

María Martí Álvarez

Clara Martínez Millán

**MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DE LA COVID-19 Y
CORRELACIÓN FISIOPATOLÓGICA EN NIÑOS Y ADULTOS.**

REVISIÓN SISTEMÁTICA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

dirigido por el *Dr. Miquel Just Sarobé*

Grado en Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2023

ÍNDICE	
PALABRAS CLAVE	3
ABSTRACT	3
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	3
INTRODUCCIÓN	4
MATERIAL Y MÉTODOS	5
RESULTADOS	7
DISCUSIÓN	7
Fisiopatología	9
Clínica	12
Lesiones causadas por efecto citopático directo	12
A. Exantema variceliforme	12
B. Exantema macular / morbiliforme	12
C. Exantema urticariforme	13
Lesiones secundarias a la disregulación inmunológica	14
A. Lesiones cutáneas por activación de una respuesta temprana al interferón tipo I	15
a. Perniosis asociada a la infección por SARS-CoV-2	15
b. Eritema multiforme (EM)	16
B. Lesiones cutáneas secundarias a un fenómeno similar al SAM	16
a. Erupciones con petequias/púrpura	17
b. Lesiones livedoides	18
Otras manifestaciones	19
A. Síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) tipo enfermedad de Kawasaki (KD)	19
B. Manifestaciones ungueales de la COVID-19	21
C. Manifestaciones de la mucosa oral	21
D. Manifestaciones en el cuero cabelludo	22
Correlación clínico-fisiopatológica y edad	22
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	25

PALABRAS CLAVE

Dermatological lesions, dermatological manifestations, COVID-19, SARS-CoV-2, physiopathology, pathophysiology, histology.

ABSTRACT

Resumen: El SARS-CoV-2, agente patógeno causante de la COVID-19, ha causado una gran pandemia mundial. Se han publicado miles de estudios referentes a la clínica respiratoria inducida por este virus. Por otra parte, también ha sido llamativa la gran cantidad de lesiones cutáneas asociadas con la COVID-19 y manifestadas en todos los grupos de edad.

El SARS-CoV-2, agent patògen causant de la COVID-19, ha causat una gran pandèmia mundial. S'han publicat milers d'estudis referents a la clínica respiratòria induïda per aquest virus. D'altra banda, també ha estat cridanera la gran quantitat de lesions cutànies associades amb la COVID-19 i manifestades a tots els grups d'edat. The SARS-CoV-2, which is responsible of COVID-19 disease, has caused a major global pandemic. Thousands of studies have been published regarding the respiratory symptoms induced by this virus. On the other hand, the large number of skin lesions associated with COVID-19 and manifested in all age groups has also been striking.

Objetivo: Esta revisión tiene como objetivo principal evaluar la existencia de diferencias clínico-fisiopatológicas en las lesiones dermatológicas entre niños y adultos con COVID-19, para así establecer medidas de diagnóstico precoz y prevención de complicaciones relacionadas con la infección.

Métodos: Se ha llevado a cabo una revisión sistemática en la base de datos PubMed, entre el 15 de junio y el 23 de noviembre de 2022, de artículos científicos relacionados con la infección por SARS-CoV-2 y las manifestaciones dermatológicas asociadas.

Resultados: Al inicio se obtuvieron 52 resultados en la base de datos PubMed, de los cuales se seleccionaron 17 tras la correspondiente revisión.

Conclusiones: Existen diferencias entre las lesiones de la piel relacionadas con la COVID-19 entre niños y adultos. Estas se deben a que el mecanismo fisiopatológico predominante en niños son los cambios microangiopáticos relacionados con una respuesta temprana del interferón tipo I (IFN-I). Por el contrario, en pacientes adultos las lesiones son secundarias a la contundente respuesta tardía del sistema inmune. Las lesiones más prevalentes en niños son el eritema multiforme, las lesiones perniosisiformes y el síndrome multisistémico inflamatorio (MIS). En cambio, en adultos son más frecuentes las lesiones vesiculares, las morbiliformes y las urticariales, así como las livedoides y las purpúricas.

JUSTIFICACIÓN: Ausencia de artículos que correlacionan la fisiopatología y la clínica secundarias a la infección por SARS-CoV-2 y las comparan en niños y adultos, de forma que se puedan usar como indicadores diagnósticos y pronósticos de la enfermedad.

OBJETIVO: el objetivo principal es hacer un análisis comparativo de los aspectos clínicos y fisiopatológicos de las lesiones cutáneas en niños y adultos con COVID-19.

HIPÓTESIS: Existen diferencias clínicas y fisiopatológicas asociadas a las lesiones dermatológicas producidas por la COVID-19 en los diferentes grupos de edad.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es un nuevo miembro del grupo de coronavirus humanos (HCoV) de tipo beta. También forman parte de este grupo de coronavirus los siguientes: el HCoV-229E, el HCoV-NL63, el HCoV-HKU1, el HCoV-OC43, el SARS-CoV y el MERS-CoV. El SARS-CoV-2 está relacionado genéticamente con otro coronavirus de murciélago llamado BatCoV RaTG13 y con coronavirus aislados en pangolines, así como con el SARS-CoV. Los coronavirus suelen causar infecciones leves y autolimitadas de las vías respiratorias superiores, que se resuelven sin secuelas. Se estima que causan entre el 15-30% de los resfriados comunes en adultos (7). Dado que tienen un genoma largo que sufre recombinaciones, en las últimas décadas han aparecido nuevas especies más virulentas. Por lo tanto, se cree que el SARS-CoV-2 es una enfermedad zoonótica originada en murciélagos o pangolines (12).

En el año 2019, el SARS-CoV-2 se reconoció como agente etiológico de una nueva enfermedad respiratoria contagiosa, la enfermedad por coronavirus 2019 (la COVID-19) (1). Los primeros informes de pacientes infectados con el nuevo coronavirus provienen de la región de Wuhan, China. En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró oficialmente el SARS-CoV-2 como una pandemia mundial (1, 32). Este coronavirus, transmitido en general a través de gotitas respiratorias y por contacto, ingresa e infecta las células huésped a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y de la serina-proteasas transmembrana de tipo ii (TMPRSS2) (31), que se expresa en diferentes órganos del cuerpo humano como los pulmones (18), el corazón, el cerebro, los músculos esqueléticos, los riñones, el intestino, el músculo liso y las células endoteliales (12). Como resultado de la endocitosis del SARS-CoV-2 junto con ACE2, la enzima unida a la membrana se reduce en varios órganos y sistemas. Esta regulación a la baja afecta a todo el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que es responsable del control de la presión arterial y de la homeostasis de varios órganos. Por lo tanto, la COVID-19 se concibe como una enfermedad sistémica, siendo las moléculas del SRAA críticas para los mecanismos fisiopatológicos (39). Además de las manifestaciones orgánicas más diversas y los síntomas principales, la COVID-19 se ha asociado con varias manifestaciones cutáneas. La prevalencia de lesiones cutáneas en contexto de infección por el virus osciló entre 0,2% y 20,4% en diferentes países (25 y 26).

A día de hoy, los datos disponibles sugieren que la presentación clínica y los mecanismos fisiopatológicos de la infección por SARS-CoV-2 en los niños difiere de la de los adultos (37), de la misma manera que ocurre con otro tipo de infecciones víricas. A pesar de que millones de personas han sido infectadas por el SARS-CoV-2 desde el inicio de la pandemia, los niños han presentado infecciones menos frecuentes, secuelas respiratorias menos graves y en general un curso más leve. La menor gravedad del curso se atribuye a distintos factores: diferencias en el sistema inmune; ausencia de comorbilidades graves; mayor prevalencia de exposición e infección por otros coronavirus en los niños, con probable presencia de inmunidad cruzada; competencia en la colonización por otros virus; y menos receptores ACE2 con menor afinidad en comparación con los adultos (42). Respecto a la clínica cutánea, las manifestaciones como la urticaria, la erupción maculopapular o la erupción vesicular se presentan en individuos de todas las edades. En cambio, la pernio, el eritema multiforme (EM) y las manifestaciones cutáneas del síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado con SARS-CoV-2 (PIMS-TS), son más frecuentes en niños y pacientes jóvenes (37).

En esta revisión, el objetivo principal es resumir el conocimiento actual sobre las manifestaciones cutáneas de la COVID-19 en adultos y niños y valorar las diferencias clínicas y fisiopatológicas entre ellos. Se ha considerado como niños a todos los pacientes menores de 18 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta es una revisión sistemática realizada de acuerdo con las recomendaciones de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). La pregunta de investigación fue: ¿Hay diferencias clínicas y fisiopatológicas en las manifestaciones cutáneas provocadas por SARS-CoV-2 de niños y adultos?

La búsqueda se realizó en la base de datos PubMed entre el 15 de junio y el 23 de noviembre de 2022. La estrategia de búsqueda utilizada en PubMed fue la siguiente: (("dermatological lesions"[All Fields] OR "DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS"[All Fields]) AND ("COVID-19"[All Fields] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "covid 19 vaccines"[All Fields] OR "covid 19 vaccines"[MeSH Terms] OR "covid 19 serotherapy"[All Fields] OR "covid 19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "covid 19 nucleic acid testing"[All Fields] OR "covid 19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 serological testing"[All Fields] OR "covid 19 serological testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 testing"[All Fields] OR "covid 19 testing"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) OR (("dermatological lesions"[All Fields] OR

"DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS"[All Fields]) AND ("COVID-19"[All Fields] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "covid 19 vaccines"[All Fields] OR "covid 19 vaccines"[MeSH Terms] OR "covid 19 serotherapy"[All Fields] OR "covid 19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "covid 19 nucleic acid testing"[All Fields] OR "covid 19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 serological testing"[All Fields] OR "covid 19 serological testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 testing"[All Fields] OR "covid 19 testing"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR (("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) AND "systematic review"[Filter]) OR (("dermatologie"[All Fields] OR "dermatology"[MeSH Terms] OR "dermatology"[All Fields] OR "dermatology s"[All Fields]) AND ("COVID-19"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms]) AND ("systematic review"[Filter] AND "child"[MeSH Terms:noexp])) OR (("dermatologie"[All Fields] OR "dermatology"[MeSH Terms] OR "dermatology"[All Fields] OR "dermatology s"[All Fields]) AND ("COVID-19"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms]) AND "systematic review"[Filter]) OR ("DERMATOLGY"[All Fields] AND ("COVID-19"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms]) AND ("pathophysiologies"[All Fields] OR "physiopathology"[MeSH Subheading] OR "physiopathology"[All Fields] OR "pathophysiology"[All Fields])). Además, se realizó una búsqueda libre en PubMed y una búsqueda manual de las referencias citadas en algunos artículos de interés.

Variables de investigación.

Se investigaron las variables edad, manifestaciones clínicas y mecanismos fisiopatológicos.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión: se incluyeron estudios de series de casos, ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y no sistemáticas, publicados en inglés y español de los últimos 5 años. Se seleccionaron artículos que describen los mecanismos fisiopatológicos o las manifestaciones cutáneas en pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, test de antígenos o serología.

Criterios de exclusión: Se han descartado los artículos que incluían pacientes con patologías concomitantes que pudiesen justificar la clínica, así como los artículos sin resultados específicos.

Selección de estudios

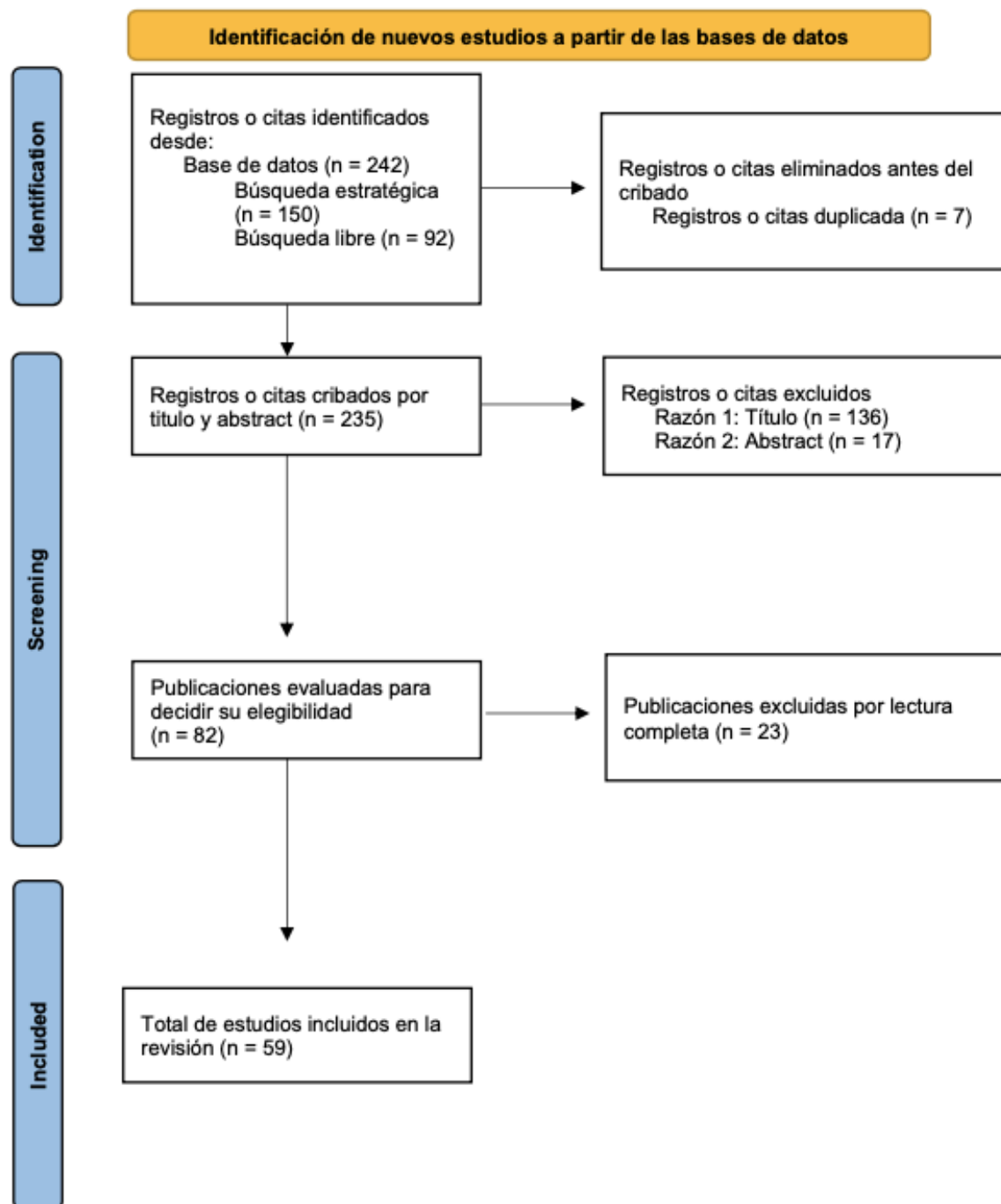
La búsqueda fue realizada por dos investigadoras independientes de la siguiente forma: 1) leer el título y el resumen para identificar posibles estudios elegibles; 2) leer el texto completo; 3) recogida de la información. Las divergencias fueron analizadas y resueltas por consenso entre las investigadoras.

Extracción de datos

Los datos fueron extraídos y revisados en consenso.

RESULTADOS

En la base de datos PubMed, teniendo en cuenta la estrategia de búsqueda, se obtuvieron 150 resultados. En relación con la búsqueda libre, se obtuvieron 92 artículos. Al inicio, 7 artículos se descartaron por duplicidad. En total, se analizaron 235 artículos. 136 artículos fueron descartados por título y 17 por abstract al no cumplir los criterios de inclusión por incluir aspectos relacionados con la vacunación del SARS-CoV-2, tratamientos dirigidos y otras enfermedades dermatológicas de base. Tras la lectura completa, se excluyeron 23 artículos. Finalmente, se han seleccionado 59 artículos.



DISCUSIÓN

El grupo de trabajo italiano dirigido por Sebastiano Recalcati de Lecco informó por primera vez sobre manifestaciones cutáneas en pacientes que habían sido infectados por SARS-CoV-2. En torno al 20 % de los pacientes incluidos en el estudio mostraron compromiso cutáneo (19, 26).

Numerosos estudios se han centrado en describir las manifestaciones clínicas, así como los mecanismos fisiopatológicos de la infección por SARS-cov-2 en la piel en adultos y niños. Las lesiones cutáneas se pueden clasificar según distintos patrones (27): patrón de erupciones vesiculares, costras y erosiones; patrón de lesiones acrales isquémicas o tipo perniosis; y patrón de lesiones que desaparecen con la presión como urticaria y exantema maculopapular-eritematoso (figura 1) (11). Además, se ha observado que algunas de estas lesiones, como las vesiculares y las urticariales, suelen aparecer de forma precoz en relación con otros síntomas de la COVID-19. Por otra parte, las lesiones maculopapulares, las papuloescamosas y las vasculares tienden a ocurrir en el momento en que el paciente presenta ya otros síntomas, y las lesiones similares a la perniosis ocurren más tarde en el curso de la enfermedad (figura 2) (42). En el caso de lesiones tempranas, se sospechan mecanismos fisiopatológicos relacionados de forma directa con el virus, mientras que, en los casos más tardíos, se considera más probable una causa de carácter inmunológico (27). La gravedad de la enfermedad asociada siguió un gradiente, desde la enfermedad menos grave que se manifestó con pseudosabañones, hasta la más grave en los pacientes con presentación livedoide. En estos últimos, los porcentajes de neumonía, ingreso hospitalario y requerimiento de cuidados intensivos fueron mayores (35).

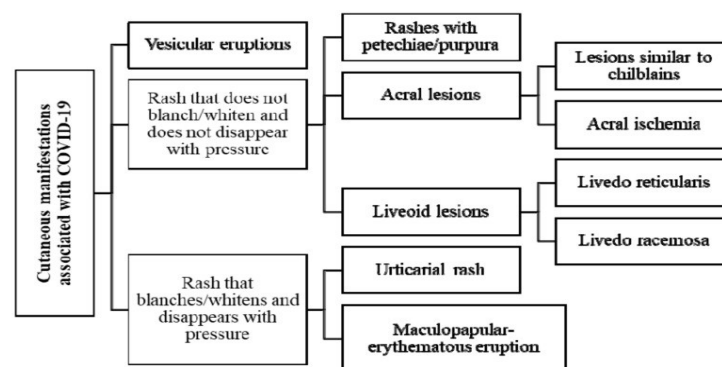


FIG 1.- Clasificación de lesiones cutáneas de la COVID-19 según su presentación clínica.



FIG 2.- Línea cronológica de aparición de lesiones cutáneas en el curso de la enfermedad.

Fisiopatología

Desde el punto de vista fisiopatológico, se han descrito dos posibles mecanismos de lesión cutánea secundaria al SARS-CoV-2: debido a un efecto citopático viral directo y a una hiperexpresión no controlada de citoquinas (figura 3) (22).

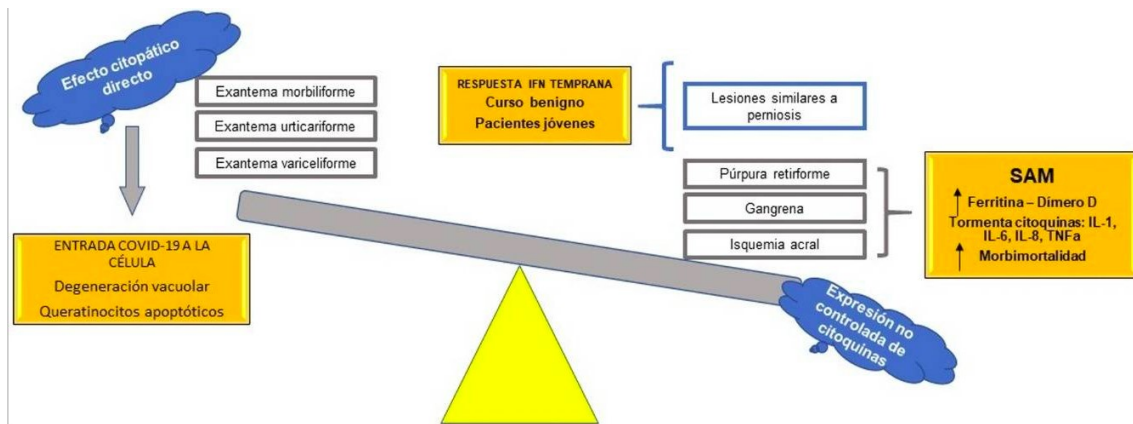


FIG 3.- Clasificación de las lesiones según mecanismo fisiopatológico.

El primer mecanismo consiste en el efecto vírico directo sobre las células de la epidermis (22). Estas lesiones son comunes en muchas infecciones virales conocidas y producen exantema morbiliforme, urticariforme y variceliforme. La evidencia hasta el momento sugiere que el SARS-CoV-2 usa dos receptores conjuntamente para entrar en las células del huésped, el de la ACE2 y el TMPRSS2 (figura 4) (31). Posteriormente, el virus ingresa en las células por endocitosis y da lugar a nuevos viriones (31). Mediante la técnica de secuenciación RNA (scRNA-seq) se analizó la expresión de ARNm ACE2 en la piel, que fue significativamente mayor en los queratinocitos (1, 19, 43, 45) que en el resto de las células, correspondiendo al 97,37% de la expresión. Principalmente se expresa en los estratos basal, espinoso y granuloso de la epidermis (45).

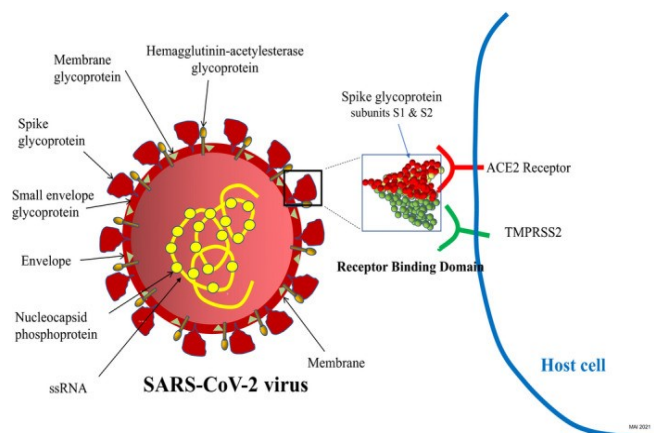


FIG 4. La estructura del SARS-CoV-2 y su dominio de unión al receptor (RBD) utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (ACE2) y la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) para la entrada celular; ARNm, ácido ribonucleico mensajero.

Los pericitos que envuelven las células endoteliales de los pequeños vasos sanguíneos expresan altos niveles de receptores ACE2 y, en consecuencia, facilitan la entrada del SARS-CoV-2 (figura 5, 6) (31). La infección endotelial y los niveles elevados de citoquinas inflamatorias circulantes también pueden causar vasodilatación y edema, lo que puede conducir a la aparición de erupción cutánea y lesiones de urticaria (12). La distribución y la densidad de la expresión del receptor ACE2 subrayan el importante papel de la inflamación y el daño de las células endoteliales, con la consiguiente disfunción microvascular, en la fisiopatología de la COVID-19 (31). También se ha encontrado una expresión significativa del receptor ACE2 en monocitos, macrófagos, células T, miocitos y células neuronales (31).

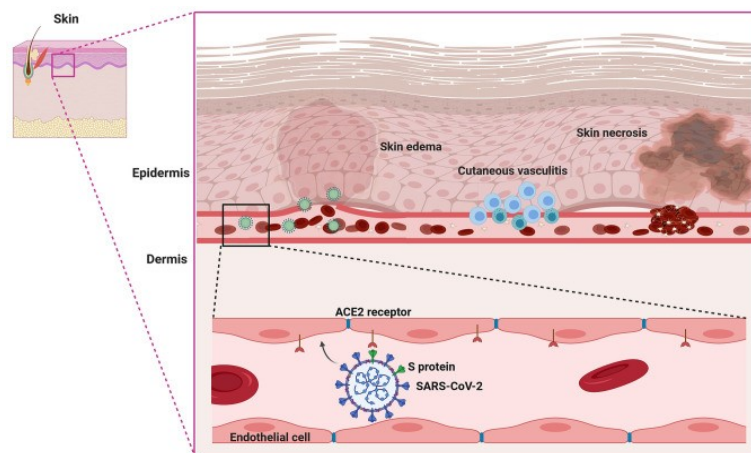


FIG 5: Producción de vasculitis y afectación epidérmica secundaria a la unión del SARS-CoV-2 al receptor ACE2.

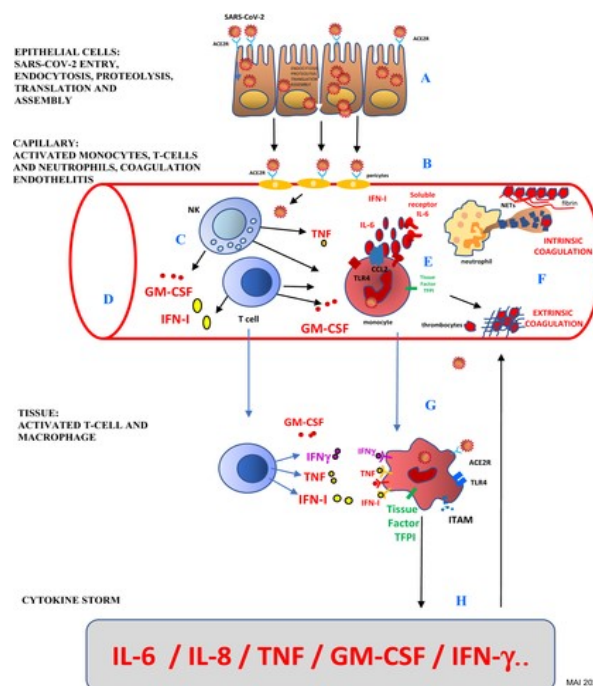


Figura 6: Endotelitis inducida por SARS-CoV-2 y activación de macrófagos. (A) endocitosis viral, proteólisis, traducción, ensamble y exocitosis; (B) los pericitos de los capilares expresan fuertemente ACE 2; (C) Activación de células T y NK; (D) Inducción de IFN-I y GM-CSF; (E) Los monocitos activan la CID; (F) Coagulación extrínseca e intrínseca; (G) activación de

macrófagos tisulares; (H) La tormenta de citoquinas agrava la endotelitis . ACE2R, receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2; CCL2, ligando de quimiocina 2; GM-CSF, factor estimulante de granulocitos y macrófagos; IFN γ , interferón gamma; IFN I, Interferón tipo I; IL-6, interleucina 6; ITAM, motivo de activación basado en inmuno receptor tirosina; NET, trampas extracelulares de neutrófilos; PAMP, patrones moleculares asociados a patógenos; P-s, P-selectina; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2; TFPI, inhibidor de la vía del factor tisular; TLR, receptor tipo toll; TLR4, receptor tipo toll 4; TNF, factor de necrosis tumoral; vWF, factor von Willebrand

El segundo mecanismo propuesto es la sobreexpresión no controlada de citoquinas en el organismo por alteración de las células específicas de la línea blanca, como los linfocitos T y los macrófagos. Estas citocinas, a su vez, podrían llegar a la piel y estimular las células dendríticas dérmicas, los macrófagos, los mastocitos, los linfocitos y las células polimorfonucleares, originando erupciones como eritema, lesiones de urticaria, vesículas y otras (48). Este grupo se subdivide en dos:

- a) Secundarias a un fenómeno similar al síndrome de activación macrofágica (SAM). El SAM es un estado de inflamación sistémica que a menudo se observa en pacientes con infecciones o neoplasias malignas. Se caracteriza por una hipercitoquinemia (46). Similar al SAM, en la infección grave por COVID-19 se ha evidenciado regulación al alza de IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7 y TNF- α ; así como aumento de ferritina, PCR y dímero-D, marcadores séricos de inflamación grave y fibrinólisis. La manifestación clínica en forma de SAM con ausencia de afectación o afectación pulmonar leve se ha descrito en pacientes con infección por COVID-19 en edad pediátrica o en la adolescencia, pero no en adultos. En adultos se suele acompañar de afectación pulmonar grave. Este mecanismo se ha relacionado con la isquemia acral, la gangrena, la púrpura retiforme y la livedo racemosa.
- b) Debido a la respuesta temprana del interferón tipo I, que por su función antiviral y por su capacidad de suprimir la tormenta de citoquinas proinflamatorias, evita llegar al SAM, relacionándose así con lesiones similares a perniosis, que generalmente se presentan con un curso autoresolutivo y se asocian a la COVID-19 de menor gravedad (22).

Es posible que la expresión de ACE2 en las células de la piel pueda ser sobrerregulada por mediadores inflamatorios producidos en respuesta al virus. Se ha constatado mediante citometría de flujo un mayor número de linfocitos activados TCD4 + y TCD8 + en sangre periférica, estos últimos ligados a la expresión de la ACE2 (1). Esto podría resultar en un mayor riesgo de que los pacientes con afecciones dermatológicas inflamatorias crónicas manifiesten signos de infección viral en la piel, así como que presenten exacerbaciones de su enfermedad subyacente debido a los efectos locales impulsados por el virus. Además, otras moléculas potenciales que podrían actuar como receptores alternativos para el SARS-CoV-2 podrían expresarse en la piel, lo que permitiría que el virus infectase este órgano (12).

Clínica

A continuación, se clasifican las manifestaciones cutáneas en función de estos mecanismos patogénicos (22).

Lesiones causadas por efecto citopático directo

A. Exantema variceliforme

El exantema vesicular es la erupción cutánea difusa más específica asociada con la COVID-19 (15). Su incidencia varía entre un 3,7 y 15% (11, 35, 38).

El cuadro clínico varió mucho desde patrones de distribución polimórficos difusos hasta monomórficos localizados, algunos con contenido hemorrágico, presentes en un 75% y 25% de pacientes respectivamente (figura 7) (11). Las erupciones de patrón difuso tienden a afectar a más de un área del cuerpo, generalmente palmas y plantas, mientras que las lesiones de patrón localizado tienden a afectar el área central del cuerpo. (11). En conjunto, las zonas más afectadas fueron el tórax, la parte superior del abdomen y la espalda (27), seguido de las extremidades, de forma similar al virus varicelazoster (15). Las lesiones se acompañaban de prurito (10), dolor o ardor. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el herpes simple y el herpes zoster, el eritema multiforme y las enfermedades ampollas autoinmunes (11, 35), para lo cual puede resultar útil realizar una prueba de Tzanck, una PCR del líquido vesicular o una biopsia cutánea.

Las lesiones aparecieron sobre todo 3 días después del inicio de los síntomas típicos de COVID-19 (10, 15), aunque también en periodos asintomáticos. La duración media fue de 8,4 a 10 días. (14, 35). En cuanto al pronóstico, se cree que las lesiones vesiculares están asociadas con una gravedad leve-moderada de la enfermedad (11, 14, 35).

En los estudios realizados hasta el momento destaca que las lesiones vesiculares suelen aparecer en pacientes adultos, con una media de 60 años (22, 35, 38).

B. Exantema macular / morbiliforme

Es la manifestación cutánea más frecuente (4), aunque menos específica. Su frecuencia alcanza el 47% de los pacientes con COVID y lesiones cutáneas, una de las más altas (11).

Estos cuadros se caracterizan por una erupción maculopapular eritematosa, en ocasiones acompañadas de petequias y áreas purpúricas (11, 38). Estas lesiones pueden aparecer simultánea o progresivamente (27). El tronco se describió como la localización principal, seguido de las extremidades, sin afectar las zonas palmoplantares (15). Pueden acompañarse de prurito en más del 56% de los casos y, en ocasiones, de dolor (35). No hay consenso en el momento del debut. Algunos pacientes lo presentaron en una etapa tardía de la infección (a los 20-25 días) (6), con una duración

media de las lesiones de 8,5 a 9 días (11, 35), y otros de forma concomitante con los otros síntomas de la infección y una duración breve de 3-10 días (10).

Se han descrito siete patrones maculopapulares (11): morbiliforme, purpúrico, similar al eritema multiforme y pitiriasis rosada, entre otros. Suelen presentarse asociados a otros síntomas de la COVID-19.

En los pacientes con COVID-19 que desarrollaron erupciones maculopapulares, la tasa global de eventos trombóticos fue del 8 % y de SDRA del 11 %; el 35% requirió soporte ventilatorio. La mortalidad general osciló entre el 2 y el 3,7 % (35, 36). Con relación a los diferentes patrones maculopapulares, el 80% de los morbiliformes y el 76,5% de los casos de eritema multiforme precisaron hospitalización. Además, el 20% de los casos de EM requirió ventilación mecánica y el 12% ingreso en UCI (11).

En los estudios realizados hasta el momento destaca que la erupción maculo-papular es mucho más frecuente en adultos entre 50-60 años (11, 36, 41) que en niños. En los niños, se ha descrito en los de edad preescolar o escolar, con menor incidencia en adolescentes (figura 8) (29). La distribución anatómica favorece el tronco, las extremidades y la zona del pañal, con un patrón centrífugo (29).

C. Exantema urticariforme

La urticaria es una de las manifestaciones cutáneas más frecuentes (4). La prevalencia oscila entre el 19 y el 40% (11, 35, 38). En adultos por lo general es un hallazgo clínico prodrómico (15) o concomitante con los síntomas de la infección (10), con una duración media de 6,8 días (35) y una mortalidad del 2% (35).

La presentación no es diferente de la urticaria idiopática (15) con habones de tamaño variable y pruriginosos en el 92% de los casos (15, 35), localizados con frecuencia en tronco (figura 9) (29, 44) y las extremidades y, en menor medida, en las áreas faciales y/o acras (11, 38). Los pacientes con urticaria presentaron tos (59-66%), disnea (40-45%) y fiebre (70-80%) (15, 38). En torno al 90 % de los pacientes fueron tratados de forma ambulatoria y solo el 11 % requirió ingreso en la UCI con bajas tasas de mortalidad (11). Se pueden presentar complicaciones como angioedema (11). La fisiopatología es variable. Se cree que las IgM e IgG específicas del SARS-CoV-2 detectadas en los pacientes infectados podrían reaccionar de forma cruzada con la IgE de los mastocitos y causar su posterior desgranulación (1). Sin embargo, no es posible descartar acción viral directa ni un posible origen farmacológico de las lesiones (23, 35, 38, 47). En el angioedema, la inhibición de la ACE 2 conduce a la sobreactivación de la señalización de bradicinina, que aumenta la permeabilidad vascular y activa a los mastocitos y los basófilos de forma secundaria.

La mayoría de los afectados eran adultos de entre 45 y 65 años. El 64% eran mujeres y el 36% eran hombres (11). En niños, el diagnóstico del SARS-CoV-2 relacionado con una lesión urticarial es difícil,

ya que un gran abanico de causas la pueden provocar (infecciones víricas, bacterianas y parasitarias, así como fármacos) (29). No suelen presentar otras manifestaciones de la COVID-19, a diferencia de los adultos (29).



Fig. 7.- Lesiones vesiculares asociadas a la COVID-19.



FIG 8: Exantema morbiliforme.

FIG 9.- Lesiones exantemáticas urticariformes a nivel troncal.

Lesiones secundarias a la disregulación inmunológica

El SARS-CoV-2 activa la expresión de interferón tipo I (IFN-I), interleucina 6 (IL-6), macrófagos tisulares, linfocitos T y Natural Killer (NK). A medida que las personas envejecen, las células dendríticas secretan menos IFN-I y los niveles séricos de IL-6 aumentan (40). Los niveles más altos de IL-6 están asociados con una COVID-19 más grave (40, 56), mientras que los niveles altos de IFN-I se asocian con un mejor pronóstico (51). Por este motivo, niños y jóvenes suelen presentar un curso más leve y los ancianos, en general, un curso más grave.

Las lesiones secundarias a la disregulación inmunológica se pueden dividir en dos grupos. El primero incluiría lesiones relacionadas con una respuesta temprana al INF1 como la perniosis y el eritema multiforme. El segundo se caracteriza por un síndrome similar a la activación macrofágica, secundaria a una respuesta tardía del IFN-I, como la isquemia acral, la gangrena, la púrpura retiforme y la livedo racemosa (22).

A. Lesiones cutáneas por activación de una respuesta temprana al interferón tipo I

Estos cuadros en general suelen tener un pronóstico benigno autoresolutivo (22). En él se incluyen las lesiones perniosisiformes y el eritema multiforme (EM).

a. Perniosis asociada a la infección por SARS-CoV-2

La perniosis se considera una de las manifestaciones más específicas de la COVID-19. Clásicamente, se define como lesiones múltiples, maculopapulares, eritematosas y edematosas localizadas en las regiones acrales. Persisten varios días y en ocasiones pueden llegar a formar placas ulceradas. Se desencadenan por el frío, pero en raras ocasiones pueden asociarse con enfermedades del tejido conjuntivo o trastornos hematológicos malignos. La distribución suele ser asimétrica y las lesiones pueden ser desde asintomáticas hasta pruriginosas y dolorosas con sensación de ardor (27, 37). La piel periungueal y subungueal suele verse afectada. En la evolución posterior, las lesiones pueden volverse vesiculoampollosas, nodulares, equimóticas y/ o presentarse con costras de color púrpura oscuro o negro (37).

Desde marzo de 2020, se empezó a informar de la aparición de lesiones similares a la perniosis en pacientes infectados por SARS-CoV-2 (figura 10) (37). El primer caso pediátrico publicado ocurrió en Italia (37), luego siguieron España y Oriente Medio. En el estudio español de Galván y col. se informó de una incidencia del 19% (35).

A pesar de la similitud morfológica con la perniosis clásica, estas lesiones se diferencian por ausencia de factores desencadenantes, mayor compromiso de los pies respecto a las manos y, a veces, afectación del tercio distal de las piernas. Los pacientes eran en su mayoría jóvenes, confinados en su domicilio y sin antecedentes de perniosis (5,28, 37). En estos pacientes, la infección por SARS-CoV-2 se manifestó de forma menos grave (34). Se producen varias semanas después de la infección por SARS-CoV-2 (13), lo que explica el test PCR negativo (37).

La población más afectada fueron los niños, los adolescentes y los adultos jóvenes y, en general, fue el único síntoma relacionado con la infección (37). Rara vez se ve en niños menores de 10 años (37). Cuando se presenta en adultos suele ser de forma sintomática y a menudo asociado con lesiones isquémicas (37). Los mecanismos causales propuestos son el daño viral directo del endotelio, la microangiopatía obliterante y la coagulopatía resultante de la isquemia tras una excesiva liberación de IFN de tipo I (40, 55). Las lesiones suelen tener una regresión espontánea sin complicaciones, que oscila entre 12 días y 8 semanas (32, 35, 36 y 37).

b. Eritema multiforme (EM)

El EM, en general, se trata de una manifestación de hipersensibilidad aguda y autolimitada (29) caracterizada por máculas, pápulas y placas confluentes, algunas con hemorragias y costras centrales, que adoptan una morfología en diana típica (figura 11) (33). Se localizan en zonas acrales como manos, pies, antebrazos, muslos, rodillas y brazos (15). Los dos patógenos más frecuentemente implicados en EM son el virus herpes simplex (HSV) y *Mycoplasma pneumoniae*, aunque se ha observado una asociación con la infección por SARS-CoV-2 tanto en niños como adultos jóvenes (35), con lesiones típicas de EM o lesiones en diana atípicas (37). La edad media de los pacientes con erupciones tipo EM es de 12,2 años, con predominio masculino (41). Es infrecuente su presentación en adultos mayores, aunque se ha descrito (21). Los niños con EM en el contexto de la COVID-19 han estado asintomáticos o sólo han tenido síntomas respiratorios o gastrointestinales leves (16). Se resuelve después de varios días.

Desde el punto de vista fisiopatológico, en los niños es probable que estas lesiones sean una variante clínica de las lesiones tipo sabañones mientras que en los adultos jóvenes se habla de un EM relacionado con una respuesta tardía al SARS-CoV-2, ya que las lesiones aparecieron después de la sintomatología típica de la infección. Por otro lado, no se puede descartar que la causa sea una reacción adversa a medicamentos (15).



FIG 10: Perniosis asociada a la infección por SARS-CoV-2.

FIG 11: Eritema multiforme en zona acral (manos).

B. Lesiones cutáneas secundarias a un fenómeno similar al SAM

En este grupo se incluyen la isquemia acral, la gangrena, la púrpura retiforme y la livedo racemosa. Estas lesiones tienen un peor pronóstico (2, 52) y se producen por una microangiopatía obliterante, con crecimiento endotelial y miointimal. Su aparición tiene que ver con el daño celular directo y la

activación de respuestas inmunes innatas, que incluyen la activación de macrófagos alveolares y de la cascada del complemento a través de la vía de la lactina.

La activación del complemento y las diversas respuestas inmunes permiten el reclutamiento de leucocitos y la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (IL-1B, IL-6, IL-8), de interferón gamma y de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa. El interferón gamma en grandes cantidades activa a su vez a los macrófagos y libera ferritina; la IL-6 produce fiebre y hemofagocitosis, que conduce a pancitopenia. Hay múltiples factores desencadenantes de estos episodios trombóticos:

- Daño celular directo por unión del SARS-CoV-2 al receptor ACE2 activando las células endoteliales e induciendo una hiperviscosidad sanguínea (46).
- Los macrófagos liberan el factor activador del plasminógeno (34).
- Se han hallado anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con COVID-19 grave sin comorbilidades. Los grupos dirigidos por Bowles en Reino Unido y por Connel en Estados Unidos ratifican los hallazgos de anticuerpos antifosfolípidos, en especial del anticoagulante lúpico, en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Esto puede explicar los fenómenos acrales isquémicos (a excepción de las lesiones tipo perniosis), la necrosis e incluso los hallazgos de livedo reticularis y racemosa en algunos pacientes con infección por SARS-CoV-2, con respuestas trombóticas multisistémicas concomitantes (22).
- Los inmunocomplejos a antígenos virales también pueden precipitarse y acumularse dentro de los vasos (11, 35).

Las lesiones con componente vascular relacionadas con la infección por SARS-CoV-2 fueron las segundas más frecuentes, después de las erupciones maculopapulares, y se manifestaron al mismo tiempo que los síntomas comunes de la COVID-19. Estas lesiones se pueden diferenciar en erupciones con petequias/púrpura y lesiones livedoides (11).

a. Erupciones con petequias/púrpura

Las erupciones con petequias/púrpura secundarias a pequeñas hemorragias subdérmicas pueden aparecer en cualquier momento del curso de la COVID-19 (33). Las petequias son manchas color púrpura de diámetro inferior a 4 mm, mientras que las lesiones purpúricas miden entre 4 y 10 mm de diámetro (38). Estas erupciones son frecuentes en adultos de mediana edad y ancianos. La prevalencia es del 4% en pacientes con COVID-19 que no requirieron hospitalización, mientras que en pacientes hospitalizados la prevalencia de púrpura fue del 25,7 % (11). Galván et al. reportó erupciones vasculares en el 9% de los pacientes (35).

Las lesiones purpúricas pueden tener una distribución acral, localizarse en zonas intertriginosas de piernas y glúteos, o presentarse de forma generalizada (figura 12) (35). Estas últimas suelen aparecer en los casos más graves de infección por SARS-CoV-2 (11). Freeman y col. (36) describió que el 100%

de los pacientes con púrpura fueron hospitalizados y dentro de ellos, el 82% presentó síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (11). Estas lesiones tienen una alta tasa de mortalidad (36). El mecanismo fisiopatológico consiste en una lesión microvascular grave mediada por la activación del complemento (33) o por una tormenta de citoquinas (22).

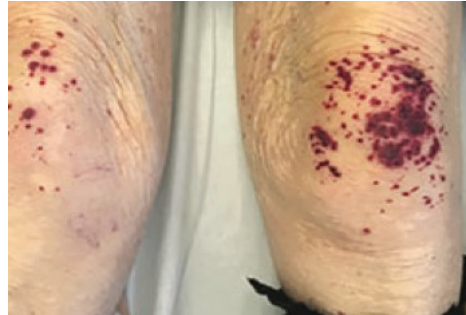


Fig.12.- Lesión purpúrica en rodillas de paciente.

b. Lesiones livedoides

Los primeros casos se informaron en pacientes chinos afectados de gravedad y con una edad media de 59 años (35). Galvan y col. informó de una incidencia del 6% en los pacientes españoles con COVID-19 (35). Estos resultados también se pueden encontrar en el trabajo de Zhao et al. y Gisondi et al. (1, 10), quienes también manifestaron que los cambios en la piel aparecían tarde y que la localización era más pronunciada en las extremidades. No se hallaron diferencias significativas entre sexos.

Son lesiones que muestran un patrón de encaje o entrecruzado (figura 13) (38), de flujo sanguíneo lento que provoca desaturación de la sangre y de coloración azulada de la piel (26). Se desarrollan al mismo tiempo que otros síntomas sistémicos de COVID-19 y con una duración media de 9 días. Son más frecuentes en adultos que en niños, sobre todo en ancianos con infección grave por COVID-19 (11). La tasa de mortalidad es del 10% (35), por lo tanto, estas lesiones son factores pronósticos desfavorables. Se pueden diferenciar dos tipos de lesiones livedoides (11, 27):

- (i) Livedo reticularis. Se presenta de forma transitoria o persistente con un patrón vascular reticular de coloración rojiza y azulada de la piel (11). La Livedo reticularis se describió en el dorso de manos y pies, antebrazos y fosa antecubital, tórax y piernas. La prevalencia varía entre el 3,5% (11) y el 5,3% (36), y es más frecuente entre los 40-60 años (41). Se desarrolla al mismo tiempo que otros síntomas sistémicos de COVID-19 y tiene una duración promedio de 9 días. La mayoría de los casos reportados fueron leves, no asociados a complicaciones tromboembólicas (50), y se resolvieron sin tratamiento dermatológico (41). Sin embargo, su progresión a vasculitis cutánea papulonecrótica podría indicar complicaciones relacionadas con la oclusión vascular, indicando un aumento en la gravedad de la enfermedad infecciosa

- (11). Se ha asociado con manifestaciones clínicas como hematuria y daño renal, con mortalidad en pacientes adultos mayores, y con formas graves de la enfermedad (11).
- (ii) Livedo racemosa. Es una manifestación permanente con un patrón de círculos discontinuos y más generalizado (38). Son lesiones más grandes, más irregulares y asimétricas y están relacionadas con alteraciones focales del flujo sanguíneo y con coagulopatías graves. La prevalencia es de entre el 0,6% (11, 35) y el 2,6% (36), con un pico de incidencia a los 60 años (41). La púrpura retiforme es una variante de livedo racemosa más grave, causada por el bloqueo total del flujo sanguíneo cutáneo que conduce a manchas o placas purpúricas y reticulares persistentes con necrosis y/o ulceración franca o inminente. Su incidencia fue del 6,4 % (36, 41). Los pacientes que desarrollaron púrpura retiforme eran mayores, con una mediana de edad de 66 años, y estaban más enfermos. El 91 % requirió ventilación mecánica y el 82% desarrolló síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (35, 36). Se produjeron eventos tromboticos sistémicos en el 66 % de los pacientes. Con una tasa de mortalidad del 10 % al 18 %. La livedo racemosa y la púrpura retiforme se encontraban entre las manifestaciones cutáneas asociadas a la COVID-19 con mayor mortalidad (35, 36, 41).



Fig. 13.- Ejemplo de erupción livedoide a nivel glúteo observada durante la pandemia de COVID-19.

Otras manifestaciones

A. Síndrome inflamatorio multisistémico (MIS- “Children”) tipo enfermedad de Kawasaki (KD)

La enfermedad de Kawasaki (KD) es una vasculitis aguda desencadenada en la mayoría de los casos por un cuadro infeccioso. Prácticamente de forma exclusiva en niños, se describió un síndrome inflamatorio multisistémico asociado a la infección por SARS-CoV-2 similar a la KD. Este síndrome se denomina MIS-C. La incidencia global se encuentra entre 8 y 67 casos por 100.000 habitantes (17). Se han descrito algunos casos aislados en adultos (MIS-Adults) (30, 39).

La fisiopatología del MIS-C es equiparable a la del KD (17), con una respuesta inflamatoria exagerada que conduce a una disfunción multiorgánica como resultado de la tormenta de citoquinas (8, 54). Por lo tanto, esta manifestación se correlaciona con una afectación sistémica grave. Además, en la MIS-C

se ha observado mediante la inmunofluorescencia directa IgA y complemento en el endotelio vascular, que podrían ser los causantes de la vasculitis característica del síndrome (15).

En el KD, la clínica consiste en fiebre persistente, conjuntivitis y dolor abdominal, que progresa a shock hemodinámico y compromiso miocárdico grave. El diagnóstico tiene como criterios necesarios la presencia de fiebre de 5 días o más de duración y 4 o más de los siguientes criterios (17): conjuntivitis bulbar bilateral y no supurativa, cambios en labios y mucosa oral (labios agrietados y eritematosos, queilitis, eritema de la mucosa, lengua de fresa, costras hemorrágicas), edema, eritema y/o descamación acral y linfadenopatía cervical. El diagnóstico también puede ser definitivo con tres o más de los criterios anteriores en presencia de síntomas cardíacos secundarios a afectación coronaria. Además de los síntomas dermatológicos anteriores podemos encontrar una erupción difusa polimorfa que incluya máculas, pápulas, micropústulas y lesiones tipo EM, que afecte tronco, región inguinal y perineal (17). Algunas de estas características clínicas mencionadas como la fiebre, la conjuntivitis, odinofagia, entre otras, se presentan en el MIS-C (figura 14) (39). Aun así, hay diferencias epidemiológicas y clínicas entre ambas (39, 44). Los informes epidemiológicos sugieren que la edad media de los niños con KD es de 2 años, con pocos casos más allá de la infancia tardía, mientras que el MIS-C puede afectar a niños mayores y adolescentes (39). Los pacientes afectados se encuentran entre el mes de vida y los 20 años, con una mediana de edad estimada entre 5 y 11,5 años (29). El MIS-C se caracteriza por presentar síntomas abdominales en lugar de respiratorios (39), y en la analítica destaca elevación de reactantes de fase aguda con leucopenia y niveles extremadamente elevados de péptido natriurético ventricular (44). Además, los pacientes con MIS-C tienen más probabilidades de desarrollar miocarditis, mientras que los pacientes con KD tienen más probabilidades de desarrollar aneurismas coronarios (39, 44).

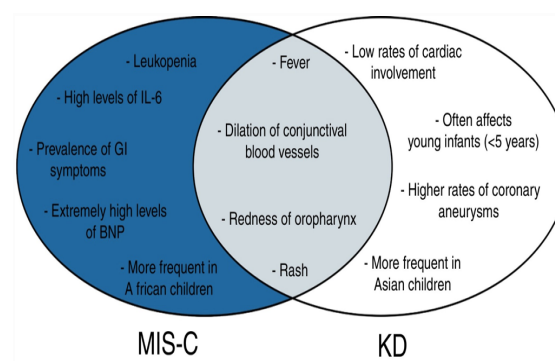


FIG 14: Diagrama transversal de los síntomas de MIS-C y KD: La sección azul del diagrama indica síntomas relacionados solo con MIS-C. (Síndrome inflamatorio multisistémico) La sección gris se refiere a los síntomas comunes tanto a MIS-C como a KD (Kawasaki disease). La sección blanca indica síntomas relacionados solo con KD.

Por todo lo mencionado, para diagnosticar un MIS-C es necesaria la presencia de fiebre junto con elevación de reactantes de fase aguda (PCR) y evidencia de disfunción de uno o varios órganos

(cardíaca, respiratoria, gastrointestinal o neurológica). Además, se deben excluir otras causas infecciosas y se requiere una PCR positiva para el SARS-CoV-2 (44). Una serie de casos reveló que sólo un 26% de los niños con MIS-C dio positivo en SARS-CoV-2 mediante técnicas de PCR, mientras que las pruebas de serología de IgG fueron positivas en el 87%. Esto nos hace pensar que se trate de una manifestación tardía de la infección (44).

Entre el 50-80 % de los pacientes pediátricos requirieron ingreso en una unidad de cuidados intensivos (37, 44) y recibieron reposición de líquidos por vía intravenosa y/o agentes vasoactivos, además de antibióticos sistémicos (37). Se estima una mortalidad del 2% (29).

B. Manifestaciones ungueales de la COVID-19

Estas lesiones son prácticamente exclusivas de pacientes adultos (17). La eritroniquia o el signo ungueal de la “media luna roja COVID” se manifiesta por bandas rojas que rodean la parte distal de la lúnula en las uñas, como resultado de cambios capilares en el lecho ungueal, indicativos de compromiso microvascular (27). Se relaciona con la respuesta inmune, inflamatoria y protrombótica asociada a la infección. Se han descrito afectaciones similares en pacientes con enfermedades que cursan con inflamación sistémica. Además de estas lesiones, se han descrito líneas de Beau en pacientes afectados de la COVID-19, indicativas de daño de la matriz ungueal.

C. Manifestaciones de la mucosa oral

Se ha informado de la aparición de estas lesiones (57) tanto en niños como en adultos, aunque la incidencia es mayor en estos últimos, sin tener en cuenta las lesiones de la mucosa en contexto de MIS-C. El edema lingual con papilitis transitoria en forma de U o glositis con depapilación parcheada son los signos más frecuentes, acompañados de sensación de ardor. También se puede presentar mucositis con o sin úlceras (figura 15) (3) (9). La afectación de la mucosa oral se ha asociado a una tasa mayor de hospitalización y afectación sistémica, y suele presentarse entre 3 y 10 días después del diagnóstico. En estos pacientes, debe descartarse la infección por el virus del herpes simple (3, 11).



FIG 15: Lesiones de la mucosa bucal, lengua y labios en pacientes COVID-19 positivos.

D. Manifestaciones en el cuero cabelludo

- Efluvio telógeno (TE): como consecuencia de un factor de estrés metabólico, en este caso la infección por SARS-CoV-2, se altera el ciclo capilar y los cabellos entran antes en fase telógena, dando lugar a una pérdida difusa del cabello (27).
- Efluvio anágeno: consiste en una pérdida de cabello repentina y excesiva, que conduce a la alopecia temporal, como resultado de la respuesta inflamatoria grave (27).
- Alopecia areata (AA): enfermedad autoinmune crónica caracterizada por una caída repentina del cabello que cursa con remisión espontánea y exacerbación. En los pacientes afectados, la infección puede causar la aparición de la AA con progresión a una alopecia total o universal (27).
- Alopecia androgenética (AGA): podría estar relacionada con la infección por SARS-CoV-2 ya que ambas afecciones se consideran mediadas por andrógenos (59). El gen del receptor de andrógenos y de la ACE2 están situados en el cromosoma X. Además, el receptor de andrógenos actúa como promotor de la transcripción del gen de la TMPRSS, proteína involucrada en la entrada del SARS-CoV-2 a través del receptor de la ACE2. Se encontró AGA clínicamente significativa en 29 (71%) de los 41 hombres caucásicos con neumonía bilateral por SARS-CoV-2 hospitalizados en dos hospitales terciarios españoles (58).

Correlación clínico-fisiopatológica y edad

La mayoría de los adultos infectados por el SARS-CoV-2 durante la pandemia presentaron clínica infecciosa (principalmente respiratoria) muy sintomática. A nivel cutáneo, las lesiones más habituales eran por efecto citopático directo y se asociaban a un curso leve-moderado de la infección. Lo más frecuente fueron las lesiones morbiliformes y lo más específico las lesiones variceliformes, ambas típicas de adultos en torno a los 60 años. Las urticariales se observaron en adultos de entre 45 a 65 años. Como se explica anteriormente, a mayor edad hay una menor secreción de IFN-I y los niveles séricos de IL-6 aumentan, lo que explica que los ancianos, en general, presentaron lesiones cutáneas de mayor gravedad, como son las secundarias al fenómeno similar al SAM, como se recogen en la tabla 1 (anexo 1). A diferencia de estos, la mayoría de los niños infectados por el SARS-CoV-2 fueron asintomáticos o tuvieron síntomas leves-moderados (43), de forma que se hizo difícil diagnosticar la enfermedad y prevenir el contagio. Por esta razón, resulta útil el reconocimiento de los patrones dermatológicos específicos de esta edad que se relacionen con la infección por SARS-CoV-2 y faciliten el diagnóstico precoz (43). El sistema inmunitario de las personas más jóvenes puede proteger de los síntomas respiratorios tradicionales de la COVID-19 y explica las lesiones leves como el pernio. Aun así,

a menor edad puede estar más inmaduro el sistema inmune, siendo la base de respuestas cutáneas como el síndrome inflamatorio multisistémico.

Colonna C y col. (29), clasificaron las manifestaciones cutáneas durante la primera ola de la COVID-19 según grupos específicos de edad pediátrica (0-18 años) (figura 16) (29). En la barra horizontal se representa la edad y en la vertical el número de pacientes afectados. El 70% de todas las lesiones informadas fueron similares a la perniosis, en niños entre 5-18 años, con un pico a los 12 años. Las lesiones tipo EM predominaron en pacientes entre los 12-18 años, y las vesiculares y purpúricas en niños entre 2 y 8 años. Se describieron manifestaciones de urticaria en bebés y niños pequeños menores de 2 años. El MIS-C afectó a pacientes en todos los rangos de edad pediátrica (29).

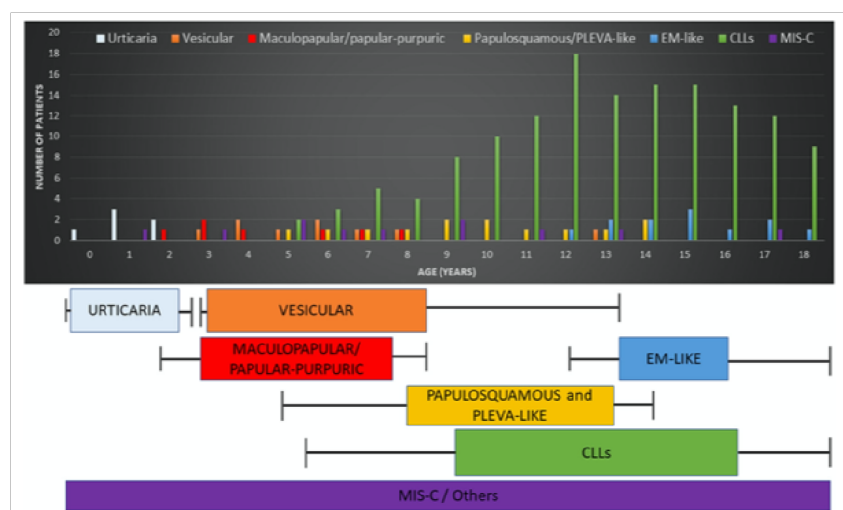


FIG.16: Clasificación de manifestaciones cutáneas durante la primera ola de la COVID-19, según grupos específicos de edad pediátrica (0-18 años). CLLs: perniosis, "chilblain-like lesions"; MIS-C: síndrome inflamatorio mutisistémico; EM: Eritema Multiforme.

Por lo tanto, queda claro que la edad es un factor esencial en el tipo de lesiones que presentan los pacientes. Hay varias hipótesis que tratan de dar respuesta al porqué los niños infectados por el SARS-CoV-2 tienen síntomas menos graves (42):

- Son clave las diferencias en el sistema inmunitario entre niños y adultos, especialmente en los adultos mayores. Los niños tienen un sistema inmune inmaduro, con una mayor proporción de linfocitos T, B, y natural killer, así como capacidad de generar respuestas más tempranas mediadas por IFN-I. Estas características facilitan la eliminación viral y disminuyen a su vez la gravedad de la infección y la respuesta proinflamatoria secundaria. Por lo tanto, la tormenta de citocinas, que juega un papel importante en la patogenia de la COVID-19 grave en adultos, se atenúa en este grupo de edad (42).

- La ausencia o menor presencia de comorbilidades en los niños mejora el pronóstico de la COVID-19. Además, los coronavirus comunes son frecuentes en este grupo de edad, responsables del 8 % de las infecciones agudas de las vías respiratorias. La inmunidad preexistente y los anticuerpos de reacción cruzada contra el SARS-CoV-2 pueden desempeñar un papel protector, que va disminuyendo con la edad (42).
- Los niños presentan una mayor colonización de la mucosa por virus y bacterias, lo podría limitar la colonización y el crecimiento del SARS-CoV-2 a través de interacciones y competencia microbiana (42).
- La transmisión suele producirse a partir de un adulto, por lo que se infectan por una 2ª o -3ª generación del virus, habitualmente menos virulento (41, 42).
- Hay un mayor número de pacientes adultos que toman inhibidores de la ECA (IECAs), y pueden tener una mayor cantidad de receptores ACE2 que faciliten la entrada viral. Se ha postulado que los niños tienen menos receptores ACE2 con menor afinidad al virus, en comparación con los adultos y, por lo tanto, podrían verse menos afectados por el SARS-CoV-2 (42).

La importancia de la inmadurez adaptativa radica en la existencia de dos poblaciones de linfocitos B de memoria, CD27^{bright} y CD27^{dull}. Los primeros sintetizan inmunoglobulinas con un amplio rango de actividad, mientras que los segundos son más específicos contra los antígenos. En niños, la mayoría de las células B de memoria (CBM) son del tipo CD27^{dull}, altamente adaptables a nuevos antígenos y que tras un estímulo antigénico se diferencian rápidamente en plasmoblastos para secretar anticuerpos específicos IgM. Por el contrario, en adultos la mayoría de las células de memoria son del tipo CD27^{bright}, altamente mutadas y específicas que reconocen sus *targets*, pero parecen incapaces de adaptarse a nuevos antígenos (39).

Como medidas que podemos implementar tanto en el diagnóstico como en el manejo precoz de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, destacamos las siguientes:

- Un examen completo de la piel en niños con sospecha de COVID-19 puede ser útil para identificar manifestaciones cutáneas y orientar el diagnóstico de forma precoz.
- Se deben incorporar las lesiones de piel y mucosas como criterios de gravedad en pacientes pediátricos con complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2.
- Tener en cuenta a la hora de valorar la necesidad de tratamiento que la mayoría de las manifestaciones cutáneas de la COVID-19, como las lesiones tipo pernio y las erupciones específicas limitadas a la piel, son autolimitadas.
- Se debe alentar a los niños a practicar el distanciamiento social y una buena higiene, ya que son portadores asintomáticos.

CONCLUSIONES

Tras la revisión, la evidencia científica disponible hasta el momento sugiere que:

1. Las manifestaciones cutáneas de la infección SARS-CoV-2 son secundarias a distintos mecanismos fisiopatológicos, como el efecto citopático directo y la expresión de citoquinas no controlada. Respecto a este último, en personas jóvenes destaca la expresión temprana del IFN-I, mientras que en adultos predomina una reacción tardía con un fenómeno similar al SAM.
2. El predominio de una u otra respuesta al virus condiciona el pronóstico, en general leve en niños y grave en adultos.
3. Aunque las lesiones descritas pueden presentarse en ambos grupos de pacientes, en adultos son más frecuentes las lesiones vesiculares, morbiliformes y urticariales, así como las tipo livedoides y purpúricas. Las lesiones de la mucosa oral pueden darse también en los dos grupos, pero son más frecuentes en adultos.
4. Las lesiones perniosisiformes y el eritema multiforme son más prevalentes en niños. El MIS-C es prácticamente exclusivo de la edad pediátrica.
5. Las lesiones que se han presentado casi exclusivamente en adultos son las ungueales y las lesiones del cuero cabelludo.

BIBLIOGRAFÍA

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

1. Zhao Q, Fang X, Pang Z, et al. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):2505-2510.
2. Da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(7-8):377-382. doi: 10.1007/s00508-020-01760-4. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33242148; PMCID: PMC7689634.
3. Erbaş GS, Botsali A, Erden N, et al. COVID-19-related oral mucosa lesions among confirmed SARS-CoV-2 patients: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2022;61(1):20-32.
4. Li H, Zhao Y, Zhou L, et al. Cutaneous, skin histopathological manifestations and relationship to COVID-19 infection patients. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14157. doi: 10.1111/dth.14157. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32770717; PMCID: PMC7435499.
5. Lee DS, Mirmirani P, McCleskey PE, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: a systematic review and analysis of individual patient-level data. *Dermatol Online J.* 2020 Dec 15;26(12)

6. Matar S, Oulès B, Sohier P, et al. Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):686-689
7. Coerdts KM, Khachemoune A. Corona viruses: reaching far beyond the common cold. *Afr Health Sci.* 2021;21(1):207-213.
8. Li H, Zhao Y, Zhou L. Cutaneous manifestations in children with SARS-CoV-2 infection and/or COVID-19: what do we know after 10 months under this pandemic? *Int J Dermatol.* 2022;61(1):39-45.
9. Sadeghzadeh-Bazargan A, Rezai M, Najari Nobari N, et al. Skin manifestations as potential symptoms of diffuse vascular injury in critical COVID-19 patients. *J Cutan Pathol.* 2021;48(10):1266-1276.
10. Gisondi P, Plascerico S, Bordin C, et al. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):2499-2504.
11. Fernández-Lázaro D, Garrosa M. Identification, Mechanism, and Treatment of Skin Lesions in COVID-19: A Review. *Viruses.* 2021 24;13(10):1916. doi: 10.3390/v13101916. PMID: 34696346; PMCID: PMC8540564.
12. Garduño-Soto M, Choreño-Parra JA, Cazarín-Barrientos J. Dermatological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(8):611-622.
13. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, et al. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol.* 2020;183:431–442.

BÚSQUEDA LIBRE PUBMED Y PÁGINAS WEB.

14. Lange K, Matthies M, Firouzi-Memarpuri P, et al. COVID-19 und Hautmanifestationen: Übersicht der aktuellen Literatur im Rückblick auf die bisherige Pandemie [COVID-19 and skin manifestations: overview of current literature]. *Hautarzt.* 2022;73(4):291-297. German.
15. Rongioletti F, Ferreli C, Sena P, et al. Correlaciones clinicopatológicas de las manifestaciones cutáneas relacionadas con COVID-19 con especial énfasis en los patrones histopatológicos. *Clin Dermatol.* 2021 ene-feb;39(1):149-162.
16. Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, et al; ESPD Group for the Skin Manifestations of

- COVID-19. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 2. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(3):451-461.
17. Lavery MJ, Bouvier CA, Thompson B. Cutaneous manifestations of COVID-19 in children (and adults): A virus that does not discriminate. *Clin Dermatol*. 2021;39(2):323-328.
 18. Lai CC, Ko WC, Lee PI, et al. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Aug;56(2):106024. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106024. Epub 2020 May 22. PMID: 32450197; PMCID: PMC7243791.
 19. Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Sep;38(9):1715-1721. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.011. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32731141; PMCID: PMC7274995.
 20. Caselli D, Chironna M, Loconsole D, et al. No evidence of SARS-CoV-2 infection by polymerase chain reaction or serology in children with pseudo-chilblain. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):784-785.
 21. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I, et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Oct;45(7):892-895.
 22. González González F, Cortés Correa C, Peñaranda Contreras E. Cutaneous Manifestations in Patients With COVID-19: Clinical Characteristics and Possible Pathophysiologic Mechanisms. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021 Apr;112(4):314-323.
 23. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, et al. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatology*. 2021;237(1):1-12. doi: 10.1159/000512932. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33232965; PMCID: PMC7801998
 24. Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Sep;38(9):1715-1721. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.011. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32731141; PMCID: PMC7274995.
 25. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
 26. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387. PMID: 32215952.
 27. Mohseni Afshar Z, Babazadeh A, Hasanpour A, et al. Dermatological manifestations associated with COVID-19: A comprehensive review of the current knowledge. *J Med Virol*. 2021 Oct;93(10):5756-5767.

28. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep*. 2020 Apr 18;6(6):489-492.
29. Colonna C, Restano L, Monzani NA, et al. Rare and common manifestations of COVID-19 in children. *JEADV Clin Pract*. 2022;1: 21–30.
30. Shaigany S, Gnirke M, Guttmann A, et al. An adult with Kawasaki– like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Lancet*. 2020;396 e8-e10.
31. Ionescu MA. Covid-10 skin lesions are rarely positive at RT-PCR test: the macrophage activation with vascular impact and SARS-CoV-2-induced cytokine storm. *International Journal of Dermatology*.
32. El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, et al. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020.
33. Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, et al. Cutaneous Manifestations in the Context of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020 Nov;111(9):734-742. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2020.08.002. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32882184; PMCID: PMC7458046.
34. Zhang Y, Cao W, Jiang W. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:580–586.
35. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, 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 Jul;183(1):71-77. doi: 10.1111/bjd.19163. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32348545; PMCID: PMC7267236.
36. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Oct;83(4):1118-1129.
37. Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, et al; ESPD Group for the Skin Manifestations of COVID-19. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Apr;46(3):444-450.
38. Singh H, Kaur H, Singh K, et al. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021 Feb;10(2):51-80. doi: 10.1089/wound.2020.1309. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33035150; PMCID: PMC8020517.

39. Pousa PA, Mendonça TSC, Oliveira EA, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. *J Pediatr (Rio J)*. 2021 Mar-Apr;97(2):116-139.
40. Cappel MA, Cappel JA, Wetter DA. Pernio (Chilblains), SARS-CoV-2, and COVID Toes Unified Through Cutaneous and Systemic Mechanisms. *Mayo Clin Proc*. 2021 Apr;96(4):989-1005.
41. Do MH, Stewart CR, Harp J. Cutaneous Manifestations of COVID-19 in the Inpatient Setting. *Dermatol Clin*. 2021 Oct;39(4):521-532.
42. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Jun;39(6):469-477.
43. Agnihotri R, Fox LP. Clinical Patterns and Morphology of COVID-19 Dermatology. *Dermatol Clin*. 2021 Oct;39(4):487-503.
44. Huynh T, Sanchez-Flores X, Yau J, et al. Cutaneous Manifestations of SARS-CoV-2 Infection. *Am J Clin Dermatol*. 2022 May;23(3):277-286.
45. Xue X, Mi Z, Wang Z, et al. High Expression of ACE2 on Keratinocytes Reveals Skin as a Potential Target for SARS-CoV-2. *J Invest Dermatol*. 2021 Jan;141(1):206-209.e1. doi: 10.1016/j.jid.2020.05.087. Epub 2020 May 23. PMID: 32454066; PMCID: PMC7245327.
46. Salmerón-Godoy L, López-Alba A, Arranz-Canales E. Síndrome de activación macrofágica por COVID-19 en el adulto. *Rev Esp Casos Clin Med Intern [Internet]*. 30 de abril de 2021 [citado el 23 de febrero de 2023];6(1):3-6. Disponible en: <https://www.reccmi.com/RECCMI/article/view/585>
47. Bassetti M, Massone C, Vena A, et al. Skin manifestations in patients with coronavirus disease 2019. *Curr Opin Infect Dis*. 2022 Apr 1;35(2):88-94. doi: 10.1097/QCO.0000000000000816. PMID: 35067520; PMCID: PMC8900882.
48. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, et al. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res*. 2020 Aug;69(8):745-756. doi: 10.1007/s00011-020-01370-w. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32488318; PMCID: PMC7266387.
49. Neale H, Hawryluk EB. COVID-19 Pediatric Dermatology. *Dermatol Clin*. 2021 Oct;39(4):505-519. doi: 10.1016/j.det.2021.05.012. Epub 2021 May 31. PMID: 34556241; PMCID: PMC8165089.
50. Dinulos JE, Dinulos JG. Cutaneous coronavirus disease 2019 in children: a clinical primer for diagnosis and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2021 Dec 1;33(6):691-703. doi: 10.1097/MOP.0000000000001076. PMID: 34670262; PMCID: PMC8577306.

51. Brancaccio G, Gussetti N, Sasset L, et al. Cutaneous manifestations in a series of 417 patients with SARS-CoV-2 infection: epidemiological and clinical correlates of chilblain like lesions. *Pathog Glob Health*. 2021 Oct-Dec;115(7-8):483-486. doi: 10.1080/20477724.2021.1901040. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33729097; PMCID: PMC8635552.
52. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Oct;21(5):627-639. doi: 10.1007/s40257-020-00558-4. PMID: 32865778; PMCID: PMC7456663.
53. Shah S, Akhade K, Ganguly S, et al. Cutaneous manifestations associated with COVID-19 in children: A systematic review. *J Family Med Prim Care*. 2021 Jan;10(1):93-101. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1389_20. Epub 2021 Jan 30. PMID: 34017709; PMCID: PMC8132763.
54. Brumfiel CM, DiLorenzo AM, Petronic-Rosic VM. Dermatologic manifestations of COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Dermatol*. 2021 Mar-Apr;39(2):329-333. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.10.021. Epub 2020 Nov 1. PMID: 34272031; PMCID: PMC7604155.
55. Farajzadeh S, Khalili M, Dehghani S, et al. Top 10 acral skin manifestations associated with COVID-19: A scoping review. *Dermatol Ther*. 2021 Nov;34(6):e15157. doi: 10.1111/dth.15157. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34628708; PMCID: PMC8646918.
56. Kaya G, Kaya A, Saurat JH. Clinical and Histopathological Features and Potential Pathological Mechanisms of Skin Lesions in COVID-19: Review of the Literature. *Dermatopathology (Basel)*. 2020 Jun 30;7(1):3-16. doi: 10.3390/dermatopathology7010002. PMID: 32608380; PMCID: PMC7583593.
57. Nuno-Gonzalez A, Martin-Carrillo P, Magaletsky K, et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. *Br J Dermatol*. 2021 Jan;184(1):184-185. doi: 10.1111/bjd.19564. Epub 2020 Nov 2. PMID: 32969503; PMCID: PMC7537506.
58. Drenovska K, Schmidt E, Vassileva S. Covid-19 pandemic and the skin. *Int J Dermatol*. 2020 Nov;59(11):1312-1319. doi: 10.1111/ijd.15189. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32954488; PMCID: PMC7537512.
59. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jul;83(1):308-309. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.032. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283245; PMCID: PMC7151476.

ANNEXOS

Tabla 1 Clasificación de lesiones cutáneas según mecanismo fisiopatológico, temporalidad, predominio en grupo de edad y relación con el pronóstico de la COVID-19.

EFEECTO CITOPÁTICO DIRECTO	TEMPORALIDAD		Adulto o niño
Morbiliforme (+ frecuente)	Variable según el autor		Adultos
Variceliforme (+ específica)	Temprano (3 días)		Adultos
Urticarial	Prodrómico o temprano		Adultos
INMUNOMEDIADO O INDIRECTO		TEMPORALIDAD	Adulto o niño
IFN-I	Perniosis (↑ especificidad)	Tardío	Niños
	Eritema multiforme	Concomitante	Niños y adultos jóvenes
SAM Vasculares 2º en frecuencia	Petequias	Variable	Adultos
	Acro-isquemia <ul style="list-style-type: none"> - Livedo reticularis 	Concomitante	Adultos
	<ul style="list-style-type: none"> - Livedo racemosa 	Concomitante/Tardío	Adultos
	MIS-C	Tardío	Niños
Mixto	Eritroniquia		Exclusivo adultos

EFEECTO CITOPÁTICO DIRECTO +/- INMUNOMEDIADO		TEMPORALIDAD	Adulto o niño
	Lesiones mucosa oral	Tardío (3-10 días)	Adultos > niños
	Lesiones cuero cabelludo	Tardío	-

*IFN-Interferón I; SAM: síndrome de activación macrofágica; MIS-C: Síndrome multisistémico inflamatorio en niños;