diagnóstico utilizados en los estudios analizados limitaron la capacidad de esta revisión para establecer una relación causal clara entre las manifestaciones cutáneas y la gravedad de la enfermedad.

### Estudios de cohorte

Freeman et al. (2) realizaron un estudio de cohorte multicéntrico que incluyó a más de 1,000 pacientes con manifestaciones cutáneas asociadas a COVID-19. Este estudio proporcionó una clasificación detallada de las manifestaciones cutáneas, categorizándolas en cinco patrones principales: Maculopapular, urticarial, vesicular, tipo pernio (pseudo-perniosis), y vasculítico. La investigación exploró la relación entre estos diferentes patrones cutáneos y la gravedad de la enfermedad, la respuesta inmunológica, y los factores de riesgo subyacentes. Los hallazgos indicaron que las lesiones vesiculares y vasculíticas estaban más comúnmente asociadas con COVID-19 severo, mientras que las lesiones urticariales y maculopapulares eran más frecuentes en pacientes con enfermedad leve a moderada. Esto sugiere que las manifestaciones cutáneas podrían reflejar diferentes fases o fenotipos de la respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2, con implicaciones importantes para

la estratificación del riesgo y el manejo clínico. Además, los autores sugirieron que las manifestaciones cutáneas, especialmente las vasculíticas, podrían ser marcadores pronósticos del COVID-19, indicando una mayor activación del complemento y un riesgo elevado de complicaciones tromboticas.

Otro estudio de cohorte relevante, realizado por Genovese et al. (19), evaluó la evolución temporal de las manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19. Este estudio encontró que ciertas manifestaciones, como las lesiones tipo pernio ("COVID toes") y las lesiones vesiculares, presentaban un curso clínico más prolongado y a menudo persistían incluso después de la resolución de los síntomas respiratorios. Esto sugiere que las manifestaciones cutáneas podrían no ser solo un fenómeno transitorio, sino que podrían reflejar una respuesta inmunológica prolongada o persistencia viral en ciertos compartimentos del huésped, como la piel. Además, se propuso que la persistencia de estas manifestaciones podría estar asociada con un mayor riesgo de complicaciones sistémicas a largo plazo, como trombosis venosa profunda o síndrome inflamatorio multisistémico en adultos (MIS-A). Estos resultados subrayan la importancia de un seguimiento clínico a largo plazo para los pacientes con manifestaciones cutáneas, ya que podrían ser indicativas de una respuesta inflamatoria sistémica continua o de una enfermedad subyacente persistente.

Mohseni Afshar et al. (20) realizaron una revisión sistemática centrada en la fisiopatología de las manifestaciones cutáneas del COVID-19, analizando el papel de la activación del complemento, la disfunción endotelial, y la formación de trombos en la patogénesis de estas lesiones. Estos científicos sugirieron que la activación del complemento, particularmente a través de la vía alternativa, podría ser un factor clave en la patogénesis de las manifestaciones cutáneas vasculíticas, como la púrpura palpable y el livedo reticularis. Esta activación podría estar mediada por complejos inmunes circulantes o inducida directamente por el SARS-CoV-2 en las células endoteliales. Además, se propuso que la presencia de estas lesiones cutáneas podría ser un marcador de disfunción endotelial sistémica y de un estado protrombótico subyacente, con implicaciones significativas para el manejo y tratamiento de los pacientes. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que las manifestaciones cutáneas vasculíticas son un reflejo de la inflamación microvascular sistémica y que su presencia podría indicar un riesgo aumentado de complicaciones tromboticas, como embolia pulmonar o infarto de miocardio.

### **Evaluación crítica de las revisiones y estudios de cohorte**

A pesar de sus contribuciones significativas, estas revisiones sistemáticas y estudios de cohortes enfrentan varias limitaciones metodológicas que deben considerarse al interpretar sus resultados y aplicar sus hallazgos a la práctica clínica.

En primer lugar, la mayoría de las revisiones sistemáticas, como la realizada por Tang et al. (8), se basan predominantemente en estudios observacionales y descriptivos con una calidad metodológica variable y, a menudo, presentan un riesgo significativo de sesgo. Estas revisiones incluyen estudios con diferentes diseños, tamaños de muestra, y mé-

todos de recolección de datos, lo que puede resultar en una heterogeneidad considerable. Esta variabilidad limita la capacidad para establecer relaciones causales claras entre las manifestaciones cutáneas y los diferentes aspectos clínicos del COVID-19, como la gravedad de la enfermedad, la respuesta inmunitaria del huésped, o la presencia de comorbilidades subyacentes. Además, la inclusión de estudios con diferentes definiciones de manifestaciones cutáneas y criterios de diagnóstico puede llevar a una sobreestimación o subestimación de la prevalencia y la gravedad de estas manifestaciones, lo que dificulta la comparación directa de los resultados entre estudios.

Los estudios de cohorte, como los realizados por Freeman et al. (2) y Genovese et al. (19), también presentan limitaciones relacionadas con la heterogeneidad en los métodos de diagnóstico y los criterios de inclusión. La falta de estandarización en la definición de las manifestaciones cutáneas y en la interpretación de los hallazgos histopatológicos complica la comparación de resultados entre diferentes cohortes y puede introducir sesgos significativos en la evaluación de la prevalencia y la gravedad de estas manifestaciones. Por ejemplo, mientras que algunos estudios pueden clasificar las erupciones maculopapulares y urticariales como manifestaciones leves del COVID-19, otros pueden considerar estas mismas lesiones como indicativas de una respuesta inflamatoria sistémica más severa. Esta falta de uniformidad afecta la comparabilidad de los estudios y limita la capacidad para desarrollar guías clínicas estandarizadas y basadas en la evidencia para el manejo de estas manifestaciones.

Otra limitación crítica es la falta de estudios mecanicistas detallados que investiguen los procesos patogénicos subyacentes a las manifestaciones cutáneas observadas del COVID-19. Mohseni Afshar et al. (20) han subrayado la necesidad de estudios mecanicistas más robustos que utilicen técnicas avanzadas como la secuenciación de ARN de célula única, la proteómica, y el análisis de expresión génica para aclarar los mecanismos inmunopatológicos subyacentes. Estos estudios también deberían abordar las diferencias individuales en la respuesta del huésped, como la predisposición genética, el estado inmunológico previo, y la presencia de enfermedades autoinmunes o comorbilidades, que pueden influir significativamente en la presentación clínica y la gravedad de las manifestaciones cutáneas. Además, la falta de investigación mecanicista limita la capacidad para identificar objetivos terapéuticos específicos que podrían ser utilizados para desarrollar tratamientos más dirigidos y efectivos para estas manifestaciones.

Finalmente, aunque los estudios de cohorte proporcionan información valiosa sobre la evolución temporal de las manifestaciones cutáneas y los factores de riesgo asociados con su desarrollo del COVID-19, la mayoría de estos estudios carecen de un seguimiento a largo plazo. No está claro si las manifestaciones cutáneas tienen algún impacto en el pronóstico a largo plazo de los pacientes o si están asociadas con un mayor riesgo de complicaciones sistémicas, como la trombosis venosa profunda, el síndrome inflamatorio multisistémico en adultos (MIS-A), o el COVID prolongado. Además, la mayoría de los estudios actuales



no han evaluado sistemáticamente la posibilidad de que las manifestaciones cutáneas puedan persistir o recurrir después de la resolución de los síntomas respiratorios, lo que podría tener implicaciones importantes para la vigilancia clínica y el manejo a largo plazo de los pacientes afectados.

Para abordar estas limitaciones, es necesario realizar estudios prospectivos a largo plazo con cohortes bien definidas y métodos de diagnóstico estandarizados que incluyan tanto la evaluación clínica como la caracterización molecular y patológica de las manifestaciones cutáneas. Estos estudios deberían incorporar un enfoque multidisciplinario que combine la dermatología, la inmunología, la virología, y la medicina interna para proporcionar una comprensión más integrada y completa de los mecanismos subyacentes y su impacto clínico. Además, el desarrollo de registros de pacientes a nivel nacional e internacional que incluyan datos detallados sobre las manifestaciones cutáneas y otros aspectos clínicos del *COVID-19* podría proporcionar una base de datos valiosa para estudios epidemiológicos y mecanicistas futuros.

En conclusión, aunque las revisiones sistemáticas y los estudios de cohortes han sido fundamentales para proporcionar una visión más amplia de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* y para identificar patrones epidemiológicos y clínicos, se requieren estudios más robustos y estandarizados para abordar las limitaciones actuales y mejorar nuestra comprensión de estos fenómenos. La integración de enfoques mecanicistas avanzados y el seguimiento a largo plazo de las cohortes de pacientes serán esenciales para desarrollar estrategias de manejo más efectivas y basadas en la evidencia para las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*.

### Meta-análisis y estudios multicéntricos

Los meta-análisis y los estudios multicéntricos han proporcionado una comprensión más robusta y comprensiva de las manifestaciones cutáneas en pacientes con *COVID-19*. Al sintetizar datos de múltiples estudios y utilizar análisis estadísticos avanzados, estos estudios han permitido abordar preguntas clave sobre la epidemiología, la patogénesis, y las implicaciones clínicas de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*. A diferencia de los estudios individuales o las revisiones sistemáticas, los meta-análisis pueden combinar datos de diversas fuentes para mejorar la potencia estadística y proporcionar estimaciones más precisas de las prevalencias y asociaciones clínicas.

Freeman et al. (2) realizaron un meta-análisis exhaustivo que evaluó la prevalencia de las manifestaciones cutáneas en pacientes con *COVID-19*. Al analizar datos de múltiples estudios con diferentes diseños y poblaciones, encontraron que aproximadamente el 20% de los pacientes con *COVID-19* desarrollan alguna forma de manifestación cutánea, lo que subraya la importancia clínica de estas manifestaciones como parte del espectro de presentación de la enfermedad. Además, este estudio encontró que las manifestaciones cutáneas eran más comunes en pacientes con *COVID-19* severo, sugiriendo una correlación entre la gravedad de la enfermedad y la respuesta inflamatoria sistémica. En particular, ciertas manifestaciones, como las lesiones vesiculares y vasculíticas, estaban más estrechamente asocia-

das con la gravedad de la enfermedad, lo que sugiere que podrían reflejar una respuesta inmunológica más agresiva o una mayor disfunción endotelial en estos pacientes. Los autores concluyeron que las manifestaciones cutáneas podrían ser un marcador clínico útil para identificar pacientes en riesgo de progresión severa de la enfermedad y podrían tener implicaciones importantes para el manejo clínico y la estratificación del riesgo, especialmente en contextos donde los recursos son limitados y la necesidad de priorizar a los pacientes con mayor riesgo es crucial.

Un estudio multicéntrico realizado por Andina et al. (21) incluyó a más de 2,000 pacientes con manifestaciones cutáneas asociadas a *COVID-19* en Europa y América Latina. Este estudio proporcionó una descripción detallada de las características clínicas, los factores de riesgo, y los resultados de los pacientes con manifestaciones cutáneas, lo que permitió una mejor comprensión de los factores que pueden influir en la presentación y la gravedad de estas manifestaciones. Los hallazgos sugirieron que las manifestaciones cutáneas eran más comunes en pacientes con comorbilidades subyacentes, como hipertensión y diabetes, lo que sugiere que las condiciones preexistentes pueden predisponer a los pacientes a desarrollar complicaciones cutáneas. Además, se encontró que la presencia de manifestaciones cutáneas estaba asociada con un mayor riesgo de complicaciones tromboticas y cardiovasculares, lo que indica que estas manifestaciones podrían no ser simplemente epifenómenos benignos, sino indicadores de una inflamación sistémica más profunda o de una disfunción endotelial que podría tener implicaciones pronósticas importantes. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de una evaluación y un manejo integral de los pacientes con *COVID-19* que presenten manifestaciones cutáneas, considerando no solo los síntomas cutáneos, sino también la posible presencia de complicaciones sistémicas más graves.

Seirafianpour et al. (22) llevaron a cabo un meta-análisis que evaluó la relación entre las manifestaciones cutáneas y la mortalidad en pacientes con *COVID-19*. Este estudio encontró que los pacientes con manifestaciones cutáneas, particularmente aquellas de naturaleza vasculítica, tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos sin manifestaciones cutáneas. Los autores propusieron que las manifestaciones cutáneas podrían ser un marcador de inflamación sistémica severa y disfunción endotelial, lo que podría reflejar un mayor riesgo de complicaciones sistémicas y mortalidad. Este hallazgo sugiere que las manifestaciones cutáneas no deben ser subestimadas en la evaluación clínica de los pacientes con *COVID-19*, ya que pueden proporcionar pistas importantes sobre la gravedad subyacente de la enfermedad y el riesgo de desenlaces adversos. Además, recomendaron la integración de la evaluación cutánea en los protocolos de manejo del *COVID-19* para ayudar en la identificación temprana de pacientes en alto riesgo de complicaciones.

### Evaluación crítica de los meta-análisis y estudios multicéntricos

Aunque los meta-análisis y los estudios multicéntricos han sido fundamentales para proporcionar una visión



más robusta y comprensiva de las manifestaciones cutáneas del COVID-19, enfrentan varias limitaciones que deben considerarse. Una limitación importante es la heterogeneidad de los estudios incluidos en los meta-análisis, que a menudo presentan variaciones significativas en términos de diseño del estudio, definiciones de las manifestaciones cutáneas, criterios de inclusión de los pacientes y métodos de diagnóstico. Esta heterogeneidad puede introducir sesgos y limitar la capacidad de los meta-análisis para proporcionar conclusiones definitivas. Por ejemplo, la variabilidad en cómo se definen y se diagnostican las manifestaciones cutáneas entre los estudios puede afectar la precisión de las estimaciones de prevalencia y la capacidad de identificar asociaciones claras entre las manifestaciones cutáneas y otros factores clínicos o pronósticos.

Los estudios multicéntricos, aunque ofrecen la ventaja de reunir datos de múltiples centros y diversas poblaciones, también enfrentan desafíos logísticos y metodológicos. Las diferencias en los protocolos de recolección de datos, las prácticas clínicas locales y las capacidades de laboratorio pueden afectar la calidad y la comparabilidad de los datos recogidos en diferentes sitios. Por lo tanto, es crucial que estos estudios establezcan criterios estandarizados para la recolección de datos y la evaluación de las manifestaciones cutáneas para minimizar la heterogeneidad y mejorar la validez externa de sus hallazgos.

Otra limitación crítica es que, aunque los meta-análisis y los estudios multicéntricos pueden identificar asociaciones y proporcionar estimaciones de prevalencia más precisas, no pueden establecer relaciones causales definitivas ni explorar los mecanismos patogénicos subyacentes en detalle. Por lo tanto, se necesitan estudios adicionales que utilicen métodos experimentales y mecanicistas avanzados para aclarar cómo el SARS-CoV-2 interactúa con la piel y el sistema inmunológico para causar manifestaciones cutáneas y para determinar si estas manifestaciones pueden tener un impacto directo en el pronóstico y la evolución clínica de los pacientes con COVID-19.

Para resumir, los meta-análisis y los estudios multicéntricos han sido cruciales para proporcionar una comprensión más profunda de las manifestaciones cutáneas del COVID-19. Sin embargo, todavía existen importantes limitaciones y áreas que requieren mayor investigación. Los esfuerzos futuros deberían centrarse en mejorar la estandarización de los métodos de estudio, explorar los mecanismos patogénicos subyacentes, y determinar el papel potencial de estas manifestaciones como marcadores pronósticos o terapéuticos en el manejo del COVID-19. La estandarización de los métodos de estudio, el uso de técnicas avanzadas para explorar los mecanismos patogénicos, y la realización de estudios prospectivos a largo plazo serán esenciales para mejorar nuestra comprensión de estas manifestaciones y su impacto en el manejo del COVID-19.

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ESPECÍFICAS

### Exantemas y lesiones papulares

Los exantemas y las lesiones papulares son manifestaciones cutáneas comunes en pacientes con COVID-19 y repre-

sentan un espectro heterogéneo de erupciones que han atraído considerable atención debido a su frecuencia y posible relación con la respuesta inmunológica al SARS-CoV-2. Estas lesiones suelen presentarse como erupciones maculopapulares generalizadas, predominantemente en el tronco y extremidades, acompañadas de síntomas como prurito, ardor o dolor. Clínicamente, estas manifestaciones son similares a las observadas en otras infecciones virales sistémicas, lo que sugiere que podrían estar mediadas por mecanismos inmunológicos comunes a otras infecciones virales.

### Hallazgos histopatológicos y mecanismos inmunológicos

Recalcati (1) reportó que las erupciones maculopapulares son una de las manifestaciones cutáneas más frecuentes en pacientes hospitalizados con COVID-19, representando aproximadamente el 47% de los casos en su cohorte. Desde un punto de vista histopatológico, estas lesiones suelen mostrar un infiltrado linfocítico perivascular, compuesto predominantemente por linfocitos T CD4+, vacuolización de la capa basal de la epidermis, y queratinocitos apoptóticos. Estos hallazgos son indicativos de una dermatitis perivascular mediada por células T, similar a la observada en otras erupciones virales. Este patrón sugiere que las manifestaciones cutáneas podrían ser el resultado de una respuesta inmunológica exagerada al SARS-CoV-2 o la persistencia de antígenos virales en la piel, desencadenando una respuesta inflamatoria local.

La activación inmunológica en estas lesiones ha sido investigada con mayor profundidad por Marzano et al. (16), quienes utilizaron inmunohistoquímica avanzada y estudios de expresión génica para demostrar una expresión elevada de citoquinas proinflamatorias, incluyendo *IL-6*, *IL-17*, *TNF-α* e *IFN-γ* en las lesiones cutáneas de pacientes con COVID-19. La presencia de estos mediadores inflamatorios sugiere que la activación del inflammasoma, en particular del inflammasoma NLRP3, podría desempeñar un papel crucial en la patogénesis de estas erupciones. La activación del inflammasoma conduce a la producción de *IL-1β* y otras citoquinas inflamatorias, que no solo promueven la inflamación local en la piel, sino que también pueden contribuir a la inflamación sistémica observada en casos severos del COVID-19.

Además, la elevada expresión de *IL-17* en estas lesiones sugiere la activación de la respuesta inmune *Th17*, que está asociada con inflamación crónica y procesos autoinmunes. Este hallazgo es particularmente relevante, ya que implica que, en algunos pacientes, las manifestaciones cutáneas del COVID-19 podrían no ser simplemente una respuesta inflamatoria aguda al virus, sino que también podrían reflejar una disfunción inmunológica subyacente o una predisposición a enfermedades autoinmunes. Esto está respaldado por estudios adicionales que muestran una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes que presentan manifestaciones cutáneas severas del COVID-19, sugiriendo que la respuesta inmunológica desregulada puede tener implicaciones clínicas más amplias.

### **Relación entre severidad del COVID-19 y manifestaciones cutáneas**

Landa et al. (3) documentaron que estas erupciones son más comunes en pacientes con COVID-19 leve a moderado. Sin embargo, la relación entre la severidad del COVID-19 y la presentación de estas lesiones sigue siendo un tema de debate. Algunos estudios sugieren que estas manifestaciones cutáneas están asociadas con una respuesta inmune robusta, indicativa de un buen pronóstico, mientras que otros encuentran que son más frecuentes en pacientes con enfermedad grave. Esta contradicción podría estar relacionada con diferencias en la activación inmunológica del huésped o en la susceptibilidad genética a la inflamación, lo que sugiere la necesidad de estudios adicionales para entender mejor los factores que determinan la presentación y la gravedad de estas manifestaciones cutáneas.

### **Evaluación crítica de los estudios sobre exantemas y lesiones papulares**

Aunque se ha avanzado en la comprensión de las características clínicas y patogénicas de los exantemas y lesiones papulares del COVID-19, persisten importantes lagunas en nuestro conocimiento. Una de las críticas más destacadas es la falta de estudios longitudinales que exploren la evolución de estas lesiones y su posible relación con el pronóstico general de la enfermedad. Sin datos longitudinales, es difícil determinar si estas manifestaciones cutáneas tienen implicaciones pronósticas significativas o si son simplemente epifenómenos sin relevancia clínica a largo plazo. Además, la mayoría de los estudios hasta la fecha son de naturaleza observacional y se centran en descripciones clínicas e histológicas, sin un enfoque mecanicista robusto, lo cual limita la comprensión de los factores desencadenantes específicos y su interacción con el sistema inmunológico del huésped.

Por otra parte, es importante considerar que las manifestaciones cutáneas del COVID-19 podrían ser indicativas de mecanismos patogénicos más complejos que involucran tanto factores virales como del huésped. La posibilidad de que el SARS-CoV-2 pueda persistir en ciertos tejidos, como la piel, y desencadenar una respuesta inmune prolongada o una activación inmune persistente es un área que requiere mayor investigación. Además, la variabilidad en la presentación clínica de las erupciones cutáneas sugiere diferentes fenotipos de respuesta inmune, lo que podría tener implicaciones importantes para el manejo clínico y la estratificación del riesgo en estos pacientes.

Aunque los exantemas y las lesiones papulares del COVID-19 han sido ampliamente descritos y estudiados, se necesita más investigación para aclarar su patogénesis, relación con la respuesta inmunológica del huésped y sus implicaciones clínicas a largo plazo. Estudios futuros deberían centrarse en caracterizar mejor los mecanismos inmunopatológicos que subyacen a estas manifestaciones y determinar si tienen algún valor pronóstico o terapéutico en la gestión de pacientes con COVID-19.

### **Evaluación crítica de los exantemas y lesiones papulares**

Los estudios sobre exantemas y lesiones papulares del COVID-19 han proporcionado una base importante para comprender la presentación clínica y los posibles mecanismos inmunológicos subyacentes. Sin embargo, estos estudios presentan fortalezas y debilidades que deben ser evaluadas para mejorar nuestra interpretación de los hallazgos y su aplicabilidad clínica.

Por un lado, estudios como los de Recalcati (1) y Marzano et al. (16) han proporcionado datos valiosos sobre la respuesta inflamatoria cutánea mediada por células T en las lesiones maculopapulares. Estos estudios han destacado la importancia del infiltrado linfocítico perivascular, predominantemente compuesto por linfocitos T CD4+, en la patogénesis de estas lesiones, y han sugerido que la activación del inflammasoma junto con la liberación de citoquinas proinflamatorias podría ser un factor clave en la inflamación observada. Estos hallazgos han ayudado a delinear un posible mecanismo patogénico que involucra una respuesta inmune mediada por células T y la activación del inflammasoma, lo cual podría tener implicaciones tanto diagnósticas como terapéuticas.

Sin embargo, la interpretación de estos hallazgos está limitada por la falta de estandarización en los métodos de diagnóstico y la interpretación de los hallazgos histopatológicos. La variabilidad en los resultados entre los estudios puede deberse a diferencias en los criterios de inclusión, las técnicas de biopsia, la tinción histológica y la interpretación de los resultados. Por ejemplo, mientras que algunos estudios informan una alta prevalencia de células T CD4+ en las lesiones, otros informan una mezcla de linfocitos T CD4+ y CD8+, lo que sugiere una respuesta inmune más compleja. Además, la falta de un enfoque sistemático en muchos estudios dificulta la generalización de los hallazgos y su aplicación en un contexto clínico más amplio.

Otra limitación significativa es la falta de uso de técnicas avanzadas, como la secuenciación de ARN o los estudios proteómicos, que podrían proporcionar información más detallada sobre los mediadores inflamatorios específicos y los perfiles de expresión genética en diferentes tipos de lesiones. El uso de estas técnicas avanzadas podría ayudar a identificar biomarcadores específicos que podrían servir como objetivos terapéuticos o como indicadores pronósticos en pacientes con COVID-19.

Es importante también considerar que los exantemas y las lesiones papulares en pacientes con CD4+ podrían no ser directamente causados por el SARS-CoV-2, sino más bien por factores externos como reacciones a medicamentos, infecciones secundarias, o comorbilidades subyacentes. Por ejemplo, algunos pacientes con COVID-19 reciben tratamientos con múltiples medicamentos que podrían desencadenar reacciones cutáneas, lo que complica la interpretación de las manifestaciones cutáneas como directamente relacionadas con la infección por SARS-CoV-2.

Para avanzar en la comprensión de los exantemas y las lesiones papulares del COVID-19, es necesario desarrollar

criterios diagnósticos estandarizados que incluyan tanto la evaluación clínica como los estudios de laboratorio y biopsia. Además, los estudios futuros deberían utilizar técnicas avanzadas para investigar los mecanismos patogénicos subyacentes y su impacto en el pronóstico del COVID-19. La integración de estudios clínicos, histológicos y moleculares será esencial para mejorar nuestra comprensión de estas manifestaciones y su relevancia en la evolución clínica de los pacientes con COVID-19.

### Lesiones vasculares y acrosíndromes

Las lesiones vasculares y los acrosíndromes, como la pseudo-perniosis (conocida coloquialmente como "COVID toes") y las manifestaciones vasculíticas, representan un subconjunto clínicamente significativo de manifestaciones cutáneas asociadas con COVID-19. Estas lesiones se caracterizan por inflamación vascular, oclusión microvascular y daño endotelial, reflejando una respuesta inmunitaria desregulada que puede tener implicaciones sistémicas más allá de la piel.

Bouaziz et al. (9) y Alramthan & Aldaraji (44) sugieren que las lesiones de pseudo-perniosis, o "COVID toes", podrían ser el resultado de una microangiopatía trombótica o una vasculitis de pequeños vasos. Estas lesiones suelen presentarse en los dedos de las manos y los pies como máculas eritematosas, pápulas edematosas, y en algunos casos, vesículas o necrosis distal. Histopatológicamente, estas lesiones muestran depósitos de C5b-9 (complejo de ataque a la membrana) y fibrina en los vasos dérmicos, junto con evidencia de daño endotelial y trombosis microvascular. Estos hallazgos son indicativos de un proceso inflamatorio local severo, posiblemente mediado por la activación del complemento y la formación de microtrombos.

La activación del complemento parece desempeñar un papel crucial en la patogénesis de estas lesiones. El depósito de C5b-9 en los vasos dérmicos sugiere la activación de la vía terminal del complemento, que resulta en la formación de complejos de ataque a la membrana que pueden dañar directamente las células endoteliales. Kanitakis et al. (23) y Magro et al. (5) han identificado signos de vasculitis linfocítica y trombosis microvascular en biopsias de lesiones de pseudo-perniosis, lo que apoya la teoría de que estas manifestaciones cutáneas reflejan una forma de vasculitis inducida por COVID-19. La presencia de infiltrados linfocíticos perivasculares y depósitos de inmunocomplejos sugiere que estas lesiones podrían ser el resultado de una respuesta inflamatoria local intensa a la oclusión microvascular, posiblemente exacerbada por la activación del complemento y la formación de microtrombos.

La activación sistémica del complemento, particularmente a través de la vía alternativa, ha sido documentada en pacientes con COVID-19 severo. Este fenómeno sugiere que la piel puede actuar como un órgano diana para la deposición de inmunocomplejos y la activación del complemento, reflejando un estado inflamatorio sistémico desregulado. Esta teoría está respaldada por estudios que han demostrado niveles elevados de componentes del complemento, como C3a y C5a, en pacientes con COVID-19 severo, lo que sugiere que la activación del complemento puede contribuir a la

patogénesis de las manifestaciones cutáneas y a la disfunción endotelial sistémica observada en estos pacientes.

Gehlhausen et al. (24) y Fernández-Lázaro et al. (25) han propuesto que las lesiones vasculares podrían servir como un marcador clínico valioso para identificar a pacientes con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas y sistémicas. La presencia de estas lesiones puede reflejar un estado de activación endotelial sistémica y un ambiente protrombótico subyacente, lo cual tiene importantes implicaciones para el manejo clínico y la estratificación del riesgo en pacientes con COVID-19. Por ejemplo, en pacientes con manifestaciones vasculíticas, la detección temprana y el tratamiento agresivo de los estados proinflamatorios y protrombóticos podrían mitigar el riesgo de eventos tromboembólicos mayores, como trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Además, algunos estudios han sugerido que la presencia de manifestaciones vasculíticas puede estar asociada con un mayor riesgo de mortalidad. Esta asociación podría deberse a que las manifestaciones vasculíticas reflejan una inflamación sistémica severa y una disfunción endotelial generalizada, que son factores de riesgo conocidos para complicaciones graves y muerte del COVID-19. Saripalli et al. (26) han demostrado que la activación del complemento y la formación de inmunocomplejos en pacientes con lesiones vasculíticas están asociadas con una inflamación sistémica más severa y un riesgo significativamente mayor de fallo multiorgánico. Este hallazgo subraya la importancia de la monitorización cuidadosa y el manejo terapéutico de los pacientes con manifestaciones vasculíticas para prevenir complicaciones sistémicas graves.

Desde una perspectiva crítica, aunque se ha avanzado significativamente en la comprensión de los mecanismos patogénicos de las lesiones vasculares y los acrosíndromes del COVID-19, persisten importantes lagunas en nuestro conocimiento. Una de las principales limitaciones de los estudios actuales es la falta de investigación longitudinal que evalúe la evolución de estas lesiones y su impacto en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con COVID-19. La mayoría de los estudios disponibles son de naturaleza observacional y proporcionan solo una instantánea de la presentación clínica de las lesiones vasculares en un momento específico, sin abordar cómo estas manifestaciones pueden evolucionar o cambiar a lo largo del tiempo.

Además, existe una necesidad urgente de estudios mecanicistas más detallados que exploren los procesos patogénicos subyacentes a las lesiones vasculares del COVID-19. Aunque se ha propuesto que la activación del complemento y la disfunción endotelial desempeñan un papel clave en la patogénesis de estas manifestaciones, se requieren estudios adicionales que utilicen técnicas avanzadas, como la secuenciación de ARN de célula única, la proteómica, y el análisis de expresión génica, para identificar los mediadores inflamatorios específicos y los perfiles de expresión génica que pueden estar involucrados. Este tipo de estudios podría proporcionar una comprensión más completa de cómo el SARS-CoV-2 interactúa con el sistema inmunológico y el endotelio para causar daño vascular y disfunción endotelial.



Finalmente, es esencial considerar que las lesiones vasculares y los acrosíndromes del *COVID-19* podrían estar influenciados por múltiples factores, incluyendo la genética del huésped, el estado inmunológico previo, y la presencia de comorbilidades. Esto complica la interpretación de estos hallazgos y sugiere que un enfoque diagnóstico y terapéutico más personalizado podría ser necesario para manejar adecuadamente a estos pacientes. Estudios futuros deberían centrarse en identificar biomarcadores específicos que puedan predecir qué pacientes están en mayor riesgo de desarrollar complicaciones vasculares y en desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas que puedan mitigar este riesgo.

### **Evaluación crítica de las lesiones vasculares y acrosíndromes**

Las lesiones vasculares y los acrosíndromes, como la pseudo-*pernio* ("COVID toes") y las manifestaciones vasculíticas, han atraído considerable interés en la comunidad médica debido a su potencial para indicar inflamación vascular sistémica y una respuesta inmunitaria exagerada. Sin embargo, la interpretación de estos hallazgos no está exenta de desafíos y limitaciones que deben abordarse para una comprensión más precisa y completa.

Una crítica significativa es la falta de estandarización en la definición y clasificación de estas lesiones. Bouaziz et al. (9) y Alramthan & Aldaraji (44) han indicado que las lesiones vasculares observadas en pacientes con *COVID-19* pueden representar una variedad de mecanismos patogénicos, que van desde microangiopatía trombótica hasta vasculitis linfocítica. Esto sugiere que las manifestaciones cutáneas podrían estar mediadas por diferentes procesos patológicos subyacentes. La heterogeneidad en la presentación clínica y los hallazgos histopatológicos refleja una diversidad de respuestas inmunológicas y procesos vasculares, que varían desde la inflamación endotelial focal hasta la trombosis microvascular generalizada. Esta diversidad subraya la necesidad de estudios adicionales que utilicen técnicas avanzadas, como la inmunohistoquímica, la secuenciación de ARN y la proteómica, para identificar los mecanismos patogénicos específicos y diferenciar entre los diferentes subtipos de lesiones vasculares del *COVID-19*.

Aunque existe evidencia histopatológica que sugiere que la activación del complemento y la trombosis microvascular desempeñan un papel crucial en la patogénesis de estas lesiones, la falta de estudios mecanicistas detallados limita nuestra comprensión de cómo el *SARS-CoV-2* induce estos cambios vasculares. Kanitakis et al. (23) y Magro et al. (5) han demostrado que la presencia de depósitos de C5b-9 y fibrina en biopsias cutáneas de lesiones vasculares es indicativa de una activación del complemento a través de la vía alternativa. Sin embargo, estos hallazgos son en gran medida descriptivos y no proporcionan una comprensión completa del mecanismo molecular exacto por el cual el virus desencadena la activación del complemento y la formación de microtrombos. Esto resalta la necesidad de estudios adicionales que utilicen enfoques mecanicistas avanzados, como la citometría de flujo de alta dimensión y la secuenciación de ARN de célula única, para analizar las interacciones específicas entre el *SARS-CoV-2*, las células endoteliales, y los componentes del complemento.

Otro desafío significativo es la interpretación clínica de las lesiones vasculares del *COVID-19*. Mientras que algunos estudios han sugerido que las lesiones vasculares pueden ser un marcador de inflamación sistémica severa y un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas, otros han indicado que estas lesiones podrían ser una manifestación benigna y autolimitada en pacientes jóvenes y sanos. Esta disparidad podría reflejar diferencias en los subgrupos de pacientes o en los fenotipos de la enfermedad. Por ejemplo, se ha observado que las lesiones tipo *pernio* son más comunes en pacientes jóvenes con *COVID-19* leve a moderado, lo que sugiere una respuesta inmunitaria más localizada y menos agresiva. En contraste, las lesiones vasculíticas y las manifestaciones de trombosis microvascular parecen estar más asociadas con *COVID-19* severo y comorbilidades subyacentes, lo que indica una inflamación sistémica más profunda y un estado procoagulante. Para abordar estas diferencias, es esencial realizar estudios multicéntricos más amplios y bien diseñados que exploren las variaciones en la presentación clínica, los factores de riesgo y los resultados en diferentes poblaciones de pacientes.

Además, la falta de estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo limita nuestra comprensión del impacto de estas lesiones vasculares y acrosíndromes en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con *COVID-19*. No está claro si los pacientes que desarrollan estas manifestaciones cutáneas tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones sistémicas, como tromboembolismo venoso o falla multiorgánica, o si estas lesiones tienen un impacto significativo en la evolución de la enfermedad. Los estudios actuales son en gran parte observacionales y retrospectivos, lo que limita su capacidad para establecer relaciones causales claras o para evaluar el impacto a largo plazo de las lesiones vasculares en la mortalidad y morbilidad. Freeman et al. (2) han sugerido que el desarrollo de cohortes prospectivas y estudios de seguimiento a largo plazo es crucial para mejorar nuestra comprensión de la relación entre las manifestaciones cutáneas y la evolución del *covid-19*, especialmente en términos de su potencial para predecir complicaciones sistémicas y resultados clínicos adversos.

Por último, la variabilidad en los métodos de diagnóstico y la interpretación de los hallazgos clínicos complican aún más la interpretación de estos estudios. La falta de estandarización en las técnicas de biopsia, la tinción histológica y la interpretación de los resultados ha llevado a inconsistencias significativas en la literatura. Christensen & Jafferany (6) han señalado que la variabilidad en los métodos de recolección de datos y la interpretación de los hallazgos histopatológicos puede resultar en diferencias significativas en la prevalencia y la caracterización de las lesiones vasculares, lo que subraya la necesidad de desarrollar protocolos estandarizados para mejorar la comparabilidad entre estudios y la generalización de los resultados.

En conclusión, aunque se ha avanzado en la comprensión de las lesiones vasculares y los acrosíndromes del *COVID-19*, persisten importantes desafíos y limitaciones. Se necesitan estudios mecanicistas más detallados, ensayos



clínicos controlados y estudios prospectivos a largo plazo para clarificar los mecanismos patogénicos subyacentes y el impacto clínico de estas manifestaciones. Abordar estas limitaciones es esencial para desarrollar estrategias de manejo más efectivas y basadas en la evidencia para los pacientes con COVID-19 que presentan manifestaciones cutáneas.

### Urticaria y lesiones ampollares

La urticaria y las lesiones ampollares, aunque menos comunes en el contexto del COVID-19, son manifestaciones cutáneas clínicamente significativas debido a su posible asociación con complicaciones sistémicas y su impacto en la calidad de vida del paciente. Las lesiones urticariales se presentan como placas edematosas transitorias, que suelen ser intensamente pruriginosas y pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. Por otro lado, las lesiones ampollares se manifiestan como vesículas tensas o ampollas que pueden ser dolorosas y estar acompañadas de síntomas sistémicos como fiebre, malestar general e incluso síntomas respiratorios en casos más severos.

Aryanian et al. (27) y Rongioletti et al. (31) han propuesto que las lesiones urticariales en pacientes con COVID-19 podrían representar una forma de reacción de hipersensibilidad inmediata (tipo I), mediada principalmente por mastocitos y basófilos. Esta reacción se caracteriza por la degranulación de mastocitos y basófilos, que libera histamina, leucotrienos y otras citoquinas proinflamatorias. Estas sustancias inducen vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y edema dérmico, manifestándose clínicamente como placas urticariales. La presencia de niveles elevados de histamina y triptasa en el suero de pacientes con COVID-19 y urticaria apoya esta hipótesis, sugiriendo que la activación de mastocitos y basófilos juega un papel central en la patogénesis de estas lesiones. Además, en algunos casos, la urticaria ha precedido a otros síntomas del COVID-19, sugiriendo que podría ser un marcador temprano de la infección viral.

Sin embargo, la patogénesis de las lesiones urticariales del COVID-19 puede ser más compleja que una simple reacción de hipersensibilidad inmediata. Algunas biopsias de lesiones urticariales han mostrado la presencia de un infiltrado linfocítico, predominantemente de linfocitos T, lo que sugiere un posible componente de hipersensibilidad retardada (tipo IV) mediada por células T en ciertos casos. Estudios adicionales han mostrado la activación de células T y la liberación de citoquinas proinflamatorias como *IL-6* y *TNF- $\alpha$*  en pacientes con COVID-19, lo que podría contribuir a la inflamación y el daño cutáneo observados. Por lo tanto, es probable que las lesiones urticariales del COVID-19 resulten de una interacción compleja entre la inmunidad innata y adaptativa, reflejando una respuesta inmunológica desregulada al virus.

Las lesiones ampollares, aunque menos frecuentes que las urticariales, también han sido reportadas en pacientes con COVID-19 y parecen estar asociadas con una enfermedad más grave y un mayor riesgo de complicaciones sistémicas. Fahmy et al. (28) y Cazzato et al. (29) documentaron que estas lesiones típicamente aparecen como vesículas tensas o ampollas que pueden evolucionar hacia erosiones o úl-

ceras, particularmente en pacientes con formas severas de la enfermedad. Estas lesiones han sido asociadas con niveles elevados de marcadores inflamatorios sistémicos, como la proteína C reactiva (PCR) y el dímero D, sugiriendo un estado inflamatorio sistémico concomitante. Los hallazgos histopatológicos en estas lesiones incluyen necrosis de queratinocitos, acantólisis, y un infiltrado mixto de neutrófilos y linfocitos, lo que sugiere un daño epidérmico directo mediado por la inflamación.

Además, algunos estudios han identificado la presencia de autoanticuerpos en pacientes con COVID-19 que presentan lesiones ampollares, sugiriendo que los mecanismos autoinmunes podrían desempeñar un papel en la patogénesis de estas manifestaciones. En particular, se han detectado autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de unión a desmogleína, lo que indica que la activación de la inmunidad humoral y la disrupción de las uniones intercelulares en la epidermis podrían contribuir al desarrollo de ampollas en algunos pacientes. Este mecanismo es similar al observado en enfermedades ampollares autoinmunes, como el pénfigo vulgar, donde la pérdida de adhesión celular mediada por autoanticuerpos conduce a la formación de ampollas intraepidérmicas.

Además de los posibles mecanismos autoinmunes, se ha propuesto que las lesiones ampollares del COVID-19 podrían ser el resultado de un daño directo a los queratinocitos mediado por la infección viral o por una respuesta inmunitaria exagerada. La necrosis de queratinocitos y la acantólisis observadas en biopsias cutáneas sugieren que la apoptosis inducida por el virus o por citoquinas proinflamatorias, como *IL-1 $\beta$*  y *TNF- $\alpha$* , podría desempeñar un papel en la patogénesis de estas lesiones. Novak et al. (30) han señalado que el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial también podrían contribuir al daño celular y la formación de ampollas en pacientes con COVID-19, sugiriendo un mecanismo patogénico complejo que involucra tanto factores virales como del huésped.

### Evaluación crítica de la urticaria y lesiones ampollares

Los estudios sobre urticaria y lesiones ampollares del COVID-19 han proporcionado información valiosa sobre las posibles vías patogénicas y la presentación clínica de estas manifestaciones, pero presentan varias limitaciones. Una de las principales críticas es la falta de estandarización en los métodos de diagnóstico y la clasificación de estas lesiones, lo que complica la comparación entre estudios. Aryanian et al. (27) y Rongioletti et al. (31) utilizaron diferentes criterios para definir las lesiones urticariales y ampollares, lo que podría llevar a diferencias en la prevalencia reportada y la caracterización clínica.

Aunque algunos estudios sugieren que la urticaria podría ser un marcador temprano de la infección por SARS-CoV-2, la falta de estudios prospectivos y mecanicistas limita la comprensión de su importancia clínica. La mayoría de los estudios disponibles son observacionales y descriptivos, lo que impide establecer relaciones causales claras entre la infección y el desarrollo de urticaria o lesiones ampollares. Además, la variabilidad en los resultados podría reflejar diferencias en subgrupos de pacientes,

comorbilidades y respuestas inmunológicas individuales, lo que sugiere que un enfoque más personalizado podría ser necesario para el manejo de estas manifestaciones.

Se ha propuesto que las lesiones ampollares podrían estar asociadas con un mayor riesgo de complicaciones sistémicas y un pronóstico más grave, pero la falta de seguimiento a largo plazo en la mayoría de los estudios limita la capacidad de evaluar el impacto real de estas lesiones en la evolución del *COVID-19*. Fahmy et al. (28) y Cazzato et al. (29) subrayan la necesidad de estudios adicionales que empleen técnicas avanzadas, como la secuenciación de ARN, para investigar los mecanismos patogénicos subyacentes.

Un desafío adicional en la interpretación clínica de estas lesiones es su variabilidad en términos de presentación y gravedad. Algunos estudios sugieren que la urticaria podría ser un marcador de inflamación sistémica severa y un mayor riesgo de complicaciones, mientras que otros informes indican que puede ser una manifestación benigna y autolimitada en pacientes jóvenes y sanos. Esta disparidad podría reflejar diferencias en los subgrupos de pacientes, la gravedad de la infección, comorbilidades, tratamientos farmacológicos, y factores genéticos o ambientales que influyen en la respuesta inmune.

Además, la presencia de autoanticuerpos en algunos pacientes con lesiones ampollares podría indicar un mecanismo autoinmune subyacente, similar a lo observado en enfermedades ampollares autoinmunes, como el pénfigo. No obstante, la relación entre estos autoanticuerpos y la patogénesis del *COVID-19* aún no está clara, por lo que se requieren estudios mecanicistas adicionales. La caracterización de los antígenos diana mediante técnicas como *ELISA* e inmunoprecipitación podría proporcionar información valiosa sobre las vías patogénicas implicadas y posibles estrategias terapéuticas.

Finalmente, la falta de estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo representa una limitación crítica para comprender el impacto de la urticaria y las lesiones ampollares en el pronóstico del *COVID-19*. Se requieren estudios futuros que establezcan cohortes prospectivas para evaluar si estas manifestaciones cutáneas están asociadas con un mayor riesgo de complicaciones sistémicas o si tienen un impacto en la mortalidad o morbilidad a largo plazo.

Para cerrar, aunque se ha avanzado en la identificación y caracterización de la urticaria y las lesiones ampollares del *COVID-19*, se necesitan estudios adicionales para aclarar sus mecanismos patogénicos, impacto clínico y potencial como marcadores pronósticos. La investigación futura debería centrarse en desarrollar criterios diagnósticos estandarizados y en utilizar técnicas avanzadas, como la biología de sistemas, para investigar los mecanismos inmunológicos y mejorar la gestión clínica y los resultados en estos pacientes.

### Otros hallazgos dermatológicos inusuales

Además de las manifestaciones cutáneas más comunes asociadas con *COVID-19*, como las erupciones maculopapulares, urticaria, y lesiones vesiculobullosas, se han documentado otros hallazgos dermatológicos menos frecuentes

pero clínicamente significativos. Estas manifestaciones incluyen lesiones papulonecrosantes, eritema multiforme-like, y dermatitis eczematosa. Aunque estas manifestaciones son menos comunes, son de particular interés debido a su potencial para indicar respuestas inmunológicas aberrantes o reflejar complicaciones sistémicas más graves en el contexto de la infección por *SARS-CoV-2*.

### Lesiones papulonecrosantes

Amatore et al. (32) y Andina et al. (21) han documentado varios casos de pacientes con *COVID-19* que desarrollaron lesiones papulonecrosantes, caracterizadas por pápulas dolorosas y necróticas, generalmente localizadas en las extremidades. Histopatológicamente, estas lesiones presentan necrosis de queratinocitos, vasculitis linfocítica y trombosis microvascular, lo que sugiere un daño tisular mediado tanto por una respuesta inmune aberrante como por la activación del sistema del complemento. La formación de microtrombos en los pequeños vasos dérmicos indica un proceso patogénico complejo que involucra la disfunción endotelial y una posible coagulopatía intravascular diseminada en respuesta a la infección viral.

El desarrollo de estas lesiones podría ser indicativo de una respuesta inflamatoria sistémica severa. La necrosis cutánea y la trombosis microvascular sugieren una inflamación vasculítica con activación del complemento, particularmente de la vía clásica, potencialmente desencadenada por la formación de inmunocomplejos. Esta hipótesis está respaldada por estudios que han documentado depósitos de C5b-9 en biopsias cutáneas de pacientes con *COVID-19*, sugiriendo que la activación del complemento juega un papel central en la patogénesis de estas lesiones. Además, estos hallazgos podrían estar relacionados con un mayor riesgo de complicaciones tromboticas sistémicas, como tromboembolismo venoso o infarto de miocardio, especialmente en pacientes con factores de riesgo subyacentes como hipertensión o diabetes mellitus.

### Eritema multiforme-like

Fernández-Nieto et al. (17) y Seirafianpour et al. (22) han reportado casos de eritema multiforme-like en pacientes con *COVID-19*, caracterizados por lesiones en diana en las extremidades y el tronco, típicamente indicativas de una reacción de hipersensibilidad mediada por células T. La patogénesis de estas lesiones podría estar relacionada con una respuesta inmunológica desregulada a la presencia del virus o a la persistencia de antígenos virales en la piel. Histológicamente, las biopsias de estas lesiones muestran infiltrados de linfocitos T *CD8+* en la dermis superior, necrosis de queratinocitos y degeneración vacuolar de la capa basal, sugiriendo una citotoxicidad mediada por células T dirigida contra los queratinocitos infectados o alterados.

El desarrollo de eritema multiforme-like podría estar asociado con una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, similar a la observada en otras enfermedades autoinmunes o en reacciones adversas a medicamentos. La presencia de estas lesiones en el contexto del *COVID-19* podría ser indicativa de un riesgo aumentado de complicaciones severas, como el síndrome de activación de

macrófagos (MAS) o el síndrome de tormenta de citoquinas, ambos caracterizados por una inflamación sistémica desregulada y una activación inmune descontrolada. Esto subraya la necesidad de una vigilancia clínica estrecha y un manejo agresivo en pacientes que presentan estas manifestaciones cutáneas, especialmente si están acompañadas de signos de inflamación sistémica.

### **Dermatitis eczematosa y otras manifestaciones inusuales**

Además de las manifestaciones mencionadas, también se han documentado casos de dermatitis eczematosa y lesiones urticariformes persistentes en pacientes con COVID-19. Estas lesiones pueden persistir más allá de la fase aguda de la enfermedad, lo que sugiere una persistencia de la respuesta inflamatoria o incluso una reactivación viral. Algunos pacientes han experimentado exacerbaciones de condiciones dermatológicas preexistentes, como psoriasis o dermatitis atópica, sugiriendo que la infección por SARS-CoV-2 podría actuar como un desencadenante de respuestas inflamatorias cutáneas en individuos genéticamente predispuestos. Este fenómeno podría estar relacionado con una activación de vías inmunológicas específicas, como la vía Th17, involucrada tanto en la inmunidad antiviral como en la patogénesis de varias dermatosis inflamatorias crónicas.

Polly & Fernandez (33) y Starkey et al. (43) han propuesto que las manifestaciones dermatológicas atípicas podrían reflejar la activación de mecanismos inmunopatológicos no convencionales en respuesta a la infección viral. Esto podría incluir la participación de vías inmunitarias adaptativas e innatas, como la activación de células NK, la producción de citoquinas inflamatorias y la generación de autoanticuerpos. La variabilidad en la presentación clínica de estas manifestaciones sugiere que diferentes mecanismos inmunológicos pueden ser predominantes en diferentes subgrupos de pacientes, lo que podría tener implicaciones significativas para el pronóstico y el manejo clínico.

La evaluación de los hallazgos dermatológicos inusuales del COVID-19 resalta la diversidad de respuestas inmunológicas a la infección por SARS-CoV-2 y sugiere la necesidad de un enfoque personalizado en el diagnóstico y tratamiento de estas manifestaciones. Sin embargo, existen varias limitaciones en la investigación actual que deben ser abordadas. La mayoría de los estudios que documentan estas manifestaciones son estudios de caso o series de casos con tamaños de muestra pequeños, lo que restringe la generalización de los resultados. Además, la falta de estudios mecanicistas detallados que investiguen los procesos inmunopatológicos subyacentes limita nuestra comprensión de los mecanismos exactos por los cuales el SARS-CoV-2 provoca estas respuestas cutáneas.

Una de las principales limitaciones es la falta de estandarización en la clasificación y diagnóstico de estas manifestaciones. Las definiciones y criterios utilizados para clasificar estas lesiones varían significativamente entre los estudios, complicando la comparación de los datos y la interpretación de los hallazgos. Además, no está claro si estas manifestaciones cutáneas atípicas tienen implicaciones clínicas significativas para el pronóstico a largo plazo de los pacien-

tes con COVID-19 o si son simplemente epifenómenos sin relevancia clínica.

La falta de estudios prospectivos con un seguimiento a largo plazo también limita nuestra capacidad para evaluar el impacto de estos hallazgos dermatológicos en la evolución clínica del COVID-19. La investigación futura debe centrarse en desarrollar cohortes prospectivas con métodos de diagnóstico estandarizados para evaluar la prevalencia, la patogénesis y las implicaciones clínicas de estas manifestaciones inusuales. La aplicación de técnicas avanzadas como la secuenciación de ARN, estudios proteómicos y análisis de expresión génica podría proporcionar una comprensión más profunda de los mecanismos patogénicos subyacentes y guiar el desarrollo de intervenciones terapéuticas específicas.

Otra cuestión crítica es la interpretación clínica de estos hallazgos dermatológicos inusuales. Aunque algunos estudios sugieren que estas manifestaciones podrían ser marcadores de inflamación sistémica severa y estar asociadas con un mayor riesgo de complicaciones, otros estudios indican que podrían ser manifestaciones benignas y autolimitadas, especialmente en pacientes más jóvenes y sanos. Esta disparidad en los hallazgos podría reflejar diferencias en la selección de pacientes, variaciones en la respuesta inmune del huésped, o diferencias en las características del virus, como las variantes virales. Por lo tanto, es necesaria una investigación más amplia y bien diseñada que aborde estas diferencias y examine sus implicaciones clínicas.

Finalmente, la falta de consenso en la comunidad científica sobre la clasificación y el manejo de estas manifestaciones inusuales subraya la necesidad de desarrollar guías clínicas estandarizadas. Estas guías deben basarse en la evidencia más reciente y considerar tanto los mecanismos patogénicos propuestos como las características clínicas y epidemiológicas de las manifestaciones cutáneas del COVID-19. La implementación de guías clínicas estandarizadas mejorará la capacidad de los profesionales de la salud para diagnosticar y manejar estas complicaciones cutáneas de manera efectiva, optimizando así los resultados clínicos para los pacientes afectados.

### **MANEJO Y TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS**

El manejo y tratamiento de las manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19 presenta varios desafíos debido a la variabilidad en la presentación clínica y la gravedad de los síntomas. Es fundamental considerar la naturaleza específica de las lesiones cutáneas, la gravedad de la enfermedad sistémica y las comorbilidades del paciente para un manejo adecuado. Sin embargo, se deben tener en cuenta varias limitaciones y consideraciones importantes.

#### **Manejo de manifestaciones cutáneas leves**

Para las manifestaciones cutáneas leves, como los exantemas maculopapulares y las lesiones urticariales, se recomienda el uso de antihistamínicos orales y corticosteroides tópicos. Daneshgaran et al. (13) sugieren que estos trata-



mientos son generalmente efectivos para aliviar el prurito y reducir la inflamación local. Sin embargo, el uso de corticosteroides tópicos puede estar limitado por efectos secundarios potenciales, como la atrofia cutánea y las telangiectasias, especialmente con uso prolongado. Los antihistamínicos, aunque generalmente seguros, pueden causar sedación, lo que podría afectar la calidad de vida del paciente, especialmente en poblaciones más jóvenes o ancianas. Por lo tanto, es crucial monitorear de cerca a los pacientes y limitar la duración del tratamiento para minimizar los riesgos.

### **Tratamiento de urticaria severa y angioedema**

En casos de urticaria severa o angioedema, el uso de corticosteroides sistémicos e inmunomoduladores, como omalizumab, se ha propuesto como tratamiento efectivo. Aryanian et al. (27) advierten que el uso prolongado de corticosteroides sistémicos puede estar asociado con efectos secundarios significativos, como hiperglucemia, aumento del riesgo de infecciones y supresión adrenal. Se recomienda utilizar la dosis mínima efectiva y monitorear regularmente a los pacientes para prevenir complicaciones. Omalizumab, aunque puede ser eficaz en pacientes con urticaria crónica refractaria, conlleva riesgos de efectos adversos respiratorios y reacciones alérgicas, lo que requiere una cuidadosa selección del paciente y una vigilancia estrecha durante el tratamiento.

### **Manejo de lesiones vasculíticas y vasculopatías**

El manejo de lesiones vasculíticas y vasculopatías asociadas con *COVID-19* puede incluir el uso de inhibidores del complemento, como eculizumab, y de inhibidores de *JAK*. Masood et al. (34) sugieren que estos tratamientos pueden ser beneficiosos para reducir la inflamación y prevenir la trombosis microvascular en pacientes con vasculopatías severas. Sin embargo, estos tratamientos están asociados con riesgos significativos, como infecciones meningocócicas graves con eculizumab y un mayor riesgo de trombosis e infecciones con inhibidores de *JAK*. Es esencial realizar una profilaxis adecuada y una evaluación rigurosa de los riesgos y beneficios antes de iniciar estos tratamientos.

### **Uso de inmunoglobulinas intravenosas (IVIG)**

El uso de inmunoglobulinas intravenosas (*IVIG*) se considera en el manejo de manifestaciones cutáneas inflamatorias severas debido a sus efectos inmunomoduladores beneficiosos. Polly & Fernandez (33) destacan que, aunque *IVIG* puede ser útil en casos de inflamación severa, su uso presenta desafíos, como el alto costo y la necesidad de monitorización estrecha para detectar efectos adversos como sobrecarga de volumen, reacciones alérgicas y riesgo de trombosis. Este tratamiento debe considerarse principalmente en casos severos donde otros tratamientos han fallado y debe ser administrado por un equipo clínico experimentado.

### **Enfoque multidisciplinario en el manejo de las manifestaciones cutáneas**

Un enfoque multidisciplinario es esencial para el manejo de manifestaciones cutáneas del *COVID-19*, especialmente

en pacientes con manifestaciones complejas o múltiples comorbilidades. Komine et al. (35) destacan la importancia de un equipo que incluya dermatólogos, infectólogos, reumatólogos y hematólogos para proporcionar una atención integral y mejorar los resultados clínicos. Este enfoque optimiza la evaluación del paciente, identifica comorbilidades relevantes y adapta el tratamiento a las necesidades específicas del paciente, mejorando así la calidad de vida y reduciendo el riesgo de complicaciones.

### **Manejo integral del paciente**

El manejo de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* no debe limitarse al tratamiento de las lesiones cutáneas, sino que debe incluir una evaluación integral de las complicaciones sistémicas asociadas, como la coagulopatía, la disfunción pulmonar y la insuficiencia orgánica. Komine et al. (35) sugieren que un enfoque integral puede ayudar a identificar a los pacientes en riesgo de complicaciones a largo plazo, permitiendo intervenciones tempranas y un manejo preventivo más efectivo. Esto es crucial del *COVID-19*, donde la inflamación sistémica y la disfunción multiorgánica pueden tener un impacto significativo en la morbimortalidad a largo plazo.

### **Falta de ensayos clínicos controlados**

Uno de los desafíos en el manejo de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* es la falta de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúen la eficacia de los tratamientos específicos. Daneshgaran et al. (13) y Aryanian et al. (27) destacan que la mayoría de las recomendaciones actuales están basadas en estudios observacionales y series de casos, lo que introduce un alto riesgo de sesgo y limita la validez externa de los hallazgos. Es necesario realizar ensayos clínicos controlados que no solo evalúen la eficacia de diferentes tratamientos, sino también la seguridad y los efectos secundarios potenciales asociados con el uso de terapias inmunomoduladoras y antiinflamatorias.

### **Riesgo de efectos secundarios asociados con los tratamientos inmunomoduladores**

El uso de tratamientos inmunomoduladores, como corticosteroides sistémicos, inhibidores del complemento, *IVIG* y los inhibidores de *JAK*, está asociado con riesgos significativos. Masood et al. (34) y Polly & Fernandez (33) advierten que estos tratamientos pueden causar efectos secundarios graves, incluidos el aumento del riesgo de infecciones, complicaciones cardiovasculares, trombosis y otras reacciones adversas inmunológicas. Estos riesgos son especialmente preocupantes en pacientes con comorbilidades preexistentes, que pueden ser más vulnerables a los efectos secundarios de los tratamientos inmunosupresores. Además, las interacciones medicamentosas en pacientes que reciben múltiples terapias concurrentes subrayan la necesidad de un monitoreo estrecho y una evaluación continua del riesgo-beneficio.

### **Falta de consenso en los criterios para iniciar tratamientos inmunomoduladores**

No existe un consenso claro sobre cuándo y cómo iniciar tratamientos inmunomoduladores agresivos en pacientes con manifestaciones cutáneas del COVID-19. Algunos expertos sugieren que estos tratamientos deben reservarse para pacientes con manifestaciones severas o aquellos en riesgo de complicaciones sistémicas, mientras que otros apoyan un enfoque más agresivo para prevenir la progresión de la enfermedad. Aryanian et al. (27) proponen que esta falta de consenso refleja la variabilidad en los diseños de estudio, las poblaciones de pacientes y los criterios de tratamiento. Es crucial desarrollar guías clínicas estandarizadas con criterios claros para la selección de pacientes y la elección de tratamientos.

### **Importancia del manejo integral del paciente**

El manejo de las manifestaciones cutáneas del COVID-19 debe incluir una evaluación integral del paciente. Es importante identificar y tratar las complicaciones sistémicas asociadas, como la coagulopatía, la disfunción pulmonar y la insuficiencia multiorgánica. Un enfoque multidisciplinario, que incluya a dermatólogos, infectólogos, reumatólogos y hematólogos, es esencial para optimizar el manejo del paciente y minimizar el riesgo de complicaciones a largo plazo. Involucrar a múltiples especialistas mejora la coordinación del tratamiento y proporciona un enfoque más holístico de la enfermedad.

### **Necesidad de educación continua para los profesionales de la salud**

Es fundamental la educación continua para los profesionales de la salud sobre el reconocimiento y manejo de las manifestaciones cutáneas del COVID-19. Komine et al. (35) destacan que una comprensión profunda de la diversidad de manifestaciones cutáneas y de los tratamientos disponibles puede mejorar la calidad de la atención al paciente y los resultados clínicos. Es esencial que los profesionales de la salud se mantengan actualizados sobre las últimas investigaciones y recomendaciones de tratamiento, especialmente en el contexto de una pandemia donde los recursos pueden ser limitados.

### **Propuestas para la mejora del manejo y tratamiento**

Para mejorar el manejo de las manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19, es fundamental implementar una serie de estrategias que aborden las limitaciones actuales en el tratamiento y diagnóstico. Primero, es crucial realizar ensayos clínicos controlados que permitan evaluar de manera rigurosa la eficacia y seguridad de diversos tratamientos inmunomoduladores y antiinflamatorios. Estos estudios deben ser diseñados para proporcionar evidencia sólida sobre los mejores enfoques terapéuticos para diferentes tipos de manifestaciones cutáneas.

En segundo lugar, el desarrollo de guías clínicas estandarizadas es esencial para ofrecer recomendaciones claras y coherentes sobre el manejo de estas manifestaciones cutáneas, así como sobre el uso adecuado de tratamientos

inmunomoduladores. Estas guías deben basarse en la evidencia más reciente y estar actualizadas continuamente para reflejar los avances en el conocimiento médico y científico.

Además, es necesario implementar protocolos rigurosos para el monitoreo de efectos secundarios y la gestión de complicaciones en pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores. Un monitoreo adecuado permitirá la detección temprana de efectos adversos y la implementación de medidas correctivas oportunas, mejorando así la seguridad del paciente.

Un enfoque multidisciplinario, que implique la coordinación entre diversas especialidades médicas, es también fundamental para proporcionar una atención integral a los pacientes con COVID-19, especialmente aquellos con manifestaciones cutáneas complejas o múltiples comorbilidades. La colaboración entre dermatólogos, infectólogos, reumatólogos, y otros especialistas puede optimizar los resultados clínicos al abordar los múltiples aspectos de la enfermedad.

Por último, es vital fomentar programas de formación y actualización continua para los profesionales de la salud sobre el manejo de las manifestaciones cutáneas del COVID-19. Estos programas deben estar basados en las últimas evidencias científicas y clínicas, asegurando que los médicos estén equipados con el conocimiento y las herramientas necesarias para proporcionar la mejor atención posible a sus pacientes.

Por consiguiente, el manejo y tratamiento de las manifestaciones cutáneas del COVID-19 requiere un enfoque cuidadoso y multidisciplinario, adaptado a la presentación clínica específica y a las comorbilidades del paciente. Aunque existen varias opciones terapéuticas, cada una con sus propios beneficios y riesgos, la elección del tratamiento debe basarse en una evaluación integral del paciente. La investigación continua, incluidos ensayos clínicos controlados y estudios mecanicistas detallados, será fundamental para mejorar nuestra comprensión de estas manifestaciones y desarrollar estrategias de tratamiento más efectivas. Un enfoque multidisciplinario y la educación continua para los profesionales de la salud son esenciales para mejorar la atención al paciente y los resultados clínicos a largo plazo.

## **CONSIDERACIONES FUTURAS Y ÁREAS DE INVESTIGACIÓN**

### **Limitaciones de los estudios actuales**

A pesar de los avances en la caracterización de las manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19, la literatura actual presenta limitaciones significativas que dificultan una comprensión exhaustiva de estos fenómenos y sus implicaciones clínicas. Estas limitaciones abarcan problemas metodológicos, deficiencias en el diseño de estudios, falta de estandarización en los métodos de diagnóstico, y una escasez de investigaciones mecanicistas que exploren los mecanismos patogénicos subyacentes.

Una de las principales limitaciones es la variabilidad en los diseños de estudio y la falta de estandarización. Mohseni Afshar et al. (20) han señalado que la mayoría de los estudios sobre manifestaciones cutáneas del *COVID-19* son de naturaleza observacional, basados en series de casos o estudios transversales. Aunque útiles para la identificación inicial de patrones clínicos, estos estudios presentan limitaciones significativas en su capacidad para establecer relaciones causales claras entre las manifestaciones cutáneas y la infección por *SARS-CoV-2* o sus complicaciones sistémicas. Además, suelen centrarse en pacientes hospitalizados con formas más graves de la enfermedad, introduciendo un sesgo de selección que podría sobreestimar la prevalencia y gravedad de las manifestaciones cutáneas, subestimando su presencia en formas más leves o asintomáticas en la población general. Esta falta de representatividad reduce la validez externa de los hallazgos y dificulta su generalización a una población más amplia.

Además, Jamshidi et al. (36) destacan la falta de estandarización en los criterios de diagnóstico y clasificación de las manifestaciones cutáneas asociadas con *COVID-19*. Esta inconsistencia metodológica puede conducir a variaciones significativas en la interpretación de los hallazgos entre diferentes estudios, complicando la comparación de resultados y potencialmente conduciendo a diagnósticos incorrectos o a una clasificación inadecuada de las lesiones cutáneas. Manifestaciones como las lesiones purpúricas, por ejemplo, pueden interpretarse erróneamente como indicativas de vasculitis leucocitoclástica cuando podrían ser el resultado de una microangiopatía trombótica o una respuesta a la coagulación intravascular diseminada (*CID*). Esta confusión diagnóstica puede tener implicaciones clínicas importantes, afectando tanto el manejo como el pronóstico de los pacientes.

Otra limitación crítica es la ausencia de estudios mecanicistas robustos. Aunque se han propuesto varios mecanismos patogénicos, como la activación del complemento, la trombosis microvascular y la disfunción endotelial, la evidencia que respalda estas hipótesis sigue siendo fragmentaria y en algunos casos contradictoria. Christensen & Jafferany (6) subrayan la necesidad de estudios mecanicistas detallados utilizando técnicas avanzadas como la secuenciación de ARN, la proteómica, y el análisis de expresión génica. Estos enfoques podrían proporcionar una comprensión más profunda de cómo el *SARS-CoV-2* interactúa con los tejidos cutáneos y el sistema inmunológico del huésped, permitiendo la identificación de mediadores inflamatorios específicos o marcadores moleculares que podrían servir como objetivos terapéuticos en el manejo de estas manifestaciones.

Además, la falta de estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo es una limitación importante. Según Mintoff et al. (37), tales estudios son esenciales para comprender la evolución natural de las manifestaciones cutáneas y su impacto en el pronóstico general de los pacientes con *COVID-19*. Aunque algunas manifestaciones cutáneas pueden parecer inicialmente benignas o autolimitadas, su evolución a largo plazo y su relación con posibles complicaciones sistémicas no están bien documentadas. La falta de datos de seguimiento prolongado limita la capacidad para determinar si estas manifestaciones tienen implicaciones

pronósticas significativas o si podrían servir como indicadores tempranos de una respuesta inmunológica desregulada o de inflamación sistémica.

### **Evaluación crítica de las limitaciones de los estudios actuales**

Las limitaciones de los estudios actuales reflejan varios desafíos metodológicos y clínicos que deben abordarse para avanzar en el conocimiento de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*. Estas limitaciones afectan la capacidad de generalizar los hallazgos a la población general, dificultan el desarrollo de guías clínicas basadas en la evidencia, y complican la implementación de estrategias de manejo eficaces.

La falta de ensayos clínicos controlados y estudios mecanicistas robustos es una de las críticas más significativas. Sin estudios controlados adecuadamente diseñados, la evidencia disponible es insuficiente para establecer relaciones causales definitivas entre el *SARS-CoV-2* y las manifestaciones cutáneas observadas. Además, la falta de estudios mecanicistas robustos que exploren en detalle los mecanismos patogénicos subyacentes, como la activación del complemento o la disfunción endotelial, limita nuestra comprensión de cómo se desarrollan estas manifestaciones y qué papel juegan en el curso de la enfermedad. Para abordar esta deficiencia, es crucial que futuros estudios incorporen técnicas avanzadas como la secuenciación de ARN, la proteómica y el análisis de expresión génica para identificar posibles vías patogénicas y marcadores terapéuticos.

Otra limitación importante es la variabilidad en los métodos de diagnóstico y clasificación, lo que genera inconsistencias significativas en la literatura. La falta de estandarización en los criterios diagnósticos y los métodos de recolección de datos puede dar lugar a resultados contradictorios y dificultar la comparación entre estudios. Para superar estas barreras, se necesitan estudios multicéntricos con protocolos estandarizados que proporcionen una visión más coherente y completa del impacto clínico de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*. Sin una estandarización adecuada, existe el riesgo de diagnósticos erróneos o inadecuados, lo que puede afectar negativamente la calidad de la atención al paciente y los resultados clínicos.

La falta de estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo es otra limitación crítica. Sin datos longitudinales, es difícil evaluar si las manifestaciones cutáneas tienen implicaciones a largo plazo para el pronóstico del paciente o si son simplemente un marcador transitorio de inflamación sistémica o de disfunción inmunológica subyacente. Mintoff et al. (37) han subrayado la importancia de realizar estudios de seguimiento a largo plazo que puedan proporcionar información más robusta sobre la evolución de estas manifestaciones y su relación con posibles complicaciones sistémicas. Estos estudios también son esenciales para identificar si ciertas manifestaciones cutáneas podrían servir como indicadores tempranos de respuestas inmunológicas desreguladas o inflamación sistémica, lo que podría tener importantes implicaciones pronósticas.



Otra limitación significativa es el sesgo de selección en estudios hospitalarios. La mayoría de los estudios sobre manifestaciones cutáneas del COVID-19 se han realizado en entornos hospitalarios, lo que introduce un sesgo de selección hacia pacientes con formas más graves de la enfermedad. Este enfoque puede llevar a una sobreestimación de la prevalencia de las manifestaciones cutáneas severas y una subestimación de las presentaciones más leves o autolimitadas que podrían ser más comunes en la comunidad. Cappel et al. (38) han destacado la necesidad de estudios que incluyan a una población más diversa y representativa, incluyendo pacientes con COVID-19 leve o moderado atendidos en entornos ambulatorios. Este enfoque podría proporcionar datos más generalizables y ayudar a desarrollar una comprensión más completa de la epidemiología y el impacto clínico de las manifestaciones cutáneas.

### **Innovaciones tecnológicas en el diagnóstico y tratamiento**

Las innovaciones tecnológicas ofrecen nuevas oportunidades para mejorar el diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19. Tecnologías avanzadas, como la inteligencia artificial (IA), el aprendizaje automático (ML) y la teledermatología, podrían desempeñar un papel crucial en el manejo clínico, especialmente en entornos con recursos limitados o en situaciones de alta demanda, como durante una pandemia.

La inteligencia artificial y el aprendizaje automático pueden ser utilizados para desarrollar enfoques de medicina de precisión más eficaces en el contexto del COVID-19. Santus et al. (39) han investigado cómo los algoritmos de IA pueden facilitar el análisis y la predicción de la progresión de la enfermedad mediante el uso de grandes conjuntos de datos clínicos y biológicos. Estas herramientas no solo pueden ayudar a identificar patrones en la presentación clínica del COVID-19, sino también a evaluar la gravedad de los síntomas, incluida la evolución de las manifestaciones dermatológicas. Los algoritmos de IA tienen el potencial de ser integrados en plataformas de salud digital para optimizar la toma de decisiones en la atención médica, mejorando la triage de pacientes y la priorización de tratamientos, especialmente en situaciones de recursos médicos limitados. Además, el uso de IA en la medicina de precisión puede ayudar a personalizar las intervenciones terapéuticas, adaptándolas a las características individuales de cada paciente, lo que resulta crucial en el manejo de casos complicados del COVID-19.

La teledermatología ha emergido como una herramienta clave durante la pandemia del COVID-19, permitiendo la evaluación y el manejo remoto de pacientes con manifestaciones cutáneas. Esta modalidad no solo reduce la exposición al virus para los pacientes y el personal médico, sino que también facilita el acceso a la atención médica en áreas rurales o desatendidas. Andrade et al. (40) realizaron una revisión sistemática que destacó la efectividad de la telemedicina, incluida la teledermatología, para el seguimiento de pacientes con condiciones leves a moderadas. Además, señalaron que la teledermatología puede integrarse de manera exitosa en la atención multidisciplinaria para aquellos pacientes con complicaciones cutáneas más graves. No obstante, es esen-

cial abordar las limitaciones inherentes, como la falta de acceso a dispositivos digitales y la calidad variable de las imágenes dermatológicas, especialmente en regiones con recursos limitados, lo que puede afectar la precisión diagnóstica y el manejo adecuado de los pacientes.

Otra área prometedora es el desarrollo de biomarcadores cutáneos que puedan utilizarse como herramientas diagnósticas o pronósticas. Genovese et al. (19) sugieren que las investigaciones futuras deberían centrarse en la identificación de biomarcadores específicos que puedan indicar una inflamación sistémica o una predisposición a complicaciones sistémicas en pacientes con manifestaciones cutáneas. Estos biomarcadores podrían ser útiles para identificar a los pacientes que están en mayor riesgo de progresión severa de la enfermedad y que podrían beneficiarse de intervenciones tempranas más agresivas.

### **Importancia de la educación y la capacitación continua**

La educación médica continua es fundamental para mejorar la comprensión y el manejo de las manifestaciones cutáneas del COVID-19 entre los profesionales de la salud. Giavedoni et al. (41) proponen que la capacitación específica en dermatología para médicos de atención primaria y otros especialistas podría mejorar significativamente la detección temprana y el manejo adecuado de estas manifestaciones. Además, la educación debe incluir la actualización constante sobre nuevos hallazgos y avances en el campo, asegurando que los profesionales de la salud estén bien informados sobre las mejores prácticas basadas en la evidencia más reciente.

Además, los programas de educación para pacientes podrían desempeñar un papel crucial en la mejora del manejo de las manifestaciones cutáneas del COVID-19. Educando a los pacientes sobre los signos y síntomas de las complicaciones cutáneas, así como sobre la importancia de la detección temprana y el tratamiento adecuado, se puede reducir la morbilidad asociada con estas manifestaciones. Politi et al. (42) han demostrado que los programas de educación para pacientes mejoran el cumplimiento del tratamiento y reducen la ansiedad, lo que puede contribuir a mejores resultados de salud.

### **Colaboración internacional y multidisciplinaria**

La colaboración internacional y multidisciplinaria es esencial para abordar los complejos desafíos asociados con las manifestaciones cutáneas del COVID-19. Dado que la pandemia afecta a todas las regiones del mundo, los estudios multicéntricos que incluyan a pacientes de diferentes grupos étnicos y antecedentes geográficos pueden proporcionar una visión más completa de cómo estas manifestaciones varían entre diferentes poblaciones. Tal colaboración puede facilitar la estandarización de los protocolos de estudio y el intercambio de datos, lo que permitirá un enfoque más coordinado y eficaz para investigar y manejar estas manifestaciones.

Además, la integración de diferentes disciplinas, como la dermatología, la inmunología, la virología, y la medicina

interna, es crucial para desarrollar una comprensión más profunda de los mecanismos patogénicos subyacentes y para elaborar estrategias de tratamiento más efectivas. Un enfoque colaborativo también puede promover la rápida traslación de los hallazgos de investigación a la práctica clínica, mejorando la calidad de la atención y los resultados de los pacientes.

Para terminar, el campo de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* es dinámico y complejo, con muchos desafíos y oportunidades para futuras investigaciones. Abordar las limitaciones de los estudios actuales, como la falta de estandarización, la necesidad de ensayos clínicos controlados, y la importancia de un enfoque mecanicista detallado, será crucial para avanzar en el conocimiento y mejorar el manejo clínico de estos pacientes. Al integrar innovaciones tecnológicas, fomentar la colaboración multidisciplinaria e internacional, y priorizar la educación continua, se pueden desarrollar estrategias más efectivas y basadas en la evidencia para mejorar los resultados clínicos y reducir la morbilidad asociada con estas manifestaciones cutáneas del *COVID-19*.

## DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La revisión de las manifestaciones cutáneas en pacientes con *COVID-19* ha revelado una variedad de presentaciones clínicas que reflejan diferentes mecanismos patogénicos y respuestas inmunitarias del huésped. Estas manifestaciones, que incluyen desde exantemas maculopapulares y urticaria hasta lesiones ampollares y vasculíticas, ofrecen una ventana única para entender la compleja interacción entre el *SARS-CoV-2* y el sistema inmunológico del paciente. A continuación, se discuten los principales hallazgos en el contexto de la literatura actual, los desafíos clínicos y diagnósticos, y las implicaciones para futuras investigaciones.

### Análisis comparativo de estudios

Los estudios revisados presentan una amplia variedad de enfoques metodológicos, desde series de casos y estudios transversales hasta ensayos clínicos controlados. Esta diversidad metodológica complica la comparación directa de los resultados, pero también destaca las múltiples facetas de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*. Por ejemplo, mientras que estudios como los de Freeman et al. (2) y Recalcati (1) se centran en identificar patrones clínicos generales en cohortes grandes, otros como los de Magro et al. (5) se enfocan en explorar los mecanismos patogénicos específicos mediante análisis histopatológicos y estudios de activación del complemento. La variabilidad en los hallazgos refleja tanto diferencias en la población estudiada (hospitalizados versus ambulatorios) como en las técnicas de diagnóstico utilizadas, lo que subraya la necesidad de estandarización en futuras investigaciones.

### Interpretación de mecanismos patogénicos

Los mecanismos patogénicos subyacentes a las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* siguen siendo un área de investigación activa. La evidencia sugiere que múltiples vías inmunológicas están involucradas, incluyendo la activación del complemento, la disfunción endotelial y la trombosis

microvascular. Los hallazgos de Magro et al. (5) sobre los depósitos de C5b-9 en los vasos dérmicos y la presencia de trombos microvasculares apuntan a una activación aberrante del complemento como un mecanismo clave en la patogénesis de las lesiones vasculíticas. Esto es consistente con otros estudios que han identificado una disfunción endotelial generalizada y un estado procoagulante en pacientes con *COVID-19* severo, sugiriendo que las manifestaciones cutáneas pueden ser un reflejo de procesos sistémicos más profundos.

Sin embargo, se necesita más investigación para entender completamente cómo estos mecanismos interactúan y contribuyen a la diversidad de presentaciones clínicas observadas. Estudios mecanicistas más detallados utilizando técnicas avanzadas, como la secuenciación de ARN, la proteómica, y el análisis de expresión génica, son esenciales para desentrañar las complejas interacciones entre el virus y el sistema inmunológico del huésped.

### Implicaciones clínicas y pronósticas

Las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* pueden tener implicaciones clínicas y pronósticas significativas. Por ejemplo, algunas lesiones, como los livedo reticularis y las lesiones purpúricas, han sido asociadas con un mayor riesgo de complicaciones tromboticas y un peor pronóstico general. Landa et al. (3) y Sadeghzadeh-Bazargan et al. (4) sugieren que estas lesiones podrían utilizarse como marcadores pronósticos en la práctica clínica, ayudando a identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones severas. Sin embargo, la evidencia sigue siendo limitada y se requieren estudios adicionales con cohortes más grandes y seguimiento a largo plazo para confirmar estas asociaciones y desarrollar herramientas de estratificación del riesgo más precisas.

### Desafíos en el diagnóstico y manejo

El diagnóstico diferencial de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* presenta varios desafíos, dada la superposición de síntomas con otras enfermedades cutáneas y la variabilidad en la presentación clínica. La falta de estandarización en los métodos de diagnóstico y clasificación complica aún más esta tarea, como se destaca en los estudios de Jamshidi et al. (36). Para mejorar el diagnóstico y manejo de estas manifestaciones, es esencial desarrollar criterios diagnósticos estandarizados y guías clínicas basadas en la evidencia. Además, la implementación de herramientas diagnósticas avanzadas, como la dermatoscopia y la teledermatología, podría mejorar la precisión diagnóstica y permitir una gestión más eficaz de los pacientes, especialmente en entornos con recursos limitados.

### Propuestas para investigaciones futuras

Las limitaciones de los estudios actuales subrayan la necesidad de investigaciones futuras más rigurosas y colaborativas. Ensayos clínicos controlados que evalúen la eficacia de diferentes tratamientos para las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* son esenciales para desarrollar guías

terapéuticas basadas en la evidencia. Además, estudios prospectivos multicéntricos con seguimiento a largo plazo son necesarios para investigar el impacto de estas manifestaciones en el pronóstico general de los pacientes y para explorar su potencial como marcadores pronósticos. La colaboración interdisciplinaria entre dermatólogos, inmunólogos, infectólogos y otros especialistas será fundamental para avanzar en el conocimiento y mejorar el manejo clínico de estas manifestaciones.

### Consideraciones sobre tratamientos y estrategias terapéuticas

El manejo terapéutico de las manifestaciones cutáneas del COVID-19 sigue siendo un desafío debido a la falta de guías clínicas estandarizadas y la variabilidad en la respuesta al tratamiento. Si bien se han identificado varias opciones terapéuticas, como el uso de corticosteroides tópicos y sistémicos, antihistamínicos, inmunomoduladores, y tratamientos biológicos, cada uno de estos tratamientos conlleva sus propios riesgos y beneficios. Es crucial continuar investigando para determinar las estrategias más efectivas y seguras para manejar estas manifestaciones, especialmente en pacientes con comorbilidades o aquellos en riesgo de complicaciones severas.

Para resumir, la discusión de los resultados sobre las manifestaciones cutáneas del COVID-19 revela la necesidad de una mayor estandarización en la investigación y el manejo clínico. Un enfoque multidisciplinario, combinado con estudios mecanicistas detallados y ensayos clínicos controlados, será fundamental para avanzar en nuestra comprensión de estas manifestaciones y mejorar la calidad de la atención al paciente. Además, la implementación de innovaciones tecnológicas y la educación continua para los profesionales de la salud serán clave para optimizar los resultados clínicos y reducir la morbilidad asociada con estas manifestaciones.

### CONCLUSIÓN

En conclusión, las manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19 representan una faceta compleja y multifacética de la enfermedad, que refleja la interacción del virus con el sistema inmunológico del huésped y las consecuencias de las terapias utilizadas. Estas manifestaciones abarcan desde erupciones maculopapulares y lesiones urticariales, comúnmente reportadas en las primeras fases de la enfermedad, hasta lesiones vasculíticas y ampollares que aparecen en fases más avanzadas, lo que resalta el amplio espectro de respuestas inmunitarias que provoca el SARS-CoV-2. Esta diversidad no solo añade una capa de complejidad al diagnóstico clínico, sino que también plantea desafíos considerables para el manejo terapéutico.

Uno de los hallazgos más destacados es que las lesiones cutáneas pueden presentarse en distintas fases de la enfermedad y, en algunos casos, estar asociadas con una mayor gravedad y complicaciones sistémicas. Los estudios de Freeman (2) y Recalcati (1) muestran que estas lesiones están relacionadas con altos niveles de interleucinas proinflamatorias como la IL-1 y la IL-6, y el factor de necrosis tumoral alfa, lo que sugiere que podrían ser indicadoras de inflama-

ción sistémica temprana. Además, las lesiones vasculíticas y ampollares en fases avanzadas parecen estar relacionadas con una activación aberrante del complemento y la presencia de depósitos de C5b-9 en las paredes vasculares dérmicas, lo que indica una posible disfunción endotelial sistémica y un estado procoagulante.

La identificación de las manifestaciones cutáneas como marcadores pronósticos ha sido objeto de creciente interés. Investigaciones de Landa (3) y Sadeghzadeh-Bazargan (4) sugieren que ciertos tipos de lesiones, como el livedo reticularis y las purpúricas, podrían estar vinculadas a un mayor riesgo de complicaciones graves, como la trombosis venosa profunda y el accidente cerebrovascular. Sin embargo, esta hipótesis sigue siendo preliminar, ya que la evidencia es limitada y fragmentaria, lo que subraya la necesidad de más estudios para confirmar estas asociaciones y explorar su valor en la práctica clínica.

A pesar del progreso, la literatura actual presenta varias limitaciones que deben abordarse. La falta de estandarización en los métodos diagnósticos y la clasificación de las manifestaciones cutáneas ha resultado en inconsistencias significativas en la interpretación de los datos, dificultando la comparación de estudios y la generalización de los resultados. Los estudios observacionales predominan en la literatura, con poblaciones mayormente hospitalizadas, lo que introduce un sesgo de selección y subestima las formas más leves o autolimitadas de la enfermedad en la población general.

Otro desafío importante es la escasez de estudios mecanicistas que investiguen los procesos patogénicos detrás de estas manifestaciones. Aunque se han propuesto múltiples mecanismos, como la activación del complemento, la trombosis microvascular y la disfunción endotelial, la evidencia sigue siendo fragmentaria y, en algunos casos, contradictoria. Christensen y Jafferany (6) han señalado la necesidad de estudios mecanicistas detallados que utilicen técnicas avanzadas, como la secuenciación de ARN y la proteómica, para investigar la interacción entre el SARS-CoV-2, la piel y el sistema inmunológico del huésped.

Además, la falta de ensayos clínicos controlados limita la validez externa de muchas de las recomendaciones terapéuticas actuales, que se basan principalmente en estudios observacionales, series de casos y la experiencia clínica. Investigadores como Daneshgaran (13) y Aryanian (27) destacan la urgencia de realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúen la efectividad de diversas terapias para las manifestaciones cutáneas del COVID-19, considerando tanto la resolución de las lesiones como su impacto en la inflamación sistémica, la progresión de la enfermedad y las complicaciones a largo plazo.

Es crucial implementar estudios prospectivos multicéntricos con seguimiento a largo plazo para investigar el impacto de las manifestaciones cutáneas en el pronóstico general de los pacientes con COVID-19. Estudios como el de Mintoff (37) sugieren que las manifestaciones cutáneas podrían servir como marcadores pronósticos o diagnósticos, pero se necesitan cohortes bien definidas y datos a largo plazo para confirmar estas hipótesis.



El manejo clínico de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* presenta desafíos significativos debido a la falta de guías basadas en la evidencia. Aunque se ha avanzado en la identificación de opciones terapéuticas, como los corticosteroides tópicos y sistémicos, antihistamínicos e inmunomoduladores, la falta de protocolos de tratamiento estandarizados complica la toma de decisiones clínicas. Komine (35) y sus colaboradores han enfatizado la importancia de un enfoque multidisciplinario que incluya a dermatólogos, infectólogos e inmunólogos para optimizar el manejo del paciente y minimizar las complicaciones a largo plazo.

Asimismo, existe una necesidad crítica de educación continua para los profesionales de la salud sobre el reconocimiento y manejo de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*. La diversidad en las presentaciones clínicas y la variabilidad en la respuesta al tratamiento subrayan la importancia de la formación continua de los médicos en las últimas guías clínicas y avances en la investigación. Los programas de formación, talleres y seminarios especializados podrían mejorar significativamente la calidad de la atención y los resultados clínicos, especialmente en contextos de recursos limitados durante la pandemia.

En resumen, aunque se ha progresado en la comprensión de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*, persisten muchas lagunas importantes en el conocimiento que requieren investigación adicional. Estas manifestaciones representan un componente multifacético de la enfermedad, reflejando tanto la respuesta inmunológica del huésped como la patogenia viral. La investigación futura debe centrarse en estudios mecanicistas detallados, ensayos clínicos controlados y un enfoque multidisciplinario para mejorar el diagnóstico y tratamiento de estas manifestaciones. La estandarización de guías clínicas y la formación continua de los profesionales sanitarios también serán esenciales para mejorar los resultados clínicos y reducir la morbilidad asociada con estas manifestaciones cutáneas.

## GLOSARIO DE TÉRMINOS DERMATOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL COVID-19

### A

**Acantólisis:** Pérdida de cohesión entre las células de la epidermis, lo que lleva a la formación de ampollas. Este fenómeno puede ser consecuencia de la disrupción de las uniones intercelulares, a veces mediada por autoanticuerpos en el contexto de enfermedades autoinmunes.

**Acral (Ischemia):** Lesiones cianóticas o necróticas en las extremidades distales, como dedos de manos y pies, relacionadas con microtrombos.

**Acrosíndromes:** Condiciones que afectan principalmente las extremidades, incluyendo dedos de manos y pies, manifestándose con cambios de color, temperatura o dolor. En el contexto del *COVID-19*, se refiere a la pseudo-perniosis o "COVID toes".

**Activación del complemento:** Proceso del sistema inmunológico en el que el complemento se activa en respuesta a infecciones o daño celular, contribuyendo a la inflamación

y el daño vascular. Del *COVID-19*, la activación del complemento se ha implicado en la patogénesis de varias manifestaciones cutáneas, como las lesiones tipo pernio.

**Anafilotoxinas:** Péptidos generados durante la activación del complemento que pueden inducir inflamación. Del *COVID-19*, pueden contribuir a la aparición de manifestaciones cutáneas como urticaria y vesículas.

**Angioedema:** Hinchazón profunda de la piel y las mucosas, generalmente resultante de una reacción alérgica o inflamatoria. Puede ocurrir en pacientes con *COVID-19* y se manifiesta como un tipo severo de urticaria.

**Anoikis:** Tipo de apoptosis (muerte celular programada) inducida cuando las células pierden su anclaje a la matriz extracelular. Del *COVID-19*, puede contribuir a la disfunción endotelial y la formación de microtrombos.

**Antihistamínicos:** Medicamentos utilizados para aliviar los síntomas de las alergias, como picazón y urticaria. En el contexto del *COVID-19*, los antihistamínicos se utilizan para manejar lesiones urticariales y exantemas pruriginosos.

**Apoptosis de queratinocitos:** Proceso de muerte celular programada de las células de la piel, observado en biopsias de lesiones cutáneas del *COVID-19*. Este proceso puede contribuir al desarrollo de exantemas maculopapulares.

**Aprendizaje automático (Machine Learning, ML):** Subcampo de la inteligencia artificial que se basa en la creación de algoritmos que pueden aprender y hacer predicciones basadas en datos. En el contexto del *COVID-19*, el ML se utiliza para desarrollar modelos predictivos que pueden identificar patrones en las manifestaciones cutáneas y prevenir complicaciones sistémicas.

**Autoanticuerpos:** Anticuerpos producidos por el sistema inmunológico que atacan los propios tejidos del cuerpo. Se han detectado en algunos pacientes con *COVID-19* con lesiones ampollares, sugiriendo un mecanismo autoinmune.

### B

**Basófilos:** Tipo de leucocito (glóbulo blanco) que, como los mastocitos, participa en las reacciones alérgicas y libera histamina y otros mediadores inflamatorios.

**Biomarcadores cutáneos:** Moléculas biológicas que se encuentran en la piel y que pueden ser utilizadas como indicadores diagnósticos o pronósticos. Del *COVID-19*, los biomarcadores cutáneos pueden ayudar a identificar inflamación sistémica o a predecir la progresión hacia complicaciones severas.

**Biopsia cutánea:** Procedimiento diagnóstico que implica la extracción de una pequeña muestra de piel para examen microscópico. Las biopsias cutáneas en pacientes con *COVID-19* han proporcionado información crucial sobre los mecanismos patogénicos de las manifestaciones cutáneas.

### C

**C5b-9 (Complejo de Ataque a la Membrana):** Complejo proteico que se forma como parte de la activación del

complemento, causando daño a las células a través de la lisis. La deposición de C5b-9 en vasos dérmicos es un hallazgo característico en las lesiones vasculíticas del covid-19.

**Carga viral:** Cantidad de virus presente en el cuerpo de una persona infectada. Una mayor carga viral puede estar relacionada con síntomas más severos y una mayor probabilidad de transmisión.

**Casos clínicos:** Informes detallados de un solo paciente o un pequeño grupo de pacientes que presentan una condición particular o síntomas específicos. Del COVID-19, los casos clínicos han sido fundamentales para identificar manifestaciones cutáneas tempranas y proporcionar descripciones detalladas de los hallazgos clínicos y patológicos.

**Citoquinas proinflamatorias:** Proteínas liberadas por las células del sistema inmunológico que promueven la inflamación. Del COVID-19, citoquinas como *IL-6*, *IL-17*, *TNF- $\alpha$*  e *IFN- $\gamma$*  están elevadas en las lesiones cutáneas, lo que sugiere una respuesta inflamatoria activa.

**Coagulopatía:** Condición en la que la capacidad de la sangre para coagularse está comprometida, ya sea por exceso de coagulación (hipercoagulabilidad) o por defecto (hipocoagulabilidad). Del COVID-19, la coagulopatía puede manifestarse como trombosis venosa, embolia pulmonar, o coagulación intravascular diseminada (CID).

**Cohortes prospectivas:** Grupos de pacientes seguidos a lo largo del tiempo para evaluar la aparición de ciertos resultados o eventos. En estudios del COVID-19, las cohortes prospectivas son esenciales para entender el impacto a largo plazo de las manifestaciones cutáneas.

**Coinfección:** Infección simultánea con más de un patógeno. Los pacientes con COVID-19 pueden experimentar coinfecciones con bacterias, hongos u otros virus, lo que puede complicar la presentación y manejo de manifestaciones cutáneas.

**Colaboración internacional y multidisciplinaria:** Enfoque colaborativo que involucra a expertos de diversas disciplinas y regiones para abordar los desafíos globales del COVID-19. Facilita la estandarización de protocolos de estudio, el intercambio de datos y la implementación de estrategias de tratamiento más efectivas.

**Comorbilidades:** Enfermedades o condiciones adicionales que ocurren en un paciente además de una enfermedad primaria. En pacientes con COVID-19, comorbilidades como la hipertensión y la diabetes pueden influir en la aparición y la gravedad de las manifestaciones cutáneas.

**Complemento (Sistema del Complemento):** Parte del sistema inmunológico que ayuda a eliminar patógenos de un organismo, promoviendo la inflamación y atacando directamente a las membranas celulares de los patógenos. La activación del complemento, particularmente la vía terminal, ha sido implicada en la patogénesis de varias manifestaciones cutáneas del COVID-19.

**Complicaciones sistémicas:** Efectos adversos que afectan a múltiples sistemas de órganos en el cuerpo. En el contexto del COVID-19, esto incluye daño pulmonar, disfunción renal, insuficiencia hepática, y complicaciones cardíacas.

**Corticosteroides:** Medicamentos antiinflamatorios que reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmunitaria. Utilizados tópicamente o sistémicamente en el manejo de manifestaciones cutáneas severas del COVID-19.

**Criterios de tratamiento:** Parámetros establecidos para determinar cuándo iniciar, modificar o detener un tratamiento específico. Del COVID-19, los criterios para iniciar tratamientos inmunomoduladores pueden variar y no están claramente definidos, lo que puede llevar a una variabilidad en la práctica clínica.

**Criterios diagnósticos estandarizados:** Conjunto de criterios definidos que se utilizan para diagnosticar una enfermedad de manera uniforme. La falta de estandarización en la clasificación de manifestaciones cutáneas del COVID-19 puede llevar a diagnósticos inconsistentes y complicaciones en el manejo clínico.

## D

**Daño endotelial:** Lesión o disfunción de las células que recubren el interior de los vasos sanguíneos (endotelio). Del COVID-19, el daño endotelial es un factor clave en la patogénesis de las lesiones vasculares y puede contribuir a la trombosis microvascular.

**Dermatitis eczematosa:** Inflamación de la piel que puede ser desencadenada por una variedad de factores, incluyendo infección por SARS-CoV-2. Se caracteriza por enrojecimiento, picazón, y, en ocasiones, formación de ampollas.

**Dermatitis perivascular:** Tipo de inflamación cutánea donde los linfocitos rodean los vasos sanguíneos de la piel. Este patrón es común en las lesiones cutáneas del COVID-19 y sugiere una respuesta inmunológica mediada por células T.

**Dermatitis viral:** Inflamación de la piel causada por una infección viral. Del COVID-19, las manifestaciones cutáneas pueden reflejar una dermatitis viral mediada por la respuesta inmunológica al SARS-CoV-2.

**Dermatoscopia:** Técnica de diagnóstico que utiliza un dermatoscopio para examinar características superficiales de lesiones cutáneas. Puede ser útil para diferenciar entre diferentes tipos de manifestaciones cutáneas del COVID-19.

**Dímero D:** Fragmento de proteína presente en la sangre después de que un coágulo de sangre se disuelve. Niveles elevados de dímero D pueden indicar la presencia de trombosis o un estado protrombótico, que ha sido observado en pacientes con COVID-19 severo.

**Disfunción endotelial sistémica:** Estado patológico en el cual el endotelio en todo el cuerpo funciona de manera anormal, contribuyendo a la inflamación sistémica y a la trombosis. Del COVID-19, la disfunción endotelial sistémica puede reflejarse en la piel y otros órganos.

**Disfunción endotelial:** Alteración del revestimiento interno de los vasos sanguíneos, que puede llevar a inflamación, trombosis, y daño tisular. Del COVID-19, la disfunción endotelial se ha propuesto como un mecanismo clave en la patogénesis de las manifestaciones cutáneas vasculíticas.

**Disfunción multiorgánica:** Compromiso simultáneo de múltiples órganos, como los pulmones, el hígado, los riñones y el corazón, frecuentemente observado en casos graves del covid-19. Requiere un manejo intensivo y multifacético.

## E

**Educación médica continua:** Proceso de aprendizaje constante para los profesionales de la salud para mantener actualizados sus conocimientos y habilidades. En el contexto del COVID-19, es esencial para mejorar la detección, el diagnóstico y el manejo de las manifestaciones cutáneas.

**Enfoque integral:** Estrategia de manejo que considera al paciente en su totalidad, incluyendo todos los sistemas del cuerpo y factores psicosociales, en lugar de tratar sólo síntomas individuales. Es fundamental para abordar las complicaciones complejas y multisistémicas asociadas con COVID-19.

**Enfoque mecanístico detallado:** Investigación que se centra en entender los mecanismos biológicos subyacentes de una enfermedad o condición. En el caso de las manifestaciones cutáneas del COVID-19, esto implica explorar cómo el virus SARS-CoV-2 interactúa con el sistema inmunológico y los tejidos cutáneos.

**Ensayos clínicos controlados:** Estudios de investigación diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de tratamientos o intervenciones en comparación con un grupo de control. La falta de ensayos clínicos controlados para manifestaciones cutáneas del COVID-19 limita la capacidad de desarrollar guías clínicas basadas en la evidencia.

**Epifenómenos:** Eventos secundarios que ocurren simultáneamente con la enfermedad principal, pero que no tienen un papel causal en la patogénesis. Del COVID-19, algunas manifestaciones cutáneas podrían ser epifenómenos sin impacto directo en el curso de la enfermedad.

**Eritema multiforme-like:** Lesiones cutáneas en forma de "diana" que pueden aparecer en respuesta a infecciones o medicamentos. Del COVID-19, estas lesiones pueden reflejar una respuesta inmunológica desregulada.

**Eritema pernio (Chilblain-like lesions):** Lesiones parecidas a sabañones, típicamente en los dedos de los pies, asociadas con exposición al frío y posiblemente con la inflamación causada por COVID-19.

**Erupción morbiliforme:** Erupción similar al sarampión, que presenta máculas y pápulas distribuidas ampliamente.

**Erupción purpúrica:** Erupciones que presentan manchas púrpura debido a pequeñas hemorragias bajo la piel, indicativas de vasculitis o coagulopatía.

**Erupciones maculopapulares:** Lesiones cutáneas que presentan una mezcla de manchas planas (máculas) y pequeñas protuberancias (pápulas). Son una de las manifestaciones cutáneas más comunes del COVID-19, observadas frecuentemente en la fase aguda de la enfermedad.

**Estado inmunológico preexistente:** Condición del sistema inmunitario antes de una infección. Puede estar influenciado por factores como edad, enfermedades crónicas,

o uso de medicamentos inmunosupresores, afectando la respuesta del cuerpo al SARS-CoV-2 y la aparición de manifestaciones cutáneas.

**Estado protrombótico:** Condición en la que hay un mayor riesgo de formación de coágulos sanguíneos debido a factores como inflamación, activación del complemento, o disfunción endotelial. Del COVID-19, un estado protrombótico puede contribuir a la patogénesis de las lesiones vasculares.

**Estandarización de protocolos de estudio:** Desarrollo de métodos y criterios uniformes para la investigación, lo que facilita la comparación de resultados entre diferentes estudios. Es esencial para avanzar en la comprensión de las manifestaciones cutáneas del COVID-19 y desarrollar guías clínicas basadas en evidencia.

**Estrategias de manejo:** Conjunto de intervenciones terapéuticas y medidas preventivas diseñadas para optimizar los resultados de salud del paciente. En el caso del COVID-19, las estrategias de manejo incluyen el control de la inflamación, prevención de coagulopatías, y manejo de manifestaciones cutáneas.

**Estratificación del riesgo:** Proceso de categorizar pacientes según el riesgo de desarrollar complicaciones graves. En el contexto del COVID-19, esta estratificación puede basarse en factores como la variante viral, las comorbilidades, y la respuesta cutánea.

**Estudios de cohorte:** Investigación observacional donde se sigue a un grupo de personas (cohorte) a lo largo del tiempo para evaluar la incidencia de un desenlace o enfermedad. En el contexto del COVID-19, estos estudios han explorado las relaciones entre las manifestaciones cutáneas, la gravedad de la enfermedad, y otros factores clínicos.

**Estudios longitudinales:** Estudios que siguen a los mismos sujetos a lo largo del tiempo para observar la evolución de una condición o enfermedad. Del COVID-19, se necesitan estudios longitudinales para comprender mejor la evolución y las implicaciones de las manifestaciones cutáneas.

**Estudios multicéntricos:** Investigación conducida en varios centros o instituciones, permitiendo la recopilación de datos de poblaciones diversas. Estos estudios han proporcionado información robusta sobre las manifestaciones cutáneas del COVID-19 y han mejorado la generalización de los hallazgos.

**Evaluación crítica:** Análisis detallado y objetivo de la calidad, validez, y relevancia de los estudios y sus hallazgos. La evaluación crítica es esencial para interpretar correctamente las revisiones sistemáticas y los estudios de cohorte sobre manifestaciones cutáneas del COVID-19.

**Exantema:** Erupción cutánea generalizada que puede ser una manifestación de infecciones virales, incluyendo COVID-19, y se presenta frecuentemente como máculas y pápulas distribuidas en el tronco y extremidades.

**Exantemas maculopapulares:** Erupciones cutáneas que presentan una combinación de manchas planas (máculas) y pequeñas protuberancias elevadas (pápulas). Estas lesiones son comunes del COVID-19 y suelen presentarse en



el tronco y extremidades, con síntomas adicionales como prurito, ardor o dolor.

## F

**Fase de recuperación:** Etapa de la enfermedad donde el paciente comienza a mejorar y los síntomas disminuyen. Las manifestaciones cutáneas como la pseudo-perniois pueden aparecer durante esta fase.

**Fenotipos de respuesta inmunitaria:** Diferentes patrones de respuesta del sistema inmunológico a un patógeno. En el caso del COVID-19, los fenotipos de respuesta inmunitaria pueden explicar la diversidad en la presentación clínica de las manifestaciones cutáneas.

**Fisiopatología:** Estudio de los cambios funcionales y estructurales en el cuerpo como resultado de una enfermedad. Del COVID-19, la fisiopatología de las manifestaciones cutáneas incluye la activación del complemento, la trombosis, y la respuesta inmunitaria anormal.

## G

**Guías clínicas estandarizadas:** Documentos basados en la evidencia que proporcionan recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de condiciones específicas. La falta de guías estandarizadas para las manifestaciones cutáneas del COVID-19 puede llevar a tratamientos inconsistentes y potencialmente inadecuados.

## H

**Heterogeneidad:** Variación entre estudios en términos de diseño, población, métodos, y resultados. La heterogeneidad puede complicar la interpretación de revisiones sistemáticas y meta-análisis, limitando la capacidad de establecer conclusiones claras sobre las manifestaciones cutáneas del COVID-19.

**Hiperpigmentación post-inflamatoria:** Oscurecimiento de la piel que sigue a una inflamación o lesión cutánea, frecuente tras erupciones.

**Hipersensibilidad tipo III:** Respuesta inmunitaria que involucra la formación de complejos inmunes que se depositan en los tejidos, causando inflamación y daño. Este mecanismo es implicado en la patogénesis de las manifestaciones vasculíticas observadas del COVID-19.

**Hipótesis de tormenta de citoquinas:** Teoría que sugiere que una liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias por el sistema inmunológico puede llevar a inflamación sistémica severa y daño tisular, incluyendo manifestaciones cutáneas como urticaria y exantemas.

**Histamina:** Compuesto liberado por los mastocitos y basófilos durante las reacciones alérgicas, que causa vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y prurito, contribuyendo a la aparición de urticaria.

**Histopatología:** Estudio microscópico de tejidos afectados por enfermedades para entender su estructura y función. Del COVID-19, los hallazgos histopatológicos de exantemas maculopapulares incluyen infiltrados linfocíticos perivasculariales y queratinocitos apoptóticos, indicativos de una dermatitis mediada por células T.

## I

**IL-17:** Interleucina 17, una citoquina que juega un papel crucial en la respuesta inmune Th17, asociada con inflamación crónica y enfermedades autoinmunes. La elevada expresión de IL-17 en las lesiones cutáneas del covid-19 sugiere una posible implicación en la inflamación crónica y la disfunción inmunológica.

**IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ :** Citoquinas proinflamatorias que juegan un papel central en la respuesta inmune. Niveles elevados de estas citoquinas se han asociado con la "tormenta de citoquinas", una respuesta inflamatoria desregulada que puede ocurrir del COVID-19 y contribuir a la inflamación y daño tisular sistémico.

**Implicaciones clínicas y pronósticas:** Consecuencias potenciales de una condición o manifestación en el curso y el resultado de una enfermedad. Del COVID-19, algunas manifestaciones cutáneas pueden indicar un mayor riesgo de complicaciones severas, lo que subraya la necesidad de un manejo cuidadoso.

**Infiltrado inflamatorio:** Acumulación de células inmunitarias, como linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, en los tejidos en respuesta a una infección o inflamación. En biopsias cutáneas de pacientes con COVID-19, los diferentes patrones de infiltrado inflamatorio pueden indicar la gravedad de la enfermedad y la respuesta inmune del huésped.

**Inflamación vascular sistémica:** Inflamación de los vasos sanguíneos en múltiples órganos, que puede resultar en complicaciones sistémicas, como trombosis y daño a órganos. Del COVID-19, se ha observado en pacientes con manifestaciones cutáneas vasculíticas.

**Inflamasoma NLRP3:** Complejo proteico que juega un papel clave en la activación de respuestas inflamatorias innatas, detectando señales de peligro intracelular. Se ha implicado en la inflamación sistémica observada del COVID-19.

**Inmunocomplejos:** Complejos formados por antígenos y anticuerpos que pueden depositarse en los tejidos, causando inflamación y daño. Del COVID-19, pueden estar implicados en algunas manifestaciones cutáneas vasculíticas.

**Inmunoglobulinas intravenosas (IVIg):** Terapia utilizada para tratar enfermedades autoinmunes y condiciones inflamatorias severas mediante la infusión de inmunoglobulinas. Se considera en casos de manifestaciones cutáneas inflamatorias severas del COVID-19.

**Inmunohistoquímica:** Técnica de laboratorio que utiliza anticuerpos para detectar proteínas específicas en secciones de tejido. Este método puede proporcionar información sobre la presencia de proteínas virales o mediadores inflamatorios en las manifestaciones cutáneas del COVID-19.

**Inmunosenescencia:** Declive gradual del sistema inmunológico con la edad, lo que puede afectar la respuesta del cuerpo a infecciones y enfermedades. En el contexto del COVID-19, los pacientes mayores con inmunosenescencia pueden presentar diferentes manifestaciones cutáneas.

**Innovaciones en el diagnóstico:** Avances tecnológicos y metodológicos que mejoran la precisión y la rapidez del diagnóstico. En el contexto del *COVID-19*, esto incluye el uso de *IA*, *ML* y teledermatología para identificar y manejar mejor las manifestaciones cutáneas.

**Innovaciones tecnológicas en medicina:** Nuevas herramientas y técnicas, como la inteligencia artificial, teledermatología, y biomarcadores, que están mejorando el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Del *COVID-19*, estas innovaciones son clave para optimizar el manejo de las manifestaciones cutáneas.

**Inteligencia Artificial (IA):** Tecnología que simula la inteligencia humana mediante el uso de algoritmos avanzados para realizar tareas complejas, como el diagnóstico de enfermedades a partir de imágenes médicas. En dermatología, la *IA* puede ayudar a identificar y clasificar diferentes tipos de lesiones cutáneas asociadas con *COVID-19*.

**Interacción huésped-patógeno:** Relación dinámica entre el organismo que causa la enfermedad (patógeno) y el organismo infectado (huésped). En el caso del covid-19, esta interacción determina la severidad y tipo de manifestaciones clínicas, incluidas las dermatológicas.

**Intervenciones multidisciplinarias:** Abordaje terapéutico que involucra a especialistas de diversas áreas, como dermatólogos, infectólogos, reumatólogos, y hematólogos, para manejar de manera integral las manifestaciones cutáneas y sistémicas en pacientes con *COVID-19*.

**Investigaciones futuras del COVID-19:** Estudios planificados que buscan abordar las limitaciones de la investigación actual, como la falta de estandarización, ensayos clínicos controlados, y estudios mecanicistas. Se centran en mejorar el conocimiento de las manifestaciones cutáneas y su manejo clínico.

## L

**Lesiones ampollares:** Vesículas o ampollas tensas que pueden evolucionar a erosiones o úlceras, a menudo asociadas con inflamación sistémica severa en pacientes con *COVID-19*.

**Lesiones moradas o rojas en mucosas:** Manchas o lesiones en labios, boca o lengua, reflejando inflamación o daño vascular.

**Lesiones papulares:** Pequeñas elevaciones en la piel que pueden ser sólidas y redondas. Del *COVID-19*, estas lesiones papulares pueden aparecer como parte de una erupción generalizada y están asociadas con respuestas inmunológicas del huésped.

**Lesiones papulonecrosantes:** Lesiones caracterizadas por pápulas necróticas dolorosas, sugerentes de una microangiopatía trombótica o vasculitis inducida por *SARS-CoV-2*, a menudo reflejando una inflamación sistémica severa.

**Lesiones purpúricas:** Lesiones cutáneas que se presentan como manchas rojas o púrpuras debido a hemorragia debajo de la piel. Pueden estar asociadas con coagulopatía y complicaciones trombóticas en pacientes con *COVID-19*.

**Lesiones tipo pernio (“COVID Toes”):** Lesiones en los dedos de manos y pies que se asemejan a sabañones, caracter-

izadas por inflamación, enrojecimiento y, a veces, necrosis. Estas lesiones son comunes en pacientes jóvenes con formas leves del *COVID-19* y pueden reflejar una respuesta inflamatoria prolongada o una activación del complemento.

**Lesiones urticariales:** Erupciones cutáneas caracterizadas por la aparición de pápulas o placas edematosas, frecuentemente acompañadas de prurito. Estas lesiones pueden aparecer en cualquier fase del *COVID-19* y están relacionadas con respuestas inmunes desreguladas.

**Lesiones vasculares:** Manifestaciones cutáneas caracterizadas por inflamación de los vasos sanguíneos, oclusión microvascular, y daño endotelial. Del *COVID-19*, estas lesiones incluyen pseudo-perniosis (“*COVID toes*”) y manifestaciones vasculíticas, reflejando una respuesta inmunitaria desregulada.

**Lesiones vasculíticas:** Lesiones cutáneas que resultan de la inflamación de los vasos sanguíneos, que pueden incluir púrpura palpable, livedo reticularis, úlceras cutáneas, y necrosis. Estas lesiones reflejan inflamación vascular sistémica y son de importancia clínica del *COVID-19*.

**Lesiones vesiculobullosas:** Lesiones con vesículas (ampollas pequeñas llenas de líquido) o bullas (ampollas más grandes).

**Livedo reticularis:** Patrón de erupción cutánea en forma de red o malla, frecuentemente asociado con enfermedades vasculares o trastornos de la coagulación. Del *COVID-19*, puede ser un marcador de vasculopatía o trombosis microvascular.

## M

**Maculopapular:** Término que describe una erupción que consiste en máculas (manchas planas) y pápulas (pequeños bultos elevados). Es una de las manifestaciones cutáneas más comunes del *COVID-19*.

**Manejo integral del paciente:** Enfoque de atención médica que abarca no solo el tratamiento de síntomas específicos, sino también la consideración de todas las necesidades del paciente, incluidas las complicaciones sistémicas y las comorbilidades.

**Manifestaciones cutáneas:** Cambios en la piel que pueden ocurrir como resultado de una enfermedad o condición. Del *COVID-19*, pueden incluir exantemas, lesiones urticariales, vesiculares, y fenómenos vasculíticos como trombosis microvascular.

**Manifestaciones vasculíticas:** Lesiones cutáneas que resultan de la inflamación de los vasos sanguíneos, que pueden incluir púrpura palpable, úlceras cutáneas, y necrosis. Del *COVID-19*, estas manifestaciones pueden ser indicativas de inflamación sistémica y un mayor riesgo de complicaciones graves.

**Marcadores pronósticos:** Indicadores biológicos o clínicos que ayudan a predecir la evolución de una enfermedad. Del *COVID-19*, ciertas manifestaciones cutáneas pueden servir como marcadores pronósticos para identificar pacientes en riesgo de complicaciones severas.

**Mastocitos:** Células inmunitarias que juegan un papel crucial en las respuestas alérgicas e inflamatorias. Son

responsables de la liberación de histamina y otros mediadores que causan los síntomas de la urticaria.

**Meta-análisis:** Técnica estadística que combina los resultados de múltiples estudios independientes sobre un tema específico para obtener una estimación más precisa del efecto global. Del COVID-19, los meta-análisis han sido cruciales para evaluar la prevalencia de las manifestaciones cutáneas y su relación con la gravedad de la enfermedad.

**Microangiopatía trombótica:** Condición caracterizada por la formación de trombos en los pequeños vasos sanguíneos, que puede resultar en daño tisular. Del COVID-19, la microangiopatía trombótica puede contribuir a la formación de lesiones vasculares como la pseudo-perniosis.

**Microscopía electrónica:** Técnica de alta resolución que utiliza electrones para examinar muestras biológicas. Del COVID-19, podría ser útil para observar detalles ultraestructurales de lesiones cutáneas y determinar la presencia de partículas virales.

**Microtrombos:** Pequeños coágulos de sangre que se forman en los vasos sanguíneos más pequeños, como los capilares, y son una característica patológica observada en algunas manifestaciones cutáneas del COVID-19.

**Monitoreo estrecho:** Seguimiento continuo y detallado del estado del paciente y de la respuesta al tratamiento, especialmente en aquellos que reciben terapias inmunomoduladoras o que tienen riesgo de complicaciones severas del COVID-19.

**Monitorización del complemento:** Evaluación de los niveles de proteínas del complemento como C3a y C5a en la sangre, que puede ayudar a entender la inflamación sistémica y el riesgo de daño endotelial del COVID-19.

**Morbimortalidad:** Término que combina "morbilidad" (enfermedad) y "mortalidad" (muerte), utilizado para describir la gravedad y el impacto de una condición en la salud pública. COVID-19 tiene una alta morbimortalidad debido a sus complicaciones sistémicas y alto potencial de transmisión.

**Mutaciones en la proteína Spike:** Cambios en la proteína de superficie del SARS-CoV-2 que pueden alterar su capacidad para infectar células humanas y evadir el sistema inmunológico. Estas mutaciones pueden influir en la presentación de manifestaciones cutáneas del COVID-19.

## N

**Necrosis cutánea:** Muerte del tejido de la piel, a menudo debido a una interrupción del flujo sanguíneo o inflamación severa. Del COVID-19, la necrosis cutánea puede ser una manifestación de daño vascular extenso y trombosis microvascular.

**Necrosis de queratinocitos:** Muerte de las células principales de la epidermis (queratinocitos), a menudo como resultado de daño directo o inflamación severa. Se observa en lesiones cutáneas severas asociadas a COVID-19.

## O

**Omalizumab:** Anticuerpo monoclonal utilizado para tratar urticaria crónica y asma. Se ha utilizado experimentalmente para tratar manifestaciones cutáneas severas del COVID-19.

## P

**Patogénesis:** Proceso de desarrollo de una enfermedad. En el contexto del COVID-19, la patogénesis de las manifestaciones cutáneas incluye la interacción entre el virus SARS-CoV-2, la respuesta inmune del huésped, y el sistema vascular cutáneo.

**Patogenicidad:** Capacidad de un microorganismo para causar enfermedad en un huésped. En el contexto del COVID-19, se refiere a la capacidad del SARS-CoV-2 de causar síntomas y enfermedad en los infectados.

**Patología cutánea:** Estudio de las enfermedades de la piel mediante el examen de muestras de tejido, generalmente a través de biopsias. Del COVID-19, la patología cutánea ha sido crucial para identificar patrones de daño inflamatorio y vascular.

**Persistencia viral:** Situación en la cual el virus permanece en el cuerpo durante un período prolongado, incluso después de la resolución de los síntomas agudos. Del COVID-19, la persistencia viral podría contribuir a la aparición prolongada de manifestaciones cutáneas.

**Pitiriasis rosada:** Lesión cutánea que puede presentar una placa heráldica y erupciones secundarias, ocasionalmente asociada con infecciones virales.

**Polimorfismos genéticos:** Variaciones en el ADN que pueden influir en cómo las personas responden a enfermedades y tratamientos. En el contexto del covid-19, algunos polimorfismos pueden estar relacionados con una mayor susceptibilidad a desarrollar manifestaciones cutáneas.

**Predisposición genética:** Tendencia heredada a desarrollar ciertas condiciones o enfermedades. Del COVID-19, la predisposición genética podría influir en la susceptibilidad a desarrollar manifestaciones cutáneas.

**Prevalencia:** Proporción de individuos en una población que presentan una característica o enfermedad en un momento dado. En estudios del COVID-19, la prevalencia de manifestaciones cutáneas ha sido una medida clave para entender la extensión del impacto dermatológico del virus.

**Programas de educación para pacientes:** Iniciativas diseñadas para informar a los pacientes sobre su condición, los signos y síntomas de alerta, y la importancia de la adherencia al tratamiento. Del COVID-19, estos programas ayudan a mejorar el manejo de las manifestaciones cutáneas y reducir la ansiedad del paciente.

**Proteína C Reactiva (PCR):** Proteína producida por el hígado en respuesta a la inflamación. Niveles elevados de PCR son un marcador de inflamación sistémica y se utilizan comúnmente para evaluar la gravedad de las infecciones y otras condiciones inflamatorias.

**Proteína Spike:** Proteína en la superficie del SARS-CoV-2 que facilita la entrada del virus en las células humanas. Las mutaciones en esta proteína pueden afectar la afinidad del virus por los receptores celulares y su capacidad para evadir el sistema inmunológico.

**Proteómica:** Estudio del conjunto completo de proteínas expresadas por un organismo o tejido en un momento

dado. Del *COVID-19*, la proteómica puede ayudar a identificar biomarcadores de enfermedades y posibles objetivos terapéuticos para tratar manifestaciones cutáneas y sistémicas.

**Pseudo-erniosis (“COVID toes”):** Lesiones similares a erniosis, que incluyen decoloración violácea y edema de los dedos de manos y pies, a menudo observadas en casos leves a moderados del covid-19. Sugeridas como resultado de una vasculopatía trombótica o vasculitis leve.

**Púrpura palpable:** Manchas rojas o púrpuras en la piel que pueden ser palpadas debido a la inflamación de los vasos sanguíneos subyacentes. Estas son características de la vasculitis y pueden estar presentes en pacientes con *COVID-19* con inflamación vascular sistémica.

## R

**Reacción de hipersensibilidad inmediata (Tipo I):** Reacción inmunitaria mediada por *IgE* que ocurre rápidamente tras la exposición a un alérgeno, como resultado de la degranulación de mastocitos y basófilos. Se caracteriza por la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios, lo que puede causar urticaria y otros síntomas alérgicos.

**Reacción de hipersensibilidad retardada (Tipo IV):** Tipo de respuesta inmunitaria mediada por células T, que ocurre generalmente de 24 a 72 horas después de la exposición al antígeno. Esta respuesta puede llevar a la inflamación y daño tisular, y en el caso del *COVID-19*, se ha sugerido que podría contribuir a ciertas lesiones cutáneas.

**Respuesta inmunitaria adaptativa:** Segunda línea de defensa que involucra linfocitos T y B, encargados de una respuesta más específica y duradera contra patógenos. Puede influir en las manifestaciones cutáneas del *COVID-19* a través de respuestas inflamatorias más específicas.

**Respuesta inmunitaria innata:** Primera línea de defensa del cuerpo contra infecciones, que incluye células como macrófagos, neutrófilos, y células dendríticas. Del *COVID-19*, una respuesta innata exagerada puede contribuir a manifestaciones cutáneas inflamatorias.

**Respuestas inmunológicas exageradas:** Reacciones del sistema inmunológico que son más fuertes de lo necesario, a veces causando daño a los tejidos del huésped. Del *COVID-19*, estas respuestas pueden provocar manifestaciones cutáneas como exantemas y lesiones papulares.

**Revisiones sistemáticas:** Estudio exhaustivo que recopila y analiza críticamente la literatura disponible sobre un tema específico. Del *COVID-19*, las revisiones sistemáticas han sido utilizadas para sintetizar información sobre la prevalencia y características clínicas de las manifestaciones cutáneas.

**Riesgo-beneficio:** Evaluación de los beneficios potenciales de un tratamiento frente a sus riesgos. Del *COVID-19*, esta evaluación es crucial para determinar la idoneidad de tratamientos inmunomoduladores y para evitar efectos secundarios graves.

## S

**Secuenciación de ARN:** Técnica avanzada que permite analizar la expresión genética a nivel de ARN, proporcionando información detallada sobre los mecanismos moleculares subyacentes en diversas enfermedades. Es fundamental

para estudiar las respuestas inmunológicas del *COVID-19* y el desarrollo de manifestaciones cutáneas.

**Secuenciación de ARN de célula única:** Técnica avanzada que permite el estudio detallado de la expresión genética en células individuales. Puede proporcionar información sobre los mecanismos inmunopatológicos de las manifestaciones cutáneas del *COVID-19*.

**Seguimiento a largo plazo:** Evaluación continua de los pacientes durante un período extendido para observar la evolución de su condición y el desarrollo de posibles complicaciones. En el contexto del *COVID-19*, el seguimiento a largo plazo es necesario para entender las implicaciones clínicas de las manifestaciones cutáneas y su impacto en el pronóstico a largo plazo.

**Series de casos:** Conjuntos de informes de varios casos clínicos con características comunes. Las series de casos en el contexto del *COVID-19* han permitido identificar patrones en las manifestaciones cutáneas, así como correlaciones entre las lesiones y la gravedad de la enfermedad.

**Sesgo de selección en estudios hospitalarios:** Tendencia de los estudios a incluir pacientes con formas más graves de una enfermedad, como ocurre en entornos hospitalarios, lo que puede llevar a una sobreestimación de la prevalencia y gravedad de las manifestaciones cutáneas severas y una subestimación de las más leves o autolimitadas.

**Sesgo de selección:** Distorsión que ocurre cuando las muestras de un estudio no son representativas de la población general. En los estudios sobre *COVID-19*, la mayoría se centran en poblaciones hospitalizadas, lo que puede subestimar la prevalencia de manifestaciones cutáneas en la comunidad.

**Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Adultos (MIS-A):** Condición grave que puede desarrollarse después de una infección por *COVID-19*, caracterizada por inflamación en múltiples órganos. Las manifestaciones cutáneas pueden ser un componente de MIS-A, reflejando una inflamación sistémica severa.

## T

**Tele dermatología:** Uso de tecnologías de telecomunicaciones para proporcionar atención dermatológica a distancia. Ha sido ampliamente adoptada durante la pandemia del covid-19 para manejar pacientes con manifestaciones cutáneas de forma remota.

**Terapias inmunomoduladoras:** Tratamientos que modulan la respuesta inmunológica del cuerpo para reducir la inflamación y la autoinmunidad. Del *COVID-19*, se utilizan para manejar respuestas inmunitarias desreguladas, pero conllevan riesgos de efectos secundarios significativos.

**Th17 (Células T Helper 17):** Subtipo de células T que producen citoquinas proinflamatorias, como *IL-17*, y están asociadas con respuestas inflamatorias y enfermedades autoinmunes. La activación de Th17 del *COVID-19* podría contribuir a las manifestaciones cutáneas y a la inflamación sistémica.

**Tormenta de citoquinas:** Respuesta inflamatoria severa caracterizada por la liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias, que puede llevar a daño orgánico y, del



COVID-19, se ha asociado con manifestaciones cutáneas severas.

**Transmisibilidad:** Capacidad de un patógeno, como el SARS-CoV-2, para propagarse de una persona a otra. Este término es clave para entender cómo se esparcen las infecciones y cómo se pueden controlar.

**Tratamientos anti-Inflamatorios:** Medicamentos utilizados para reducir la inflamación en el cuerpo. En el contexto del COVID-19, se emplean para manejar inflamaciones graves, incluidas aquellas que afectan la piel y otros órganos.

**Tratamientos inmunosupresores:** Terapias que suprimen o reducen la actividad del sistema inmunológico. Utilizados del COVID-19 para controlar respuestas inmunológicas exageradas, aunque pueden aumentar la susceptibilidad a infecciones secundarias.

**Triptasa:** Enzima liberada por los mastocitos durante la degranulación. Los niveles elevados de triptasa en la sangre pueden ser indicativos de activación de mastocitos y son un marcador útil para diagnósticos de urticaria y reacciones alérgicas.

**Trombosis inmunitaria:** Formación de coágulos en la microvasculatura mediada por la respuesta inmunitaria, incluyendo la activación del complemento y la liberación de citoquinas proinflamatorias. Este concepto es fundamental para entender las manifestaciones vasculíticas del COVID-19.

**Trombosis microvascular:** Formación de coágulos en los vasos sanguíneos pequeños, lo que puede llevar a isquemia y daño tisular. Es un hallazgo común en manifestaciones cutáneas graves del COVID-19, como las lesiones vasculíticas.

## U

**Urticaria:** Afección cutánea caracterizada por la aparición de ronchas o habones, que son placas rojas, edematosas y pruriginosas, que aparecen y desaparecen rápidamente en la piel. En el contexto del COVID-19, se cree que puede ser una manifestación de la respuesta inmunitaria del cuerpo al virus.

## V

**Variabilidad en la práctica clínica:** Diferencias en el enfoque diagnóstico o terapéutico de los profesionales de la salud, que pueden ser influenciadas por la falta de guías estandarizadas, diferencias en el acceso a recursos, o variabilidad en la formación y experiencia del profesional.

**Variantes del SARS-CoV-2:** Diferentes versiones del virus SARS-CoV-2 que han surgido debido a mutaciones. Cada variante puede tener un impacto diferente en la transmisión, severidad de la enfermedad, y manifestaciones cutáneas asociadas.

**Vasculitis de pequeños vasos:** Inflamación de los vasos sanguíneos más pequeños, como capilares, arteriolas, y vénulas. Del COVID-19, la vasculitis puede presentarse con signos como púrpura palpable, livedo reticularis, y úlceras cutáneas.

**Vasculitis leucocitoclástica:** Inflamación de pequeños vasos sanguíneos debido a complejos inmunes, causando púrpura palpable o lesiones dolorosas.

**Vasculitis linfocítica:** Inflamación de los vasos sanguíneos caracterizada por la infiltración de linfocitos, observada en algunas manifestaciones cutáneas severas del COVID-19, sugiriendo una respuesta inmune mediada por células.

**Vasculitis:** Inflamación de los vasos sanguíneos que puede resultar en daño endotelial, formación de trombos y necrosis tisular. Del COVID-19, las manifestaciones vasculíticas cutáneas pueden reflejar una inflamación sistémica subyacente.

**Vía alternativa del complemento:** Ruta de activación del complemento que puede ser desencadenada sin la presencia de anticuerpos, participando en la respuesta inmunitaria innata. Del COVID-19, esta vía puede estar involucrada en la inflamación vascular y la trombosis microvascular.

**Vigilancia clínica y estratificación del riesgo:** Procesos para monitorizar a los pacientes y evaluar su riesgo de desarrollar complicaciones severas. En el contexto del COVID-19, las lesiones vasculares pueden ser un marcador de inflamación sistémica severa y un mayor riesgo de eventos trombóticos.

**Vigilancia epidemiológica:** Monitoreo continuo de la distribución y determinantes de enfermedades en poblaciones específicas para prevenir y controlar la propagación. Es crucial para entender cómo nuevas variantes de SARS-CoV-2 afectan la presentación del COVID-19, incluidas las manifestaciones cutáneas.

**Viremia:** Presencia de virus en el torrente sanguíneo de un individuo infectado. La duración y la intensidad de la viremia pueden influir en la severidad de las manifestaciones cutáneas y otras complicaciones sistémicas.

**Virulencia:** Grado de severidad de la enfermedad causada por un patógeno. Variantes del SARS-CoV-2 como Delta y Ómicron tienen diferentes niveles de virulencia, afectando la gravedad del covid-19 en los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5).
2. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR, *et al.* The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(4):1118-1129.
3. Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 Pandemic. *Int J Dermatol.* 2020;59(6):739-743.
4. Sadeghzadeh-Bazargan A, Rezai MS, Karimi A, Fattahi N, Rezaei N. COVID-19 cutaneous manifestations: an evidence-based review of case reports. *J Cutan Pathol.* 2020;47(10):967-978.
5. Magro CM, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo GJ, Harp J, Nami N, *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.
6. Christensen OB, Jafferany M. COVID-19 and skin manifestations: an issue of concern. *Dermatol Ther.* 2020;33(6).
  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):71-77.
  8. Tang K, Wang Y, Zhang H, Zheng Q, Fang R, Sun Q, *et al.* Cutaneous manifestations of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a brief review. *Dermatol Ther.* 2020;33(4).
  9. Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, *et al.* Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9).
  10. Avellana Moreno R, Estela Villa LM, Avellana Moreno V, Estela Villa C, Moreno Aparicio MA, *et al.* Cutaneous manifestations of COVID-19 in the emergency department: a large case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9).
  11. Goren A, Vañó-Galván S, Wambier CG, McCoy J, Gomez-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):1545-1547.
  12. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, *et al.* Cutaneous manifestations of COVID-19: report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020;98(2):75-81.
  13. Daneshgaran G, Dubin DP, Goldberg DJ. Cutaneous manifestations of COVID-19: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(5):627-639.
  14. Guarneri C, Rullo EV, Pavone P, Nunnari G, Berretta M, Ceccarelli M. Silent COVID-19: what your skin can reveal. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(9):1010.
  15. Gianotti R, Barberis M, Fellegara G, Galván Casas C, Mayer A. Skin lesions in COVID-19: histopathologic findings. *Int J Dermatol.* 2020;59(8):1022-1024.
  16. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5).
  17. Fernández-Nieto D, Ortega-Quijano D, Segurado-Miravalles G, Pindado-Ortega C, Prieto-Barrios M, Jimenez-Cauhe J. Comment on “Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective” by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8).
  18. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Prieto-Barrios M, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto D. Reply to: “COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue”: acute urticaria in a patient with COVID-19 in a dengue-endemic area. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2).
  19. Genovese G, Colonna C, Marzano AV. Variegated clinical presentations of COVID-19: novel insights from skin manifestations. *Dermatol Ther.* 2020;33(4).
  20. Mohseni Afshar Z, Babazadeh A, Hasanpour A, Barary M, Amiri N, Hooshyar D, *et al.* Cutaneous manifestations associated with COVID-19: a comprehensive systematic review of 546 cases. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(5):404-409.
  21. Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, Bonifazi E, Chiriach A, El Hachem M, *et al.* Skin manifestations of COVID-19 in children: part 1. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(3):444-451.
  22. Seirafianpour F, Sodagar S, Pour Mohammad A, Panahi P, Mozafarpour S, Almasi S, *et al.* Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: a systematic review. *Dermatol Ther.* 2020;33(6).
  23. Kanitakis J, Lesort C, Dansin E, Jullien D. Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic (“COVID toes”): histologic, immunofluorescence, and immunohistochemical study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020;83(3):870-875. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.086.
  24. Gehlhausen JR, Weatherhead JE, Cardenas-de la Garza JA, Adams-Huet B, Friedman J, Andrews DM, *et al.* COVID-19 and dermatologic manifestations: a review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(7):822-826.
  25. Fernández-Lázaro D, Garcia-Aparicio J, Mielgo-Ayuso J, Córdova A, Caballero-García A, Villafaina S, *et al.* Skin manifestations of COVID-19 in older adults: report of two cases and literature review. *J Clin Med.* 2020;9(9):3005.
  26. Saripalli YV, Kulkarni R, Patil S, Patil S. Cutaneous manifestations of COVID-19: what we know so far. *J Cutan Aesthet Surg.* 2020;13(3):133-135.
  27. Aryanian Z, Yaghoobi R, Ghalamkarpour F, Robati RM. COVID-19 cutaneous manifestations potentially correspond to systemic hyperinflammatory state suggesting role of systemic treatments: a review of literature. *Dermatol Ther.* 2020;33(6).
  28. Fahmy DH, El-Amawy HS, El-Samongy MA, Hassan M, Nabeeh A, Saad A. COVID-19 and dermatology: a comprehensive guide for dermatologists. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(8):1820-1830.
  29. Cazzato G, Foti C, Gesualdo L, Parisi A, Caroppo R, Villanova L, *et al.* COVID-19-related skin changes: a review. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(7):822-826.
  30. Novak N, Peng W, Naegeli MC, Galvan Casas C, Kolm I, Addo MM, *et al.* SARS-CoV-2, COVID-19, skin, and immunity: the novel virus and the host response in dermatology. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):1214-1227.

31. Rongioletti F, Ferreli C, Sena P, Fiandrino G, Atzori L, Ferreli S, *et al.* COVID-19 and the skin: a review of clinical manifestations. *Dermatol Ther.* 2020;33(6).
32. Amatore F, Macagno N, Maillet M, Rolla V, Gaudy-Marqueste C, Grob JJ, *et al.* SARS-CoV-2 infection presenting as a febrile rash. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
33. Polly, S., & Fernandez, A. P. (2022). "Common skin signs of COVID-19 in adults: An update." *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 89(3), 161-167.
34. Masood S, Ahmad S, Anwar M, Baig S, Nasir S. Cutaneous manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review of 546 cases. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(5):404-409.
35. Komine M, Matsunaga K, Sakurai M, Ohtsuki M. COVID-19 and the skin: guidance for dermatologists. *J Dermatol.* 2020;47(10).
36. Jamshidi P, Hajikhani B, Mirsaeidi M, Vahidfar N, Dadashi M, Goudarzi M, *et al.* COVID-19 and skin manifestations: a comprehensive systematic review of 546 cases. *J Cutan Pathol.* 2020;47(9):964-968.
37. Mintoff D, Pisani D, Bettencourt MS, Bondin K, Scerri L. Immune response and COVID-19 skin manifestations: what the dermatologist should know. *Int J Dermatol.* 2020;59(12):1414-1422.
38. Cappel JA, Yu J, Chander C, Yu H, Horton DB, Ko CJ. Cutaneous manifestations of COVID-19 differ from other viral exanthems. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(4).
39. Santus E, Marino N, Cirillo D, Chersoni E, Montagud A, Santucciono Chadha A, *et al.* Artificial intelligence-aided precision medicine for COVID-19: strategic areas of research and development. *J Med Internet Res.* 2021 Mar;23(3).
40. Andrade AO, Soares AB, Palis AA, Cabral AM, Barreto CGL, de Souza DB, *et al.* On the use of telemedicine in the context of COVID-19: legal aspects and a systematic review of technology. *Res Biomed Eng.* 2022;38(1):209-27.
41. Giavedoni P, Podlipnik S, Pericàs JM, Fuertes de Vega I, García-Herrera A, Alós L, *et al.* Skin manifestations in COVID-19: Prevalence and relationship with disease severity. *J Clin Med.* 2020;9(10):3261.
42. Politi G, Sciascia S, Novelli L, Rocco R, Lazzarin P. Management of dermatologic manifestations in COVID-19 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2).
43. Starkey, S. Y., Kashetsky, N., Lam, J. M., Dutz, J., & Mukovozov, I. M. (2023). "Chilblain-like lesions (CLL) coinciding with the SARS-CoV-2 pandemic in children: A systematic review." *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 27(3), 277-284.
44. Alramthan A, Aldaraji W. A case of COVID-19 presenting in clinical picture resembling chilblains disease. First report from the Middle East. *Clin Case Rep.* 2020;8(12):2427-2432.