

Manifestaciones cutáneas emergentes en pacientes con COVID-19

Néstor Sánchez Colón, MD, FAAD |
Ángel Díaz Martínez, MD |

Coronavirus y su presentación clínica

A través de sus espículas que le dan la apariencia característica de corona, el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo y severo (SARS-CoV-2) se acopla al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2R) en las células epiteliales del tracto respiratorio.¹ Es así como el novel virus ocasiona los estragos ya conocidos de la infección del COVID-19. Este receptor ACE-2R también se encuentra en células del corazón, vasos sanguíneos, riñones, intestinos, epitelio olfatorio y sistema nervioso central.¹⁻⁴ Esto explica en parte la presentación clínica y los síntomas constitucionales, respiratorios, olfatorios y hasta gastrointestinales de este virus potencialmente mortal: fiebre, anorexia, anosmia, ageusia, tos, dolor de garganta, congestión nasal, pulmonía bilateral, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos.⁵ No obstante, poco se mencionan las afecciones cutáneas del SARS-CoV-2.⁶ Las infecciones virales como el dengue, el chikungunya, los coronavirus en general y otras pueden afectar la piel.^{7,8} El SARS-CoV-2 no es la excepción.⁶

Lesiones dermatológicas en Covid-19

A medida que el personal sanitario regular no se da abasto en los países más devastados por la pandemia, los médicos de diferentes especialidades se suman para atender a los pacientes en los hospitales. Así, los dermatólogos se percataron de que algunos pacientes de COVID-19 mostraron lesiones en la piel.⁶

El Dr. Sebastiano Recalcati, dermatólogo de Lecco, **Italia**, estudió a 148 pacientes con COVID-19. Para evitar la variable de confusión de reacción eruptiva a fármacos, excluyó a 60 pacientes que habían iniciado tratamiento con fármacos desde 15 días antes. De los restantes 88 infectados, unos 18 pacientes (20.5%) desarrollaron lesiones en la piel. A ninguno se le hizo una biopsia de la erupción. De ellos:

- 10 presentaron erupción cutánea al comienzo de los síntomas asociados a COVID-19;
- 8 desarrollaron lesiones en la piel luego de estar hospitalizados;

- 14 presentaron una erupción eritematosa;
- 3 mostraron urticaria generalizada; y
- 1 desarrolló vesículas parecidas a la varicela.

Las lesiones cutáneas afectaban principalmente el torso y, por lo general, ocasionaban un leve o ningún prurito. Afortunadamente, estas tuvieron una severidad que no se correlacionó con la de COVID-19.⁶

En **Tailandia** es interesante la relación con el dengue (donde es una enfermedad endémica como en Puerto Rico).^{9,10} Allí, un grupo de dermatólogos reportó un caso que inicialmente mostró una erupción en la piel, petequias y trombocitopenia. Por la alta incidencia de dengue y dado el cuadro clínico clásico, los médicos diagnosticaron dengue en la primera evaluación, sin haber evaluado los títulos de dengue en sangre ni alguna biopsia de las lesiones (no se detalló si el paciente recibía algún medicamento). Después el paciente desarrolló dificultades respiratorias, por lo que se hizo una prueba que confirmó el diagnóstico de COVID-19. Por ello, se advierte que el COVID-19 puede confundirse a veces con dengue u otras enfermedades comunes y se exhorta a no solo pensar en la posibilidad de dengue, sino también en COVID-19 cuando se evalúe a un paciente con estas manifestaciones clínicas.⁹ Esto, por supuesto, no quiere decir que todo paciente que presente petequias y trombocitopenia tenga COVID-19.¹¹

En Madrid, **España**, el grupo de dermatólogos encabezado por el Dr. Jiménez-Cauhe, describió manifestaciones cutáneas en pacientes de COVID-19. Una paciente de 84 años desarrolló a los 11 días de haber presentado los síntomas clásicos del COVID-19 una erupción prurítica caracterizada por unas máculas milimétricas y coalescentes eritemato-purpúricas en el área periaxilar del torso y de las extremidades superiores. Esta paciente recibió hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir 3 días antes de la erupción cutánea. No se hizo biopsia de estas lesiones.¹² Tampoco está claro si fue una erupción alérgica a alguno de estos medicamentos o si se trató de una manifestación cutánea relacionada

con el SARS-CoV-2. Al día de hoy no hay casos reportados de COVID-19 tratados con estos fármacos que hayan desarrollado una erupción alérgica.¹²

Fuera del contexto del COVID-19, la posibilidad de que los **antimaláricos** como la hidroxiclороquina y la cloroquina ocasionen erupciones cutáneas en pacientes de lupus eritematoso y dermatomiositis fluctúa entre un 4% a un 31%.¹³⁻¹⁵ Cuando ocurren, estas se presentan entre los días 5 y 21 de haber iniciado el tratamiento y, por lo general, son liquenoides, urticariales, exantematosas o morbiliformes. Rara vez da eritroderma o, incluso, síndrome de Steven Johnson.^{13,15}

La terapia con **lopinavir/ritonavir** puede ocasionar erupciones cutáneas en el 2% de los pacientes con VIH.¹⁶ Estas lesiones pueden ocurrir de 7 a 10 días de iniciar el tratamiento e incluyen una erupción máculo-papular prurítica.¹⁷ En el caso de un paciente en el que se utilizó el lopinavir/ritonavir como profilaxis luego de exposición al VIH, este fármaco ocasionó una pustulosis exantematosa generalizada aguda a las 24 horas de haber iniciado el tratamiento.¹⁸

Las infecciones virales y los medicamentos usados suelen provocar erupciones maculopapulares. De hecho, los virus pueden ocasionar exantemas que clínica e histopatológicamente parecen erupciones por fármacos. Iniciar un medicamento en un paciente con una infección viral antes de desarrollar un exantema añade confusión, ya que la erupción podría ser provocada por el virus o el fármaco.

Reexponer el paciente a la sustancia sospechosa es el **estándar de oro para diagnosticar** una erupción por medicamento. Muchas veces los pacientes no aceptan reexponerse al fármaco o se encuentran críticamente enfermos, lo que imposibilita o dificulta reexponerlos para diagnosticarles categóricamente una erupción por el medicamento. En fin, la erupción cutánea de la citada paciente madrileña con COVID-19 bien pudo deberse al SARS-CoV-2 o, tal vez, fue una erupción medicamentosa.¹⁹

En los **Estados Unidos**, el Dr. Manalo y sus colegas han descrito a 2 pacientes de COVID-19 que curiosamente han manifestado *livedo reticularis* (LR) de forma transitoria en una de sus extremidades inferiores

varios días después del inicio de los síntomas clásicos de congestión nasal, tos y fiebre.

Algunos detalles de estos dos casos son:

- Uno fue un hombre de 67 años, caucásico y sin historial médico conocido, mostró LR en la parte anterior de su muslo derecho por unas 19 horas en asociación a una hematuria gruesa. Resulta interesante que la hematuria resolvió poco después de desvanecerse la manifestación cutánea en menos de 24 horas; y
- El otro caso fue el de una mujer caucásica de 47 años con historial de enfermedad celíaca, tiroiditis de Hashimoto, trombosis de la vena porta en 2017 asociada a un viaje prolongado en avión y al uso de píldoras anticonceptivas, ya que sus pruebas de laboratorio de estado de hipercoagulabilidad fueron negativas. A los 10 días de ser diagnosticada con COVID-19, desarrolló LR en la pierna derecha, luego de haber salido unos 20-30 minutos al aire libre en las afueras de su casa. Al regresar, se percató del LR que apenas le duró 20 minutos.

A ninguno de los dos se les hizo biopsia ya que cuando fueron evaluados sus lesiones habían desaparecido. Tampoco se reportó si comenzaron algún medicamento en los días o semanas previas. Ambos resolvieron espontáneamente y ninguno recurrió.²⁰

Los microtrombos en una **coagulación intravascular diseminada** (CID) reducen el torrente sanguíneo a través de la microvasculatura cutánea y ocasionan la acumulación de sangre desoxigenada en los plexos venosos, dando lugar así a LR.^{20,21} Algunos pacientes críticamente enfermos de COVID-19 desarrollan CID, cuyos microtrombos ocasionan fallo de múltiples órganos y hasta varias manifestaciones de isquemia acral como cianosis en los dedos de pies y manos, así como bulas y gangrena seca.²²

En teoría, podría ocurrir que algunos pacientes con COVID-19 de leve a moderado exhiban una CID transitoria de bajo grado que ocasione LR, así como eventos microembólicos que provoquen una glomerulonefritis o cistitis con manifestación de hematuria.²⁰ Hay infecciones bacterianas y virales que ocasionan LR, entre ellas hepatitis C, *Mycoplasma pneumoniae*, parvovirus B19, *Coxiella burnetti*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella*, *Treponema pallidum*, meningococemia,

estreptococemia. Estas no son las únicas causas de LR, ya que esta también puede ser provocada por enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de antifosfolípidos, dermatomiositis, enfermedad de Sjögren, vasculitis, así como trombosis de venas profundas, estados de hipercoagulabilidad y algunas neoplasias como carcinoma de células renales, leucemia linfocítica aguda y linfoma, entre otras. Incluso, fármacos como amantadina, minociclina, difenhidramina/piritildiona, gemcitabina, trombolíticos, interferón β , catecolaminas, bismuto y quinidina, así como la interacción entre eritromicina y lovastatina y otros pueden causar LR. Algo tan simple como la exposición a temperaturas frías puede provocar un vasoespasmo arteriolar que ocasione LR con descoloración reversible en la piel.²¹

Comentario

Definitivamente, no podemos descartar que estas manifestaciones cutáneas sean provocadas por el SARS-CoV-2, pues muchos virus pueden ocasionar erupciones, incluyendo el coronavirus.^{7,8} Es valioso el gran esfuerzo de los dermatólogos que han recolectado los datos y reportado las erupciones cutáneas en pacientes afectados por el COVID-19. De hecho, a estas primeras publicaciones se irán sumando esfuerzos de los dermatólogos que sigan publicando casos de COVID-19 con manifestaciones en la piel. Mientras más casos veamos y compartamos, más aprenderemos todos. Desde luego, futuros casos con biopsias de la piel, conteo de plaquetas, estudios de coagulación y productos de degradación de fibrina, así como un buen historial de los pacientes, de sus medicamentos, del tiempo que transcurrió entre los síntomas del COVID-19 y los medicamentos y el inicio de la erupción nos brindarán información valiosa para dilucidar la etiología y caracterizar las manifestaciones en la piel de pacientes infectados con SARS-CoV-2.^{12,20} 

Referencias

- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181:1-10. [Epub ahead of print].
- Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol*. 2020; Apr 3: [Epub ahead of print].
- Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem Neurosci*. 2020; Apr 13. [Epub ahead of print].
- Kabbani N, Olds JL. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Mol Pharmacol*. 2020; Apr 1. [Epub ahead of print].
- McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. UpToDate. Accedido: 14 abril 2020 en: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention?source=history_widget#H3504376427
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; Mar 26. [Epub ahead of print].
- Elston, D. M. Update on Cutaneous Manifestations of Infectious Diseases. *Medical Clinics of North America*. 2009;93(6): 1283-1290.
- Chesser H, Chambliss JM, Zwemer E. Acute Hemorrhagic Edema of Infancy after Coronavirus Infection with Recurrent Rash. *Case Rep Pediatr*. 2017; 2017:5637503. doi:10.1155/2017/5637503.
- Internat Assoc for Medical Assistance to Travellers. (2020, Feb 24). Dengue. Accedido: 15 abril 2020: <https://www.iamat.org/country/thailand/risk/dengue>
- Internat Assoc for Medical Assistance to Travellers (2020, March 30). Puerto Rico General Health Risks: Dengue. Accedido: 15 abril 2020: <https://www.iamat.org/country/puerto-rico/risk/dengue>
- Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar 22. pii: S0190-9622(20)30454-0. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.036. [Epub ahead of print].
- Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Prieto-Barrios M, et al. Reply to "COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue". *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr 10. pii: S0190-9622(20)30556-9. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.016. [Epub ahead of print].
- Gonzalez CD, Hansen C, Clarke JT. Adverse cutaneous drug reactions with antimalarials in cutaneous lupus and dermatomyositis: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):859-860.
- Mittal L, Zhang L, Feng R, Werth VP. Antimalarial drug toxicities in patients with cutaneous lupus and dermatomyositis: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):100-106.
- Pelle MT, Callen JP. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2002;138(9):1231-1233.
- Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003;63(8):769-802.
- Calista D. Maculo-papular rash induced by lopinavir/ritonavir. *Eur J Dermatol*. 2005;15(2):97-98.
- Ghosn J, Duvivier C, Tubiana R, Katlama C, Caumes E. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by HIV post-exposure prophylaxis with lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1360-1.
- Singh S, Khandpur S, Arava S, Rath R, et al. Assessment of histopathological features of maculopapular viral exanthem and drug-induced exanthem. *J Cutan Pathol*. 2017;44(12):1038-1048.
- Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A Dermatologic Manifestation of COVID-19: Transient Livedo Reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr 10. pii: S0190-9622(20)30558-2. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.018. [Epub ahead of print].
- Sajjan VV, Lunge S, Swamy MB, Pandit AM. Livedo reticularis: A review of the literature. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(5):315-321.
- Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, Zhou X, Jiang W, Zhao YQ, Zhang SY, Li TS. [Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020 Mar 28;41(0): E006. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006. [Epub ahead of print].