

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN PACIENTES CON COVID-19. ESTUDIO PROSPECTIVO

PATRICIA A. FERNÁNDEZ PARDAL<sup>1</sup>, VIVIANA LEIRO<sup>1</sup>, FERNANDO DANIEL SEBASTIANI<sup>1</sup>,  
ELIANE MEIROVICH<sup>1</sup>, YASMIN ALVARO<sup>1</sup>, CAMILA IGLESIAS LEAL<sup>1</sup>, MARÍA DEL VALLE RUEDA<sup>1</sup>,  
KAREN GINZBURG<sup>1</sup>, CAROLA VILLANUEVA BRUCE<sup>1</sup>, ESTEBAN MARONNA<sup>2</sup>, LILIA MAMMANA<sup>3</sup>,  
MARIA BELÉN BOUZAS<sup>4</sup>, LILIANA M. OLIVARES<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Dermatología, <sup>2</sup>División Anatomía Patológica, <sup>3</sup>Unidad Virología, División Análisis Clínicos,  
<sup>4</sup>División Análisis Clínicos, Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Desde marzo 2020 se describieron lesiones cutáneas asociadas a COVID-19. Los objetivos del estudio fueron caracterizar las lesiones cutáneas en estos pacientes, analizar su relación temporal, asociación con la gravedad de la enfermedad, los síntomas extracutáneos y parámetros de laboratorio. Es un estudio prospectivo, observacional, analítico y de corte transversal, en internados con diagnóstico de COVID-19. Se catalogaron las dermatosis en primarias y secundarias. Se incluyeron 45 pacientes, 44.4% con dermatosis primarias y 53.3% con lesiones secundarias. La edad media fue de 46 años (DS: 17), con predominio del sexo masculino (68.9%). Las lesiones primarias aparecieron luego de una mediana de 5 días (RIC: 3-10) del inicio de los síntomas de COVID-19 y las secundarias luego de 14.5 días (RIC: 7-20). Las dermatosis primarias fueron: exantema maculopapuloso (65%), urticariforme (20%, la mitad con lesiones vesiculosas), livedo reticular (10%) y púrpura (5%). Las dermatosis secundarias más frecuentes fueron reacciones adversas a fármacos (37.1%) y dermatosis infecciosas (25.9%). El exantema maculopapuloso se asoció a COVID-19 moderado y las lesiones por presión a COVID-19 grave ( $p < 0.05$ ). El hallazgo de neutrofilia fue mayor entre aquellos con dermatosis infecciosas secundarias ( $p < 0.05$ ). No se encontraron diferencias significativas al evaluar otros parámetros de laboratorio, ni síntomas extracutáneos. Este trabajo muestra las manifestaciones cutáneas en internados con COVID-19. El patrón más prevalente fue el exantema maculopapuloso que se asoció con la forma moderada de la enfermedad. La aparición de lesiones luego de las 2 semanas del inicio de los síntomas de COVID-19 se asoció a dermatosis secundarias.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, exantema, piel, livedo, acropustulosis

**Abstract** *Skin manifestations in patients with COVID-19. A prospective study.* As of March 2020, skin lesions associated with COVID-19 have been described. The objectives of the study were to characterize the skin lesions in these patients, analyze their temporal relationship, association with the severity of the disease, extracutaneous symptoms and laboratory parameters. A prospective, observational, analytical and cross-sectional study was conducted in hospitalized patients diagnosed with COVID-19. Dermatoses were classified as primary and secondary. Forty-five patients were included, 44.4% with primary dermatoses and 53.3% with secondary lesions. The mean age was 46 years (SD: 17), with a male predominance (68.9%). The primary lesions appeared after a median of 5 days (IQR: 3-10) from the onset of COVID-19 symptoms and the secondary ones after 14.5 days (IQR: 7-20). The primary dermatoses found were maculopapular rash (65%), urticarial (20%, half with vesicular lesions), livedo reticular (10%) and purpura (5%). The most frequent secondary dermatoses were adverse drug reactions (37.1%) and infectious dermatoses (25.9%). Maculopapular rash was associated with moderate COVID-19 and pressure injuries with severe COVID-19 ( $p < 0.05$ ). The finding of neutrophilia was higher among those with secondary infectious dermatoses ( $p < 0.05$ ). No significant differences were found when evaluating other laboratory parameters. This work shows the skin manifestations in patients hospitalized with COVID-19 in our environment. The most prevalent pattern was the maculopapular rash that was associated with the moderate form of the disease. The appearance of lesions 2 weeks after the onset of COVID-19 symptoms was associated with secondary dermatoses.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, rash, skin, livedo, acropustulosis

### PUNTOS CLAVE

- Se han descrito en pacientes con COVID-19 lesiones cutáneas asociadas en forma directa a la enfermedad y secundarias al tratamiento o a otras etiologías. Habría 6 patrones principales de lesiones cutáneas primarias: maculopapuloso, urticariforme, vesiculoso, livedo reticular/racemoso, purpúrico y símil perniosis. Estos patrones se relacionaron con diferentes períodos de la enfermedad, gravedad y pronóstico.
- En el estudio, realizado en pacientes internados con COVID-19, el 44.4% con lesiones cutáneas presentaban dermatosis primarias y en el 53.3% eran secundarias. Las lesiones primarias aparecían en forma más temprana que las dermatosis secundarias. El exantema maculopapuloso se asoció a COVID-19 moderado y las lesiones por presión a COVID-19 grave.

En diciembre del 2019, se describieron pacientes con neumonía de causa desconocida en Wuhan (China). El patógeno aislado fue llamado *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2* (SARS-CoV-2) y, la enfermedad resultante, *Coronavirus disease 2019* (COVID-19)<sup>1</sup>. A principios de marzo de 2020 se detectó el primer caso en Argentina y rápidamente se convirtió en un problema de salud pública.

Las primeras manifestaciones cutáneas se describieron en China en el 0.2% de los casos<sup>2</sup>, luego, en Italia, Recalcati las observó en el 20.4%<sup>3</sup> y Galvan Casas y col. señalaron su semiología heterogénea, en 375 pacientes<sup>4</sup>.

El compromiso de la piel por el virus se explicaría por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el único receptor conocido del SARS-CoV-2 para invadir las células y causar infección. Se ha encontrado la expresión del gen ACE2 en diferentes órganos, incluida la piel<sup>3,4</sup>.

Habría 6 patrones principales de lesiones cutáneas: maculopapuloso, urticariforme, vesiculoso, livedo reticular/racemoso, purpúrico y símil perniosis. Estos patrones se relacionaron con diferentes períodos de la enfermedad, gravedad y pronóstico<sup>5</sup>.

Es de destacar el notorio polimorfismo cutáneo, poco común, en otras infecciones virales. Esto se debería a una interacción particular del virus con el huésped, o que las dermatosis sean secundarias a otras virosis, reacciones cutáneas adversas a fármacos (RAF), etc. Se ha mencionado una mayor incidencia de infecciones herpéticas<sup>4,6</sup>.

Se ha propuesto, en función de las hipótesis fisiopatológicas planteadas, clasificar las lesiones cutáneas en 2 grupos: 1) aquellas desencadenadas por un efecto citopático viral directo sobre los queratinocitos con exantema morbiliforme, urticariforme o variceliforme y 2) por alteración de los linfocitos T y macrófagos como consecuencia de la hiperexpresión no controlada de citoquinas ("tormenta de citoquinas"). Este último grupo incluiría lesiones producidas por: a) activación macrófaga

con isquemia acral, gangrena, púrpura retiforme, livedo racemoso y síndrome inflamatorio multisistémico símil enfermedad de Kawasaki, de mal pronóstico y b) activación del interferón tipo 1 con lesiones símil perniosis, de pronóstico benigno y autorresolutivas<sup>5, 7</sup>.

Las características asistenciales de la institución donde se realizó este trabajo y el ser un centro de referencia, condicionaron la participación activa de los dermatólogos para la atención del paciente con COVID-19 en unidades febriles de urgencia, en salas de internación y en interconsultas. Esto motivó el presente trabajo de investigación, cuyos objetivos fueron: caracterizar las lesiones cutáneas en pacientes con COVID-19, analizar su relación temporal e investigar su asociación con la gravedad de la enfermedad, los síntomas extracutáneos y parámetros de laboratorio.

### Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, analítico y de corte transversal en un hospital de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron individuos de ambos sexos, de cualquier grupo etario, con lesiones cutáneas y diagnóstico confirmado de COVID-19 por detección de SARS-CoV-2 con técnica de qRT-PCR en muestras de hisopado nasofaríngeo. Se consideraron pacientes con lesiones en piel o mucosas que hubieran aparecido desde 14 días previos a 60 días posteriores al inicio de los síntomas de COVID-19 (o del diagnóstico de COVID-19), que requirieron internación en el hospital, los cuales hubieran sido atendidos en la internación por dermatólogos o se haya realizado interconsulta al Servicio de Dermatología y que la misma hubiera sido efectuada en forma presencial. El período de estudio abarcó entre el 1 de mayo y el 30 de noviembre de 2020, en el curso de la primera ola de la pandemia en Argentina. Las variables estudiadas figuran en la Tabla 1.

La caracterización clínica de los hallazgos cutáneos fue conducida en forma presencial por dermatólogos de planta o dermatólogos en formación supervisados por los primeros. El aspecto de las lesiones fue evaluado, a su vez, en forma independiente por 3 dermatólogos de planta.

La gravedad de COVID-19 fue clasificado en asintomático, leve (síntomas en ausencia de disnea y neumonía), moderado (disnea y/o neumonía) y grave (necesidad de asistencia respiratoria mecánica, sepsis, signos de falla multiorgánica o tromboembolismo). Los parámetros de laboratorio evaluados fueron realizados dentro de la semana de la evaluación.

Se consideraron dermatosis primarias aquellas que podían ser atribuidas en forma directa al efecto viral del SARS-CoV-2 y secundarias aquellas derivadas del tratamiento, de la internación o de otra etiología. En los pacientes con lesiones cutáneas asignadas como primarias se descartaron otros diagnósticos diferenciales a través de la evaluación clínica, la anamnesis, el laboratorio de rutina y/o el examen de anatomía patológica de piel. En individuos con exantema maculopapuloso y urticariforme se realizaron además serologías para HIV, Epstein Barr, Citomegalovirus, Parvovirus B 19 y sífilis; en los que presentaban exantema vesiculoso serología para virus de Varicela Zóster y, colagenograma, en aquellos con livedo reticular y púrpura. Y a su vez, se solicitaron otros exámenes complementarios según el requerimiento individual de cada paciente. En aquellos con lesiones primarias y secundarias

TABLA 1.– Características demográficas y clínicas de los 45 pacientes con lesiones cutáneas asociadas a COVID-19

Parámetro	Valor
Edad años (DS)	46 (17)
Hombres, n (%)	31 (68.9)
Detección de SARS-Co-V2 en HNF n (%)	45 (100)
Comorbilidades n (%)	30 (66.7)
Hipertensión arterial	11 (24.4)
Enfermedades respiratorias	10 (22.2)
Obesidad	9 (20)
Diabetes	8 (17.8)
HIV	4 (8.9)
Otras	10 (22.2)
<b>Manifestaciones extracutáneas n (%)</b>	
Fiebre	34 (75.6)
Neumonía	34 (75.6)
Anosmia/Ageusia	8 (17.8)
Síntomas gastrointestinales	7 (15.6)
Síntomas gripales	8 (17.8)
Trombosis	1 (2.2)
Tipo de internación n (%)	
Sala general	34 (75.6)
UCI	11 (24.4)
<b>Gravedad de COVID n (%)</b>	
Asintomático	2 (4.4)
Leve	7 (15.6)
Moderado	20 (44.4)
Grave	16 (35.6)
Latencia entre el inicio de los síntomas sistémicos y cutáneos, días, mediana (RIC)	8 (5-17)
Duración de las lesiones cutáneas, días, mediana (RIC)	7 (4.8-7)
<b>Fenotipos cutáneos n (%)</b>	
<b>Primarios</b>	20 (44.5)
Exantema maculopapuloso	13 (65)
Exantema urticariano*	4 (20)
Exantema vesiculoso*	2
Livedo reticular / racemoso	2 (10)
Púrpura acral	1 (5)
<b>Secundarios</b>	24 (53.3)
RAF	10 (37.1)
Infecciones	7 (25.9)
Lesiones por presión	5 (18.5)
Eccema de contacto	3 (11.1)
Otras	2 (7.4)
No se pudo encasillar en primario o secundario	1 (2.2)
<b>Síntomas cutáneos n (%)</b>	
Prurito	17 (37.8)
<b>Sobrevida n (%)</b>	42 (93.3)

RIC: rango intercuartílico; UCI: unidad de cuidados intensivos; RAF: reacción cutánea adversa a fármacos; HNF: hisopado nasofaríngeo \*2 de los pacientes con exantema urticariano presentaban además exantema vesiculoso; &leucocitosis (recuento de glóbulos blancos mayor a 10 000 u/L), linfopenia (recuento de linfocitos menor a 1000 u/L), neutrofilia (recuento de neutrófilos mayor a 7500 u/L), plaquetopenia (recuento de plaquetas menor a 150 000 u/L), ferritina elevada (mayor a 400 ng/ml), fibrinógeno elevado (mayor a 400 ng/ml), dímero D elevado (mayor a 500 ng/ml)

en forma concomitante se incluyeron para el análisis solo las lesiones primarias, para evitar la duplicación de pacientes.

Las variables cuantitativas se informan como media y desvío estándar (DS), o mediana y rango intercuartílico (RIC) de acuerdo a su distribución (test de Shapiro-Wilk). Las variables categóricas se describen como frecuencias absolutas y relativas. Para realizar la comparación entre las variables cuantitativas se utilizó t-test o test de Mann-Whitney-Wilcoxon de acuerdo a su distribución. Para efectuar la comparación de las variables categóricas se utilizó test de Chi cuadrado o test de Fisher cuando no se cumplieron los supuestos del primero. Se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizó con el software RStudio versión 1.2.5033.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del hospital. Los individuos incluidos dieron su consentimiento informado por escrito.

## Resultados

Un total de 45 pacientes fueron incluidos. En 16 (35.6%), las lesiones fueron evidenciadas por dermatólogos durante la evaluación del paciente con COVID-19 y en 29 (64.4%) por médicos de otras especialidades y se realizó interconsulta al Servicio de Dermatología, concretada a la misma, en el día de la solicitud o al día siguiente.

Las características clínicas y demográficas de los individuos están resumidas en la Tabla 1. La atención por COVID-19 se circunscribió, en el hospital, a pacientes adultos y, en forma excepcional, a niños. La edad media fue de 46 años (DS: 17) con predominio del sexo masculino ( $n = 31$ , 68.9%). Entre los pacientes incluidos, 30 (66.7%) presentaron al menos una comorbilidad. No hubo diferencias significativas en edad ni proporción de pacientes con comorbilidades, entre aquellos con dermatosis primarias y secundarias ni entre los que presentaron diferentes tipos de lesiones cutáneas.

Se observaron 20 pacientes con dermatosis atribuidas en forma primaria a COVID-19 y 24 en forma secundaria a la enfermedad (Tabla 2). En un caso no se pudo establecer si la lesión era primaria o secundaria. No se registraron lesiones mucosas en los pacientes evaluados. De los 45 individuos, 5 presentaron 2 lesiones cutáneas en forma simultánea al momento de la evaluación: 3 pacientes con 2 tipos de lesiones secundarias y 2 con una lesión primaria y una secundaria. En estos últimos, se consideró para el análisis solo la dermatosis primaria.

La latencia de las lesiones en piel presentó, a nivel global, una mediana de 8 (RIC: 5-17) días, mayor en aquellos con lesiones secundarias (14.5 RIC 7-20 vs. 5 RIC 3-10, Mann-Whitney-Wilcoxon test  $W = 131$ ,  $p$ -valor = 0.01037). Dos individuos asintomáticos desarrollaron lesiones cutáneas (1 con dermatosis secundaria y el otro con la dermatosis que no pudo ser catalogada en primaria o secundaria). Entre aquellos que presentaron COVID-19 con síntomas, en 3 las lesiones cutáneas aparecieron antes de los síntomas de COVID-19 (todos con derma-

TABLA 2.— Características de cada patrón cutáneo encontrado en los 45 pacientes con COVID-19

Parámetro	Dermatosis primarias				
	Exantema maculopapuloso	Exantema urticariforme	Exantema vesiculoso*	Livedo reticular	Púrpura
n	13	4	2	2	
Edad, media (DS)	48.8 (11.3)	23.5 (13.8)	18.5 (19.5)	66 (11)	42 (-)
Comorbilidades n (%)	7 (53.9)	2 (50)	2 (50)	2 (100)	1 (100)
Gravedad de COVID-19 n (%)					
Asintomático	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leve	3 (23.1)	1 (25)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
Moderado	9 (69.2)	3 (75)	1 (50)	2 (100)	0 (0)
Grave	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Latencia entre el inicio de los síntomas sistémicos y cutáneos, días, mediana (RIC)	5 (3-9)	7 (4-10.3)	7 (-)	4 (-)	23 (-)
Supervivencia n (%)	12 (92.3)	4 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (100)

  

Parámetro	Dermatosis secundarias					Dermatosis sin encasillar en primarias/secundarias
	RAF	Infecciones	Lesiones por presión	Eccema de contacto	Otros	Pústulas acrales
n	10	7	5	3	2	1 (2.2)
Edad, media (DS)	48.3 (12.4)	48.4 (6.6)	52.8 (16.5)	30.3 (19.5)	55.5 (8.5)	0.92 (-)
Comorbilidades n (%)	7 (70)	5 (71.4)	3 (60)	2 (66.7)	2 (100)	0 (0)
Gravedad de COVID-19 n (%)						
Asintomático	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	1 (100)
Leve	2 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Moderado	3 (30)	4 (57.1)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)
Grave	5 (50)	3 (42.9)	5 (100)	1 (33.3)	1 (50)	0 (0)
Latencia entre el inicio de los síntomas sistémicos y cutáneos, días, mediana (RIC)	15 (7.3-21.5)	17 (11-19)	12 (8-17)	7 (1-12)	18 (-)	9 (-)
Sobrevivencia n (%)	10 (100)	7 (100)	4 (80)	3 (100)	1 (50)	1 (100)

DS: desvío estándar; RIC: rango intercuartílico; RAF: reacción cutánea adversa a fármacos

\*Los 2 pacientes con exantema vesiculoso presentaban también exantema urticariforme

tos secundarias), en uno fueron sincrónicas (exantema maculopapuloso primario) y en el resto se desarrollaron en forma posterior.

No se observó diferencia en la duración de la dermatosis entre pacientes con lesiones primarias y secundarias (mediana de 6.5 días RIC: 3.3-7 vs. 7 días RIC: 6-7 respectivamente, Kruskal-Wallis test = 3.686, df = 1, p-valor = 0.05487).

Referían prurito 17 individuos, sin diferencias significativas entre aquellos con dermatosis primarias y se-

cundarias (45% vs. 33%, test de Fisher p-valor=05385). Un paciente con dermatosis primaria (púrpura) y otro con dermatosis secundaria (herpes zóster) presentaron dolor.

El exantema maculopapuloso se encontró en 14 pacientes, en 13 se lo asoció en forma directa al COVID-19. En 12 de estos 13 individuos se evidenció un exantema confluyente morbiliforme que comprometía tronco y extremidades a predominio de región proximal (figura 1A), con compromiso de polo cefálico en uno de ellos. En un paciente el exantema inició en forma unilateral en miem-

Fig. 1.— A: exantema maculopapuloso primario. Exantema morbiliforme tenue, rosado claro, en tronco. B: exantema urticariforme primario. C y D: exantema urticariforme y vesiculoso primario



bro superior derecho y región lateral derecha de tórax símil exantema laterotorácico unilateral y posteriormente se extendió hacia el lado contralateral (este caso ya ha sido publicado)<sup>8</sup>. En 10 individuos el exantema era muy tenue, rosado pálido y en los 3 restantes de tonalidad más eritematosa. Otras características se detallan en la Tabla 2. Se realizó biopsia de piel en 10 de los 13 pacientes. Se observó como característica común infiltrados superficiales leves de disposición perivascular, constituidos por linfocitos pequeños. Además, en 3 de ellas, se

agregó un leve infiltrado perianexial. Los cambios a nivel de epidermis fueron mínimos, en 2 biopsias se detectó paraqueratosis focal y, en una de ellas, un pequeño foco de espongirosis.

El exantema urticariforme se encontró en 10 pacientes, en 4 se lo asoció en forma directa al COVID-19 (figura 1B). Dos de estos presentaron además vesículas (figura 1 C y D) que fueron interpretadas como primarias y aparecieron en forma simultánea a las ronchas, eran escasas, con monomorfismo lesional, se localizaban en tronco y raíz

de extremidades, de 6 mm en un paciente y menor en el otro, de contenido claro y asentaban sobre piel sana y lesiones urticarianas. Otras características se detallan en la Tabla 2. Se realizó biopsia de piel en 2 de 4 pacientes. En uno se evidenció leve infiltrado linfocitario perivascular superficial de linfocitos, semejante al descrito en las biopsias de exantema maculopapuloso, y en el otro, que presentaba además vesículas, un intenso edema en la dermis superficial (pseudovesícula), con infiltrados constituidos por linfocitos de disposición perivascular superficial e intersticial, correspondiente a un patrón urticariforme y, en epidermis, espongirosis.

En 2 individuos se constató livedo reticular (figura 2 A y B) que se asoció en forma primaria a COVID-19. El livedo persistía más allá de los episodios de fiebre, comprometía tronco y región proximal de extremidades, era asintomático, no se asociaba al frío ni a otras lesiones cutáneas. La biopsia de piel de ambos mostró en dermis infiltrado linfocitario perivascular superficial sin alteraciones vasculares ni presencia de trombos. Otras características se detallan en la Tabla 2.

En un paciente se observaron lesiones eritematopurpúricas en antebrazo izquierdo (figura 2 C). El cuadro se asociaba a trombosis de la vena humeral y axilar homolateral. La biopsia de piel evidenció dermatitis linfocitaria perivascular, sin cambios vasculopáticos. Otras características se detallan en la Tabla 2.

Las RAF fueron las dermatosis secundarias más frecuentes, todas leves y el patrón principal fue exantema urticariforme en la mitad de los casos (n = 5), seguido por foliculitis esteroidea (N4) y exantema maculopapuloso (n = 1). Las dermatosis infecciosas secundarias fueron: herpes simple/zoster (n = 3), micosis superficial (n = 3) y erisipela purpúrica (n = 1). Un paciente presentó además de la dermatosis primaria una micosis superficial, pero esta no fue incluida en el análisis para evitar duplicación de datos. Las lesiones por presión fueron escaras (n = 3, 2 de ellos con púrpura rodeando la misma) y ampollas (n = 2). Otras características se detallan en la Tabla 2. Un individuo presentó eritema nodoso, el cual fue interpretado como probablemente secundario a tuberculosis por conviviente con la enfermedad. En un solo paciente

Fig. 2.– A y B: livedo reticular transitorio. C: lesiones eritemato purpúricas en antebrazo



la dermatosis no se pudo encasillar ni en primaria ni en secundaria: era un niño de 11 meses, asintomático, internado con la familia, al noveno día, luego del diagnóstico de COVID-19, desarrolló pústulas en palmas y plantas que resolvieron en 7 días con hidrocortisona y mupirocina tópica; ni el paciente ni los familiares presentaban signos de escabiosis. No se realizó biopsia de piel por el carácter benigno de la dermatosis y la edad del paciente.

En cuanto a los exantemas urticariformes y maculopapulosos primarios y secundarios no se observaron diferencias en el patrón clínico ni en la presencia de prurito.

El 91.1% de los individuos tuvieron fiebre y/o neumonía. Al evaluar los síntomas extracutáneos no se evidenciaron diferencias significativas entre los pacientes con dermatosis primarias y secundarias ni entre los diferentes patrones cutáneos ( $p$ -valor  $> 0.05$ ).

Un paciente presentó complicación tromboembólica y 3 (6.7%) evolucionaron al óbito por COVID-19 o complicaciones asociadas (los 3 con COVID-19 grave, uno de ellos con exantema maculopapuloso y candidiasis en áreas de decúbito; otro con lesiones por presión y el tercero con exantema urticariforme secundario).

Se observó asociación entre pacientes con exantema maculopapuloso primario (al compararlos con aquellos que no lo tuvieron) y las formas moderadas de la enfermedad: 9 de 13 (69.2%) vs. 11 de 32 (34.4%), test de Fisher  $p$ -valor=0.02921; como así también en aquellos que tuvieron lesiones por presión (al compararlos con aquellos que no las tuvieron) con las formas graves de la enfermedad: 5 de 5 (100%) vs. 11 de 40 (27.5%), test de Fisher  $p$ -valor=0.02326. En el resto de las lesiones evaluadas no se encontraron diferencias significativas en relación con la gravedad de la enfermedad ( $p$ -valor  $> 0.05$ ).

Se evidenció leucocitosis en 11 de 45 pacientes (25%), linfocitopenia en 15 (34.1%), neutrofilia en 9 (20.5%), plaquetopenia en 5 (11.4%), ferritina elevada en 22 (68.8%), fibrinógeno elevado en 9 (64.3%) y dímero D elevado en 27 (71.1%). El hallazgo de leucocitosis y neutrofilia fue mayor entre aquellos que no tuvieron exantema maculopapuloso en comparación con los que sí lo tuvieron, 11 de 31 (35.5%) vs. 0 de 13 (0%), test de Fisher  $p$ -valor=0.01888 y 9 de 31 (29%) vs. 0 de 13 (0%), test de Fisher  $p$ -valor=0.0405 respectivamente. La proporción de pacientes con neutrofilia fue mayor entre aquellos que tuvieron una dermatosis infecciosa secundaria en comparación con los que no la tuvieron, 4 de 7 (57.1%) vs. 5 de 37 (13.5%), test de Fisher  $p$ -valor=0.02355. No hubo diferencias significativas en los parámetros de laboratorio en el resto de las lesiones evaluadas ( $p$ -valor $>0.05$ ).

## Discusión

En este estudio se destaca que el 44.4% de los pacientes con lesiones cutáneas y COVID-19 presentaban dermato-

sis primarias y el 53.3% eran secundarias a la internación, al tratamiento o a otra etiología. Se observó que las lesiones primarias aparecían en forma más temprana que las dermatosis secundarias. El exantema maculopapuloso se asoció a COVID-19 moderado y las lesiones por presión a COVID-19 grave.

La edad media de los pacientes (46 años) fue similar a lo descrito en otros estudios<sup>9-12</sup>. Se observó predominio en hombres (68.9%), algunos trabajos señalan mayoría de mujeres<sup>4,10-12</sup>. El 66.7% presentaba al menos una comorbilidad, Marzano y col. lo observaron en el 43% de los pacientes<sup>9</sup>, en otros estudios no se describe este dato<sup>3, 4, 11, 12</sup>.

La latencia en la aparición de lesiones cutáneas a nivel global fue de 8 días (5 días en dermatosis primarias y 14.5 días en las secundarias), en el trabajo de Marzano y col. fue de 14 días<sup>9</sup>. La aparición de lesiones cutáneas luego de las 2 semanas de los síntomas de COVID-19 orientaría, en pacientes internados, a una causa secundaria de la dermatosis.

Los individuos con lesiones primarias asociadas a COVID-19 se presentaron con 5 de los 6 patrones descritos. El exantema maculopapuloso fue el patrón más frecuente al igual que en otros trabajos<sup>4,9</sup>. Es de destacar que un paciente inició con un exantema unilateral similar al exantema laterotorácico unilateral. Esta modalidad de exantema ha sido vinculada a diferentes virus y también relacionado a COVID-19<sup>13</sup>. Algunos autores<sup>4</sup> asociaron el exantema maculopapuloso con una mayor gravedad de COVID-19 mientras que otros<sup>9</sup> no lo evidenciaron. En este trabajo se ha observado relación entre el exantema maculopapuloso y COVID-19 moderado. El exantema urticariforme fue el segundo en frecuencia en el estudio. En nuestra casuística no se encontraron diferencias clínicas entre los pacientes con exantema maculopapuloso y urticariforme primarios y secundarios, por lo cual es fundamental descartar diagnósticos diferenciales, principalmente RAF<sup>14</sup>.

Los 2 pacientes con lesiones vesiculosas presentaron un patrón monomorfo localizado y asociado a exantema urticariforme. No hemos observado lesiones vesiculosas de aspecto polimorfo similar varicela, descrito en la bibliografía<sup>15</sup>.

Los 2 pacientes con livedo reticular se asociaron a COVID-19 moderado y presentaron buena evolución. En la bibliografía el livedo racemoso se ha asociado a una mayor gravedad de la enfermedad<sup>4, 9, 11, 16</sup>.

En nuestra casuística hubo un paciente adulto con COVID-19 grave con púrpura en miembro superior izquierdo como expresión primaria de COVID-19 y 3 con dermatosis secundarias purpúricas (2 en sitios sitios de presión y 1 asociado a erisipela). El patrón purpúrico es poco frecuente<sup>4, 9, 10, 17, 18</sup> y se lo ha relacionado con una mayor gravedad de la infección<sup>19, 20</sup>. Es importante en estos individuos considerar además otros diagnósticos

diferenciales como RAF, enfermedades del colágeno e infecciones<sup>21-23</sup>.

No observamos pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19, simil enfermedad de Kawasaki ni con lesiones simil perniosis, esto podría deberse a: el grupo etario (principalmente adultos), al predominio de las formas moderadas y graves de COVID-19 y/o en el caso de las lesiones simil perniosis a que no exista asociación con la infección<sup>4, 11, 24</sup>.

Se observaron dermatosis infecciosas en el 25.9% de aquellos con dermatosis secundarias, ninguna grave: 3 infecciones herpéticas, 3 micosis superficiales y 1 erisipela. Es conocido que las virosis pueden favorecer el desarrollo de otras infecciones<sup>30</sup>. En el caso de COVID-19 se agrega como factor favorecedor el tratamiento con corticoides para los casos moderados o graves<sup>4, 15</sup>. Se observó que los pacientes con lesiones por presión presentaban mayor gravedad de COVID-19, lo cual es algo esperable.

Con respecto al caso infantil con pústulas acrales, hasta la fecha, no han sido relacionadas a infección por SARS-COV-2. Sí se ha descrito descamación palmo-plantar en pacientes con COVID-19<sup>4</sup>.

Las biopsias de las dermatosis primarias estudiadas en nuestro trabajo mostraron cambios inespecíficos semejantes a los que se ven en otros exantemas virales y en urticaria. No se observó efecto de acción viral en forma de células gigantes multinucleadas<sup>9</sup> ni tampoco se identificaron fenómenos trombóticos en los vasos dérmicos ni vasculitis<sup>26, 27</sup>. Si bien los hallazgos histopatológicos no mostraron características específicas, las biopsias resultaron de utilidad para descartar causas secundarias de exantemas.

El 80% de los pacientes tenían COVID-19 moderado a grave y esto se debe a que todos estaban internados. Los síntomas sistémicos asociados más frecuentes fueron fiebre (75%) y neumonía (75%) similar a lo evidenciado por Marzano y col<sup>9</sup> y no se asoció a un patrón cutáneo determinado.

El 6.7% de los pacientes evolucionó al óbito, este porcentaje varía en los trabajos de investigación<sup>4,9,10</sup>, lo cual podría deberse a diferencias en los pacientes incluidos y a las características de cada centro.

En nuestro estudio, se relacionó las lesiones cutáneas con la alteración de parámetros de laboratorio y se observó que la neutrofilia se asociaba con dermatosis infecciosas secundarias. No hemos encontrado otros trabajos que evalúen esta relación. No consideramos que los parámetros de laboratorio ayuden en abordaje de las lesiones cutáneas.

El posible sesgo de nuestro trabajo es que solo se incluyeron pacientes internados y hubo predominio de adultos, esto podría haber influido en los patrones encontrados. A su vez, si bien existió un canal fluido de comunicación entre los médicos no dermatólogos a cargo de los pacientes y los dermatólogos para concretar las

interconsultas, podría haber un subregistro de pacientes a partir de interconsultas no solicitadas.

Las fortalezas de este estudio son: 1) todos los pacientes tenían diagnóstico confirmado de COVID-19, 2) en aquellos con lesiones primarias se descartaron otras causas, 3) se incluyeron en el trabajo los pacientes con lesiones secundarias, las cuales pueden constituir un diagnóstico diferencial en la evaluación, 4) se relacionó las lesiones cutáneas con la gravedad del COVID-19, los síntomas extracutáneos y los parámetros de laboratorio.

En conclusión, este trabajo ha permitido conocer las manifestaciones cutáneas de pacientes con COVID-19 internados en nuestro medio y ha evidenciado la repercusión dermatológica, de utilidad para el diagnóstico y el enfoque terapéutico. No se han encontrado trabajos de estas características realizados en nuestro país.

Este estudio también ha posibilitado una participación activa de los dermatólogos durante la pandemia y ha fortalecido la interacción con profesionales de otros servicios.

**Agradecimientos:** A todos los profesionales del hospital que colaboraron con la solicitud de interconsultas.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. A.L. Phelan, R. Katz, L.O. Gostin. The novel coronavirus originating in Wuhan China: Challenges for global health governance. *JAMA* 2020; 323:709-10.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
3. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: A first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e212-3.
4. Galván Casas C, Català A, Carretero 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; 183: 71-7.
5. González González F, Cortés Correa C, Peñaranda Contreras E. Cutaneous Manifestations in Patients with COVID-19: Clinical Characteristics and Possible Pathophysiological Mechanisms. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021; 112: 314-23.
6. Almutairi N, Schwartz RA. COVID-19 with dermatologic manifestations and implications: An unfolding conundrum. *Dermatol Ther* 2020; 33: e13544.
7. Emeksiz S, Çelikel Acar B, Kibar AE, et al. MIS-C Study Group. Algorithm for the Diagnosis and Management of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease (COVID-19). *Int J Clin Pract* 2021; e14471.
8. Fernandez Pardal PA, Leiro V, Alvaro YN, et al. Exantema asociado a COVID-19. *Actualizaciones en Sida e Infectología* 2020; 104: 141-6.
9. Marzano AV, Genovese G, Moltrasio C, et al. Skin COVID-19 Network of the Italian Society of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84: 1356-63.
10. Ocampo-Candiani J, Ramos-Cavazos CJ, Arellano-Men-



- doza MI, et al. International registry of dermatological manifestations secondary to COVID-19 infection in 347 Hispanic patients from 25 countries. *Int J Dermatol* 2021; 60: 956-63.
11. 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; 83: 1118-29.
  12. 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; 184:184-5.
  13. Glick LR, Fogel AL, Ramachandran S, Barakat LA. Unilateral laterothoracic exanthem in association with coronavirus disease 2019. *JAAD Case Rep* 2020; 6: 900-1.
  14. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, van Blaricum de Graaff Mello C, Caputo GC, Vieira IC. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res* 2020; 69: 745-56.
  15. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. *Clin Exp Dermatol* 2020; 45: 872-5.
  16. Mawhirt SL, Frankel D, Diaz AM. Cutaneous manifestations in adult patients with COVID-19 and dermatologic conditions related to the COVID-19 pandemic in Health Care Workers. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020; 20: 75.
  17. de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, et al. Chilblains a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nation wide study from France. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 667-70.
  18. Diotallevi F, Campanati A, Bianchelli T, et al. Skin involvement in SARS-CoV-2 infection: case series. *J Med Virol* 2020; 92: 2332-4.
  19. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 674-5.
  20. Rubio-Muniz CA, Puerta-Peña M, Falkenhain-López D, et al. The broad spectrum of dermatological manifestations in COVID-19: clinical and histopathological features learned from a series of 34 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e574-6.
  21. Gallacher SD, Seaton A. Meningococcal meningitis and COVID-19 co-infection. *BMJ Case Rep* 2020; 13: e237366.
  22. Song G, Liang G, Liu W. Fungal co-infections associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia* 2020; 185: 599-606.
  23. Lier AJ, Tuan JJ, Davis MW, et al. Case Report: Disseminated strongyloidiasis in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103: 1590-2.
  24. Kanitakis J, Lesort C, Danset M, Jullien D. Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic ("COVID toes"): Histologic, immunofluorescence, and immunohistochemical study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 870-5.
  25. Shors AR. Herpes zoster and severe acute herpetic neuralgia as a complication of COVID-19 infection. *JAAD Case Reports* 2020; 6: 656-7.
  26. Llamas-Velasco M, Muñoz-Hernández P, Lázaro-González J, et al. Thrombotic occlusive vasculopathy in a skin biopsy from a livedoid lesion of a patient with COVID-19. *Br J Dermatol* 2020; 183: 591-3.
  27. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e346-7.