

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v67i1.8550>

La piel, un lienzo para la infección por SARS-CoV-2

The skin, a canvas for SARS-CoV-2 infection.

David Chalarca-Cañas,¹ Margarita María Velásquez-Lopera²

Resumen

OBJETIVO: Realizar un recuento de la inmunopatogenia de la infección por SARS-CoV-2 y sus manifestaciones en la piel.

METODOLOGÍA: Se realizó una búsqueda de la bibliografía en la base de datos de MEDLINE a través del buscador PubMed con los términos "SARS-CoV-2", "SARS-CoV", "Covid-19", "Skin", "Dermatology", "Cutaneous", "Immunology", "Immune".

RESULTADOS: En la enfermedad por COVID-19 se describen múltiples mecanismos fisiopatológicos, entre los que destacan la unión del virus a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en células endoteliales facilitando la afectación de piel adyacente, el agotamiento de los linfocitos T (LT), la generación de una tormenta de citocinas y la activación de macrófagos, entre otros.

CONCLUSIONES: Se actualiza el conocimiento de la inmunopatogenia de COVID-19 y sus principales manifestaciones cutáneas, destacando la necesidad de realizar más estudios de investigación que permitan el mejor entendimiento de ésta y la creación de posibles blancos terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; COVID-19; piel; inmunología; dermatología.

Abstract

OBJECTIVE: To recount the immunopathogenesis of SARS-CoV-2 infection and its skin manifestations.

METHODOLOGY: A literature search was performed in the MEDLINE database through the PubMed search engine with the terms "SARS-CoV-2", "SARS-CoV", "Covid-19", "Skin", "Dermatology", "Cutaneous", "Immunology", "Immune".

RESULTS: In COVID-19 disease, multiple pathophysiological mechanisms are described, among which the binding of the virus to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors in endothelial cells that facilitate the involvement of adjacent skin, the depletion of T lymphocytes (LT), the generation of a cytokine storm and the activation of macrophages, among others.

CONCLUSIONS: An update is made on the knowledge about the immunopathogenesis of COVID-19 and its main cutaneous manifestations, highlighting the need to carry out more research studies that allow a better understanding of it and the creation of possible therapeutic targets.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; COVID-19; Skin; Immunology; Dermatology.

¹ Residente de dermatología.

² Dermatóloga, doctora en Ciencias Biomédicas con énfasis en Inmunología. Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM. Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido: noviembre 2022

Aceptado: noviembre 2022

Correspondencia

David Chalarca Cañas
David.chalarca@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Chalarca-Cañas D, Velásquez-Lopera MM. La piel, un lienzo para la infección por SARS-CoV-2. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (1): 33-42.

ANTECEDENTES

La COVID-19 se define como una enfermedad infecciosa ocasionada por el virus SARS-CoV-2,¹ cuyos primeros reportes se realizaron en la ciudad de Wuhan, China, a finales del año 2019,² siendo declarada rápidamente epidemia y en enero de 2020 la OMS la declaró una emergencia de salud pública de importancia internacional, constituyéndose finalmente el 11 de marzo de 2020 como pandemia por sus niveles de propagación, gravedad e inacción por los entes estatales.³ A la fecha se registran cerca de 600 millones de casos confirmados y 6.5 millones de muertes según cifras de la Organización Mundial de la Salud.⁴

Entre las manifestaciones cutáneas de esta enfermedad destacan las erupciones maculopapulares, urticaria, lesiones vasculíticas, exantemas papulovesiculares, además del daño en mucosas y uñas,^{1,5,6} para lo cual se han propuesto diferentes mecanismos fisiopatológicos, que incluyen en amplia medida la desregulación del sistema inmunitario.¹

Este estudio tiene como objetivo realizar una revisión de la bibliografía mundial actual acerca de los nuevos hallazgos inmunológicos asociados con las manifestaciones cutáneas de la infección por SARS-CoV-2.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa de la bibliografía comprendida entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de agosto de 2022, usando las bases de datos de MEDLINE a través del buscador de PUBMED con los términos de búsqueda "SARS-CoV-2", "SARS-CoV", "Covid-19", "Skin", "Dermatology", "Cutaneous", "Immunology", "Immune". Se seleccionaron 81 artículos para la revisión del resumen, de los cuales se excluyeron 28 artículos por no tener relación clara

con el objetivo de la revisión, uno por estar en alemán y uno en chino; de los 51 artículos restantes, se hizo una revisión completa de los manuscritos y éstos se incluyeron en la revisión. No se realizó verificación aleatoria de la selección de los artículos por parte de los autores. Una vez obtenida la información se elaboró una revisión de la bibliografía actual de los hallazgos inmunopatológicos del COVID-19 y sus manifestaciones cutáneas.

RESULTADOS

SARS-CoV-2, viaje del exterior hasta la piel

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia Coronaviridae, siendo éste un Betacoronavirus de ARN monocatenario (ss) de sentido positivo,^{7,8,9} junto a los virus SARS-CoV y síndrome respiratorio de Oriente Medio (Mers-CoV).^{10,11} Uno de sus principales componentes es la proteína de la espícula que se une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), ubicada en la superficie de las células del huésped,^{1,12,13,14} la cual posee dos dominios, el primero es S1 que se une al receptor ECA2 y el segundo es S2 que contiene un péptido de fusión para mediar la fusión con la membrana celular. Sin embargo, la proteína S requiere ser procesada a través de la serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) que actúa en un sitio de la proteína llamado sitio S2 que permite la formación de un poro de fusión adecuado en la membrana celular y consecuentemente la entrada del material genómico viral al espacio citoplasmático celular.^{12,15,16,17}

Una vez dentro de la célula, el virus inicia su replicación en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, donde se procesa una escisión de furina que da como resultado una proteína S que no requiere moléculas de TMPRSS2 adicionales para propagarse e infectar células nuevas.^{12,18}

Su propagación genera una respuesta inmunitaria donde se reconoce la disfunción de los LT como una condición mediadora, dando paso a una linfopenia significativa, con aumento de liberación de citocinas como IL-2, IL-7, IL-4, IL-6, G-CFS y TNF- α , llevando a la disminución de células T reguladoras y a la hiperactivación de linfocitos T que finalmente conducirá a la reducción de éstos, que expresan marcadores de agotamiento, como TIM-3, PD-1 y NKG2A.¹¹

Diversos estudios consideran factor clave para el proceso de infección en las células por SARS-CoV-2 la existencia de los receptores ECA2 en diferentes órganos y tejidos, explicando, en gran parte, por ejemplo, el daño pulmonar al estar presente en células de las mucosas y células alveolares tipo 2.^{19,20} Estos hallazgos motivaron a un grupo de investigadores en la Ciudad de México a recopilar valores de bases de datos de expresión genética en tejidos humanos sobre la existencia de receptor ECA2 y TMPRSS2 en la piel, encontrando que el mayor número de éstos se concentra en el aparato gastrointestinal y los riñones, mientras que en la piel se encontró una cantidad pequeña en queratinocitos humanos inmortalizados, resultados que sugieren que el efecto a través del cual el SARS-CoV-2 actúa sobre la piel es indirecto.²¹

Del mismo modo, se han realizado estudios con secuenciación de ARN de muestras de piel de pacientes sanos, con evidencia de expresión de la ECA2 en el 0.19% de las células presentes en la piel, de los cuales el 97% ocurrieron en queratinocitos y esto fue confirmado a través de inmunohistoquímica con marcación positiva de los queratinocitos ante un anticuerpo policlonal dirigido contra la ECA2, abriendo la posibilidad de una nueva ruta inmunopatogénica en la aparición de las lesiones cutáneas por COVID-19.²²

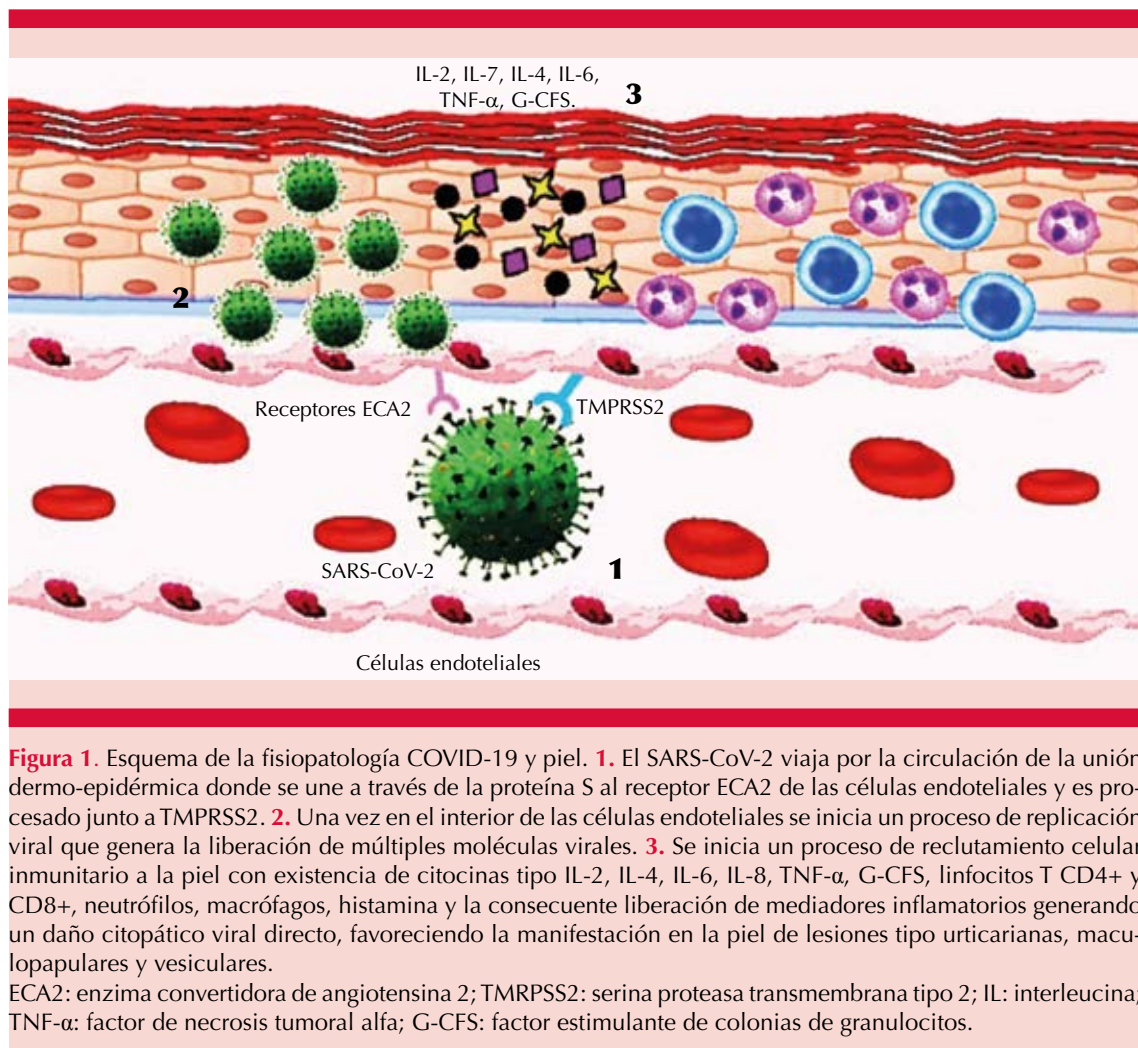
Con base en la premisa anterior, se ha descrito la existencia de receptores ECA2 en células en-

doteliales arteriales y venosas y en el músculo liso de diferentes órganos, incluyendo la capa basal de la epidermis, estructuras vasculares dérmicas y tejido anexial ecrico,¹⁹ con evidencia de elementos virales y acumulación de células inflamatorias a través de técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica en pacientes con lesiones cutáneas tipo perniosis²³ que ocasionan endotelitis y daño de la microvasculatura; éste es un mecanismo indirecto a través del cual se ve afectada la piel y, además, favorece un mayor número de complicaciones en pacientes con disfunción endotelial, como hombres, ancianos, fumadores y diabéticos.²⁴

Figura 1

Magro y su grupo realizaron un análisis de biopsias de piel sana tomadas de la región deltoidea de pacientes con infección grave por COVID-19 y encontraron cambios degenerativos en las células endoteliales y trombosis vascular focal; depósitos de C4d-C5b-9 en microvasos dérmicos y subcutáneos más profundos de piel sana, sugiriendo activación sistémica del complemento; existencia de citocinas características de la infección por SARS-CoV-2 como TNF- α e IL-6 originadas de células endoteliales activadas a través de la vía de las lectinas del sistema del complemento.²⁵ Lo que demuestra la estrecha relación entre la enfermedad COVID-19 y la piel, incluso en ausencia de manifestaciones cutáneas evidentes a simple vista.

En la constante búsqueda de nuevas vías que expliquen la inmunopatogénesis de la COVID-19 en piel, se registró cómo a través de biopsias de piel de pacientes con la enfermedad y daño cutáneo se expresó mayor nivel de proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1 por sus siglas en inglés) que son proteínas nucleares que actúan como patrón molecular asociado con daño (DAMP por sus siglas en inglés) promoviendo inflamación; TIM-3, gen que conduce



al agotamiento de los linfocitos T e igualmente disminución de las concentraciones de hemoxigenasa-1 (HO-1), enzima con propiedades antioxidantes.²⁶ Estos hallazgos son prometedores y con posibilidad de desarrollo de nuevos blancos terapéuticos.

Manifestaciones clínicas dermatológicas de COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 es capaz de generar no sólo síntomas respiratorios, sino también

afectación de otros órganos, como la piel,²⁷⁻³⁰ ya sea a través de mecanismos ocasionados directamente por el virus o indirectos como reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, daño ocasionado por elementos de protección personal o por el lavado frecuente de manos,³¹ lo que genera mayor reto para el personal médico que se enfrenta a esta pandemia y una necesidad de identificación temprana de los diferentes patrones cutáneos presentados, al igual que el entendimiento de sus mecanismos fisiopatológicos.

En la bibliografía médica hay diversos reportes de casos de manifestaciones cutáneas en pacientes con infección por SARS-CoV-2;³²⁻³⁵ sin embargo, han surgido propuestas de clasificación de éstas según los patrones clínicos presentados, entre las cuales se destaca un consenso nacional realizado en España en abril de 2020 con 375 pacientes de todo el país; nos basaremos en el esquema planteado por ellos para describir estas manifestaciones y posibles mecanismos fisiopatológicos asociados.³⁶ **Cuadro 1**

1. **Zonas acrales de eritema-edema con vesículas o pústulas:** afecta principalmente a pacientes jóvenes sin antecedentes, generalmente se expresan de manera tardía (aproximadamente 12 días después) con cambios histológicos que sugieren una vasculitis linfocítica de los vasos de la dermis.

Pueden cursar con prurito (30%), edema, máculas violáceas, placas purpúricas en zonas distales de los pies que, en casos graves, pueden causar edemas de los dedos con costras hemáticas.^{36,37,38}

2. **Otras erupciones vesiculares:** ocurren en el 29.4% de los casos, con duración de 10 a 14 días aproximadamente. Por lo general, se localizan en el tronco y principalmente afectan a adultos. Suelen

ser de alivio espontáneo, no pruriginosas y no dejan cicatriz.^{31,36,39}

3. **Lesiones urticarianas:** se localizan principalmente en el tronco y en las extremidades, con duración de aproximadamente 6 a 8 días; el prurito es el síntoma cardinal en hasta el 92% de los casos.^{31,36,40} **Figura 2**
4. **Lesiones maculopapulares:** se observan en el 47% de los casos, pueden cursar con prurito (56%) y se localizan en el tronco y las extremidades. Tienen una duración de una semana y pueden estar asociadas también con medicamentos.^{31,36}
5. **Livedo o necrosis:** la incidencia de las lesiones tipo livedoides es de aproximadamente el 2.8 al 6.9% de los pacientes con COVID-19; predomina en pacientes ancianos con mayores tasas de mortalidad.^{36,37}

La livedo reticularis es ocasionada por la vasoconstricción de las arteriolas cutáneas centrales, con disminución del flujo en la piel y dilatación de las vénulas con desoxigenación sanguínea dando el patrón reticular característico en la piel. Puede ser fisiológica en algunas condiciones y en COVID-19 es de carácter transitorio sin daño hemático. La livedo racemosa siem-

Cuadro 1. Relación entre los patrones clínicos dermatológicos ocasionados por COVID-19 y su mecanismo fisiopatológico asociado

Patrón clínico	Mecanismo fisiopatológico	Enfermedad
Zonas acrales con eritema-edema	Liberación temprana de interferón tipo I	Lesiones tipo perniosis
Lesiones vesiculares	Efecto citopático viral	Exantema similar a varicela
Lesiones urticarianas	Efecto citopático viral	Urticaria aguda
Lesiones maculopapulares	Efecto citopático viral	Exantema maculopapular
Livedo-necrosis	Síndrome de activación de macrófagos-disfunción de linfocitos T	Livedo reticularis, livedo racemosa
Otras	Tormenta de citocinas	Efluvio telógeno



Figura 2. Lesiones urticarianas. Paciente masculino con brote urticariano de predominio en el tórax anterior y posterior y en las extremidades superiores asociado con síntomas respiratorios superiores con prueba PCR para SARS-CoV-2 positiva. Archivo fotográfico, sección de Dermatología, Universidad de Antioquia, Colombia.

pre se considera patológica y permanente por oclusión completa de las arteriolas y vénulas cutáneas; es una manifestación cutánea del estado procoagulante en los pacientes y un marcador de gravedad.^{36,37,41}

Fisiopatología de las manifestaciones cutáneas en piel de pacientes con infección por SARS-CoV-2

Con base en la clasificación propuesta por el consenso español, clasificamos estos grupos de manifestaciones según el mecanismo fisiopatológico que podría explicarlos, dividiendo de la siguiente manera:

1. **Efecto citopático viral:** se ha propuesto un efecto directo del virus en la función celular dando paso a exantemas virales por activación de anticuerpos específicos, el reclutamiento de células del sistema inmunitario hacia la piel, extravasación de eritrocitos, apoptosis de queratinocitos y

producción de citocinas, como IL-4, IL-10, IFN- γ y TNF- α . Igualmente la activación de mastocitos a través de activación directa, por el sistema del complemento y por inmunocomplejos que llevan a la liberación de mediadores inflamatorios como histamina y citocinas, dando como resultado lesiones urticariformes.^{1,42}

2. **Síndrome de activación de macrófagos y disfunción de linfocitos T:** la existencia del virus a través de los mecanismos comentados previamente llevará a una liberación de alarminas más activación de la inmunidad innata por partículas virales que resulta en activación del complemento por vía de lectinas y activación de macrófagos, produciendo una proliferación de linfocitos con la consecuente tormenta de citocinas que incluye las IL-6, IL-8, IL-1B y TNF- α , ocasionando así pancitopenia y liberación del factor activador del plasminógeno por los macrófagos, elevación del dímero D que, junto a la presencia identificada de anticuerpos antifosfolípidos,⁴³ pueden explicar la aparición de eventos isquémicos y necróticos acrales.⁴²
3. **Respuesta temprana IFN-I:** las lesiones tipo perniosis se han asociado con la liberación marcada de interferón tipo I que, por su función antiviral, puede regular la liberación no controlada de citocinas proinflamatorias, expresándose esta respuesta de manera temprana en pacientes jóvenes, lo que podría asociarse con su curso benigno.^{37,42}

Otras manifestaciones cutáneas

Se han descrito igualmente manifestaciones en anexos cutáneos como el cabello y las uñas,^{44,45,46} el efluvio telógeno es una de las principales con prevalencia aproximada del 66.3% de los casos de infección por COVID-19,⁴⁷ el 67.5%

de los casos ocurre en mujeres con edad media de manifestación de 44 años e inicio promedio a los 74 días del comienzo de los síntomas de COVID-19.⁴⁸ El mecanismo fisiopatológico incluye la liberación de citocinas proinflamatorias, como IL-6 que induce fase catágena en los folículos pilosos, IL-4 que induce apoptosis de los queratinocitos en los folículos pilosos, metaloproteinasas 1 y 3 e IL-1B que inhiben el crecimiento folicular.⁴⁹

Una revisión narrativa de la bibliografía que incluyó 1136 pacientes con manifestaciones en el cabello y las uñas reportó 10 pacientes con cambios ungueales como líneas de Beau, onicomadesis, retroniquia, uñas de Terry y leuconiquia transversa.⁵⁰ Además, se ha observado cómo los efectos de la pandemia han repercutido en la calidad de vida de los pacientes con enfermedades dermatológicas; un estudio realizado en Turquía incluyó 282 pacientes que consultaron con el servicio de dermatología ambulatoriamente, encontrando que cerca del 50% de éstos iniciaron con nuevas enfermedades cutáneas, pero menos de la mitad consultó inmediatamente y de los pacientes que sufrían afecciones dermatológicas previas al inicio de la pandemia, aproximadamente la mitad suspendió el tratamiento por miedo a consultar en el contexto de la pandemia,⁵¹ lo que demuestra que el efecto de la COVID-19 en la piel es multifactorial y reviste igual importancia.

CONCLUSIONES

Es claro que la infección por SARS-CoV-2 puede generar diversas manifestaciones clínicas en los pacientes que la contraen, siendo de gran interés los hallazgos dermatológicos al ser frecuentes y con mecanismos fisiopatológicos poco claros, entre éstos destaca el papel que desempeñan células como los linfocitos T, macrófagos y la existencia de citocinas. Esta revisión de la bibliografía hace un recuento actualizado de los

últimos hallazgos en investigación relacionados con la inmunopatogénesis de la COVID-19 y la piel, resaltando la necesidad de ahondar en temas claves que permitan el desarrollo de futuros blancos terapéuticos y el mejor entendimiento de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Novak N, Peng W, Naegeli MC, Galvan C, Kolm-Djamei I, Brüggem C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology – What do we know so far? *Allergy* 2021; 76 (3): 698-713. doi: 10.1111/all.14498.
2. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol* 2020; 85: 104502. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502.
3. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. [citado 27 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline--covid-19>.
4. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 27 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int>.
5. Seirafianpour F, Sodagar S, Pour Mohammad A, Panahi P, Mozafarpour S, Almasi S, et al. Cutaneous manifestations and considerations in COVID -19 pandemic: A systematic review. *Dermatol Ther* 2022; 33 (6). doi: 10.1111/dth.13986.
6. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol* 2020; 183 (3): 431-42. doi: 10.1111/bjd.19264.
7. Madden EA, Diamond MS. Host cell-intrinsic innate immune recognition of SARS-CoV-2. *Curr Opin Virol* 2022; 52: 30-8. doi: 10.1016/j.coviro.2021.11.002.
8. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19 (3): 155-70. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>.
9. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5 (4): 536-44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
10. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science* 2022; 375 (6585): 1122-7. <https://doi.org/10.1126/science.abm8108>.
11. de Candia P, Prattichizzo F, Garavelli S, Matarese G. T Cells: Warriors of SARS-CoV-2 infection. *Trends Immunol* 2021; 42 (1): 18-30. doi: 10.1016/j.it.2020.11.002.
12. Garduño-Soto M, Choreño-Parra JA, Cazarín-Barrientos J. Dermatological aspects of SARS-CoV-2 infection: mecha-

- nisms and manifestations. *Arch Dermatol Res* 2021; 313 (8): 611-22. doi: 10.1007/s00403-020-02156-0.
13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen 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 (2): 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 14. Puray-Chavez M, LaPak KM, Schrank TP, Elliott JL, Bhatt DP, Agajanian MJ, et al. Systematic analysis of SARS-CoV-2 infection of an ACE2-negative human airway cell. *Cell Rep* 2021; 36 (2): 109364. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109364>.
 15. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2022; 23 (1): 3-20. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>.
 16. Shulla A, Heald-Sargent T, Subramanya G, Zhao J, Perlman S, Gallagher T. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J Virol* 2011; 85 (2): 873-82. doi: 10.1128/JVI.02062-10.
 17. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol* 2011; 85 (9): 4122-34. doi: 10.1128/JVI.02232-10.
 18. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020; 183 (6): 1735. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
 19. 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 (8): 745-56. doi: 10.1007/s00011-020-01370-w.
 20. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020; 181 (4): 905-913.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.
 21. Garduño-Soto M, Choreño-Parra JA. Cutaneous susceptibility to SARS-CoV-2 infection according to the expression of viral entry factors in the skin. *Gac México* 2020; 156 (4): 4891.
 22. Xue X, Mi Z, Wang Z, Pang Z, Liu H, Zhang F. High Expression of ACE2 on keratinocytes reveals skin as a potential target for SARS-CoV-2. *J Invest Dermatol* 2021; 141 (1): 206-209. e1. doi: 10.1016/j.jid.2020.05.087.
 23. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol* 2020; 183 (4): 729-37. doi: 10.1111/bjd.19327.
 24. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395 (10234): 1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
 25. Magro C, Nuovo G, Mulvey JJ, Laurence J, Harp J, Crowson AN. The skin as a critical window in unveiling the pathophysiologic principles of COVID-19. *Clin Dermatol* 2021; 39 (6): 934-65. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.07.001.
 26. Cazzato G, Colagrande A, Cimmino A, Cicco G, Scarcella VS, Tarantino P, et al. HMGB1-TIM3-HO1: A new pathway of inflammation in skin of SARS-CoV-2 patients? A retrospective pilot study. *Biomolecules* 2021; 11 (8): 1219. doi: 10.3390/biom11081219.
 27. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin manifestations associated with covid-19: current knowledge and future perspectives. *Dermatology* 2021; 237 (1): 1-12. doi: 10.1159/000512932.
 28. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
 29. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020; 382 (13): 1278-80. DOI: 10.1056/NEJMc2001899.
 30. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (5): e212-3. doi: 10.1111/jdv.16387.
 31. Mohseni Afshar Z, Babazadeh A, Hasanpour A, Barary M, Sayad B, Janbakhsh A, et al. Dermatological manifestations associated with COVID-19: A comprehensive review of the current knowledge. *J Med Virol* 2021; 93 (10): 5756-67. doi: 10.1002/jmv.27187.
 32. Internal Medicine Department, Sociedad Clínica Emcosalud, Neiva, Huila, Colombia, Sepúlveda-Beltrán D, Mondragón-Cardona A, Internal Medicine Department, Sociedad Clínica Emcosalud, Neiva, Huila, Colombia, Latin American Network of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Research (LANCOVID-19), Pereira, Risaralda, Colombia, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia, et al. Generalized urticaria as a vasculitic manifestation in a patient with SARS-CoV-2 infection: a case report in Colombia. *J Exp Biol Agric Sci* 2021; 9 (2): 131-7.
 33. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep* 2020; 6 (6): 489-92. doi: 10.1016/j.jdc.2020.04.011.
 34. Morey-Olivé M, Espiau M, Mercadal-Hally M, Lera-Carballo E, García-Patos V. Cutaneous manifestations in the current pandemic of coronavirus infection disease (COVID 2019). *An Pediatría Engl* 2020; 92 (6): 374-5.
 35. Najarian DJ. Morbilliform exanthem associated with COVID-19. *JAAD Case Rep* 2020; 6 (6): 493-4. doi: 10.1016/j.jdc.2020.04.015.

36. Galván-Casas C, Català A, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183 (1): 71-7. doi: 10.1111/bjd.19163.
37. Gawaz A, Guenova E. Microvascular skin manifestations caused by COVID-19. *Hämostaseologie* 2021; 41 (05): 387-96. doi: 10.1055/a-1581-6899.
38. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83 (2): 486-92. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.109.
39. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83 (1): 280-5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.044.
40. Algaadi SA. Urticaria and COVID-19: A review. *Dermatol Ther* 2020; 33 (6): e14290. doi: 10.1111/dth.14290.
41. Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Diagnostic and prognostic values of cutaneous manifestations in COVID-19. *Dermatol Ther* 2020; 33 (4): e13650. doi: 10.1111/dth.13650.
42. González González F, Cortés Correa C, Peñaranda Contreras E. Manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19: características clínicas y mecanismos fisiopatológicos postulados. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2021; 112 (4): 314-23.
43. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2021; 33 (2): 155-62. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000776.
44. Trüeb RM, Dutra Rezende H, Gavazzoni Dias MFR. What can the hair tell us about COVID-19? *Exp Dermatol* 2021; 30 (2): 288-90. doi: 10.1111/exd.14259.
45. Cline A, Kazemi A, Moy J, Safai B, Marmon S. A surge in the incidence of telogen effluvium in minority predominant communities heavily impacted by COVID-19. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84 (3): 773-5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.032.
46. Rivetti N, Barruscotti S. Management of telogen effluvium during the COVID-19 emergency: Psychological implications. *Dermatol Ther* 2020; 33 (4): e13648. doi: 10.1111/dth.13648.
47. Starace M, Iorizzo M, Sechi A, Alessandrini AM, Carpanese M, Bruni F, et al. Trichodynia and telogen effluvium in COVID-19 patients: Results of an international expert opinion survey on diagnosis and management. *JAAD Int* 2021; 5: 11-8. doi: 10.1016/j.jdin.2021.07.006.
48. Hussain N, Agarwala P, Iqbal K, Omar HMS, Jangid G, Patel V, et al. A systematic review of acute telogen effluvium, a harrowing post-COVID-19 manifestation. *J Med Virol* 2022; 94 (4): 1391-401. doi: 10.1002/jmv.27534.
49. Rossi A, Magri F, Sernicola A, Michelini S, Caro G, Muscianese M, et al. Telogen effluvium after SARS-CoV-2 infection: A series of cases and possible pathogenetic mechanisms. *Skin Appendage Disord* 2021; 7 (5): 377-81. doi: 10.1159/000517223.
50. Tammaro A, Adebajo GAR, Parisella FR, Luzi F, Scarabello A. Hair and nail manifestations of COVID-19. *J Cosmet Dermatol* 2022; 21 (4): 1339-46. <https://doi.org/10.1111/jocd.14774>.
51. Daye M, Temiz SA, Işık B, Dursun R, Ataseven A. Evaluation of the effect of COVID-19 pandemic on dermatological diseases with dermatological quality life index. *Dermatol Ther* 2020; 33 (6). doi: 10.1111/dth.14368.

EVALUACIÓN

1. Con respecto a la clasificación viral del SARS-CoV-2, señale la opción correcta:
 - a) es un retrovirus
 - b) es un virus ARN monocatenario de sentido positivo
 - c) es un virus ADN doble cadena
 - d) es un virus ARN monocatenario de sentido negativo
2. ¿Qué estructura viral es la encargada de la unión de las partículas del SARS-CoV-2 a su receptor?
 - a) proteína S
 - b) proteína N
 - c) proteína M
 - d) proteína E
3. ¿Cuáles son los principales efectos inmunopatogénicos que causa el SARS-CoV-2 en el ser humano?
 - a) tormenta de citocinas
 - b) disfunción de linfocitos T
 - c) daño endotelial
 - d) todas las anteriores

4. ¿Dónde se ubican los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 para generar efectos cutáneos asociados con el SARS-CoV-2?
 - a) dermis
 - b) melanocitos
 - c) células del sistema inmunitario
 - d) células endoteliales de unión dermo-epidérmica
5. ¿Cuál es el patrón clínico dermatológico más frecuente ocasionado por SARS-CoV-2?
 - a) lesiones urticariales
 - b) lesiones maculopapulares
 - c) lesiones por livedo o necrosis
 - d) erupciones vesiculares
6. ¿Cuál de las siguientes manifestaciones cutáneas de la infección por SARS-CoV-2 se ha considerado un marcador de gravedad?
 - a) lesiones urticarianas
 - b) livedo racemosa
 - c) livedo reticularis
 - d) lesiones tipo perniosis
7. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico que explica las lesiones tipo perniosis en pacientes con infección por SARS-CoV-2?
 - a) efecto citopático viral directo
 - b) síndrome de activación de macrófagos
 - c) respuesta temprana de IFN-I
 - d) disfunción de linfocitos T
8. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico que ocurre en la mayor parte de las lesiones cutáneas ocasionadas por SARS-CoV-2?
 - a) efecto citopático viral directo
 - b) síndrome de activación de macrófagos
 - c) respuesta temprana de IFN-I
 - d) disfunción de linfocitos T
9. La respuesta temprana de IFN-I se ha asociado con:
 - a) pacientes ancianos
 - b) mayor mortalidad
 - c) variante ómicron
 - d) curso benigno de la enfermedad
10. El efluvio telógeno ocasionado por la infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por un inicio aproximadamente a los:
 - a) 16 días de la infección
 - b) 30 días de la infección
 - c) 74 días de la infección
 - d) 7 días de la infección