

Manifestaciones dermatológicas por Covid-19 y su aporte en la comprensión de la enfermedad. Revisión narrativa

Heliana Marcela Botello-Mojica¹; Adriana Zamudio²; Manuel Gahona³

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus (Covid-19) presenta compromiso multisistémico y hasta en el 20% de los casos puede exhibir signos dermatológicos. Se realiza una revisión narrativa de la literatura acerca de las principales manifestaciones mucocutáneas asociadas a la infección por Covid-19. También se describen brevemente los mecanismos fisiopatológicos y se lleva a cabo una clasificación de las lesiones en maculopapulares, urticariales, vesiculoampollosas, tipo pernio, livedo necróticas, vasculíticas, con compromiso del folículo piloso, ungular u oral. Se presentan sus principales características clínicas, histopatológicas y tratamientos.

PALABRAS CLAVE: Cabello; Enfermedad por coronavirus 2019-nCoV; Eritema pernio; Exantema; Fisiopatología; Livedo reticular; Manifestaciones cutáneas; Mucosa oral; Piel; Púrpura; Uñas; Urticaria; Vesícula.

DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS DUE TO COVID-19 AND ITS CONTRIBUTIONS TO THE UNDERSTANDING OF THE DISEASE

SUMMARY

Coronavirus disease (COVID-19) presents multisystemic involvement and up to 20% of the cases can show dermatological signs. A narrative review of the literature on the main mucocutaneous manifestations associated with COVID-19 infection was conducted to describe the pathophysiological mechanisms and to classify the lesions into maculopapular, urticarial, vesicular bullous, pernio-like, necrotic livedo, vasculitic, with involvement of the hair follicle, ungular or oral. Additionally, the main clinical manifestations, histopathological characteristics and treatments were introduced.

KEY WORDS: Blister; Chilblains; COVID-19; Exanthema; Hair; Livedo reticularis; Nails; Oral mucosa; Pathophysiology; Purpura; Skin manifestations; Skin; Urticaria.

1. Médica dermatóloga. Coordinadora, Semillero de Investigación en Dermatología (SIDERM), Universidad de Caldas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4199-0421>
2. Residente, tercer año de Dermatología, Universidad de Cartagena. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1268-5452>
3. Residente primer año dermatología, Pontificia Universidad Javeriana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8074-5376>

Correspondencia: Heliana Marcela Botello-Mojica; **email:** heliana91@hotmail.com

Recibido: 31/8/21; **aceptado:** 15/9/22

Cómo citar: Botello, HM; Zamudio, A; Gahona, M. Manifestaciones dermatológicas por Covid-19 y su aporte en la comprensión de la enfermedad. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. Cir. Dermatol. Vol 30(3): julio - septiembre, 2022, 189-203.
DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1641>

Financiación: ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

INTRODUCCIÓN

En el año 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el estado de alerta roja por un virus de la familia *Coronaviridae*, ARN monocatenario, de posible origen zoonótico, capaz de generar síntomas respiratorios, neumonía y muerte ⁽¹⁻⁴⁾. Otros virus de esta familia fueron protagonistas en otras pandemias, específicamente el SARS-CoV-1 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) ⁽⁵⁾. Los principales síntomas son fiebre, tos, expectoración, fatiga, disnea, artralgias y cefalea; en menor medida se han descrito diarrea, anosmia y disgeusia ⁽⁶⁾. En casos graves, se presentan alteraciones de la coagulación, síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (SDRA), arritmias y choque séptico ⁽⁷⁾.

Las manifestaciones cutáneas por Covid-19 oscilan entre el 0,6% y el 20,4% ⁽⁶⁾ y son similares a las descritas en otras infecciones virales ⁽⁸⁾. Galván y colaboradores, en abril de 2020, evaluaron la relación temporal entre las lesiones y los síntomas respiratorios y establecieron los siguientes patrones: seudosabañones, vesicular, urticarial, maculopapular, livedo/necrosis, con una letalidad entre el 1% y el 9%, dependiendo del tipo de lesión ⁽⁹⁻¹¹⁾.

El objetivo de esta revisión narrativa es presentar las principales manifestaciones mucocutáneas asociadas a la infección por Covid-19 y los mecanismos fisiopatológicos implicados en su desarrollo. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed utilizando los términos “Skin Manifestations” and “Covid-19” y eligiendo los artículos originales con texto disponible.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

La apariencia del virus es similar a una corona solar (coronavirus), dada por glucoproteínas que protruyen en forma de espigas o “spikes” (proteína S), las cuales conforman la envoltura externa junto con la proteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E) (**Figura 1**) ^(12, 13).

El virus se une a través de la proteína S a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2), una peptidasa unida a la membrana, con la proteína que comprende el dominio NH₂ peptídico terminal, que incluye el sitio catalítico orientado extracelularmente, presente en la célula huésped y expresado en células endoteliales

de venas y arterias, células epiteliales de diferentes órganos de los sistemas digestivo, cardiorrespiratorio, endocrino, genitourinario y en las células de los sistemas hematolinfoide, muscular y nervioso ⁽¹²⁻¹⁷⁾. En la piel, la expresión de ECA-2 es mayor en los queratinocitos en comparación con las células de las glándulas sudoríparas, los fibroblastos y los melanocitos ^(18, 19). Hasta el momento, no se ha establecido la transmisión percutánea del virus ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

El virus ingresa a la célula hospedera por endocitosis, debido a la escisión de la proteína S por una enzima proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), que permite su fusión con la membrana de la célula y la internalización viral con la ECA-2 ^(13, 14). De esta manera, se determina la especificidad del virus por las células, con abundantes receptores de ECA-2 y expresión de TMPRSS2, lo que explicaría el compromiso multisistémico de la enfermedad ⁽²²⁾.

La internalización de la ECA-2 por el SARS-CoV-2 provoca la pérdida de ECA-2 en la superficie celular y anula una vía clave para que la célula degrade angiotensina (AT) II, genere AT (1-7) y, por tanto, ocurra un incremento en la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), activación del complemento e interferencia en señales antioxidantes y vasodilatadoras, que culmina en un daño microvascular oclusivo que provoca inflamación, estrés oxidativo y fibrosis, que ocurre no solo en la piel, sino también en otros órganos en pacientes con SDRA ⁽¹³⁻¹⁶⁾.

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos, disminución de la actividad de anticoagulantes naturales (proteína C, proteína S y antitrombina), niveles elevados de factor VIII, liberación del factor activador del plasminógeno y aumento del dímero D desencadenan coagulopatía y podrían contribuir con la aparición de lesiones isquémicas, necróticas y livedoides en aquellos enfermos críticos ^(16, 23).

El virus podría desencadenar apoptosis de las células que invade; a nivel del endotelio vascular, causa daño inflamatorio directo sobre las células, que progresa a microangiopatía sistémica y coagulación intravascular diseminada (CID) en casos severos, lo que sugiere que esta condición sea una vasculitis viral generalizada con manifestaciones cutáneas ^(14, 16, 24). En los linfocitos T, promueve su apoptosis, lo que genera linfopenia, alteración de la respuesta inmunitaria adaptativa e infección descontrolada ^(17, 21, 25).

La replicación inicial del virus en las células epiteliales conduciría a su propagación hematogena, con exposición de fragmentos de la cápside viral al complejo mayor de histocompatibilidad tipo I, que activaría los linfocitos T CD8⁺ (24).

En algunos pacientes ocurre una liberación desproporcionada de interleucina (IL) 1β, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral α (FNT-α) e interferón γ (INF-γ), apoptosis de células epiteliales, endoteliales y aumento de la permeabilidad vascular, fenómeno denominado *tormenta de citocinas* (12, 16, 25). En esta respuesta hiperactiva, las citocinas podrían ingresar a la piel y atraer células dendríticas dérmicas, linfocitos citotóxicos, células asesinas naturales, macrófagos, mastocitos y neutrófilos, que lesionan los queratinocitos, generando algunas de las manifestaciones cutáneas (16, 17, 26). En pacientes con psoriasis que reciben terapia inmunomoduladora y regulan la *tormenta de citocinas*, se ha visto una menor tasa de hospitalización y desenlaces negativos (27).

En niños y adultos jóvenes con cuadros leves asociados a lesiones tipo pernio, se observa una respuesta

de IFN-I temprana que silencia la replicación viral y produce cambios microangiopáticos. Al contrario, en pacientes mayores, una reacción de IFN-I retrasada o insuficiente resulta en una mayor morbilidad y mortalidad con la predisposición de una tormenta de citocinas e hipercoagulabilidad (28).

Es así como las vías fisiopatológicas de las lesiones cutáneas en la literatura publicada se pueden clasificar en (16, 17, 29):

- Lesiones por respuesta inmunitaria a los nucleótidos virales y efecto citopático viral directo: exantema viral maculopapular, urticariforme, variceliforme o semejante a reacciones medicamentosas.
- Lesiones secundarias al compromiso sistémico del Covid-19: vasculitis y vasculopatía trombótica (isquemia acral, gangrena, púrpura retiforme, livedo racemosa).
- Lesiones por activación de una respuesta temprana al IFN-I: lesiones perniosiformes.
- Lesiones por reacciones adversas a los medicamentos.

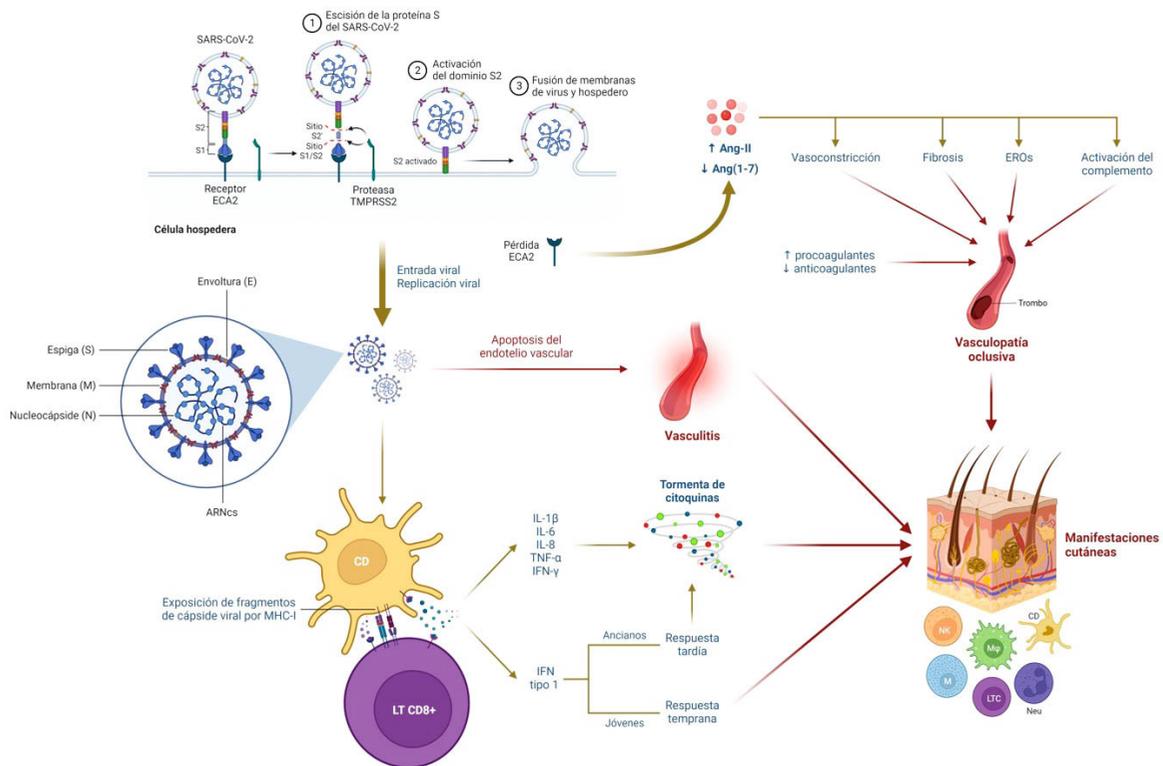


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de la infección por COVID-19. Elaboración propia.

LESIONES MACULOPAPULARES

Las lesiones maculopapulares representan aproximadamente hasta el 47% de las manifestaciones cutáneas en pacientes con Covid-19^(17, 22, 29). Se presentan a cualquier edad, principalmente en la sexta década de la vida, con una prevalencia similar entre hombres y mujeres, al igual que con una amplia gama de manifestaciones que varían desde máculas eritematosas, lesiones maculopapulares dispersas que confluyen formando placas, erupciones morbiliformes, máculas y placas con apariencia targetoide que podrían acompañarse de petequias^(1, 17, 22), en ocasiones similares a la enfermedad de Grover, enfermedad de Kawasaki o al exantema simétrico intertriginoso y flexural relacionado con fármacos (SDRIFE)^(17, 30-32). Pueden ser asintomáticas, pruriginosas, dolorosas o urentes⁽¹⁷⁾. Se localizan con mayor frecuencia en el tronco y las extremidades, aunque también pueden presentarse en la cabeza, el cuello, la cara y los pliegues^(17, 22). Las lesiones generalmente son autorresolutivas, con una duración media de ocho días y rangos que varían entre dos y 14 días^(17, 33). En la mayoría de los casos, aparecen al inicio o después de otros síntomas de Covid-19 y, con menor frecuencia, de dos a tres días antes del comienzo de los síntomas^(1, 17, 22, 34).

Las lesiones maculopapulares pueden ser causadas por reacciones a medicamentos, aunque también por efectos citopáticos directos o tormenta de citocinas^(1, 35). A nivel histopatológico, se han reportado diversas características tales como dermatitis perivascular superficial con infiltrados linfocíticos, vasos dilatados, en ocasiones trombosados e inflamados, con presencia de neutrófilos, eosinófilos, desechos nucleares y eritrocitos extravasados en la dermis papilar y media^(1, 17, 26, 33). En la epidermis se ha descrito la presencia de acantosis leve, disqueratinocitos, queratinocitos balonzados, espongirosis, nidos de células de Langerhans, pústulas subcorneales, focos de paraqueratosis, dermatitis de interfase vacuolar y hendiduras suprabasales acantolíticas focales^(17, 22, 26). En cuanto al tratamiento, se recomienda la hidratación de la piel y el uso de esteroides tópicos u orales, si hay afectación extensa de la superficie corporal.

LESIONES URTICARIALES

La erupción urticarial se caracteriza por la aparición de habones evanescentes. Esta se ha asociado a diferentes desencadenantes, como medicamentos, infecciones

virales y recientemente se ha observado en pacientes con Covid-19. Es una de las manifestaciones dermatológicas más frecuentes, la cual se describe hasta en el 19% de los casos, donde predomina el compromiso diseminado del tronco y las extremidades (**Figura 1**). Generalmente se presenta de forma simultánea al inicio de los síntomas sistémicos y el prurito es el síntoma más asociado en aproximadamente el 92% de los pacientes, seguido de artralgias, odinofagia y picos febriles; tiene predilección por el género masculino y presenta algunas características asociadas con la erupción maculopapular, como duración media de siete días, y puede observarse entre los 2 y los 23 años^(9, 36-43). También puede presentarse hasta nueve días después del cuadro respiratorio⁽⁴⁴⁾; generalmente se observa en infección moderada e inclusive se reportó un caso con desenlace fatal en un paciente de 71 años⁽⁴⁵⁾. Así mismo se ha descrito como única manifestación de la infección por Covid-19 y puede estar asociada con inicio de tratamientos farmacológicos. Se recomienda el tratamiento con antihistamínicos y son de carácter autorresolutivo (**Figura 2**)⁽⁴⁶⁾.

LESIONES VESICULOAMPOLLOSAS

Una vesícula es una lesión que contiene líquido seroso con un diámetro menor de 1 centímetro. Se han reportado exantemas vesiculares en pacientes con Covid-19 hasta en el 15% de los casos; estos cursan con vesículas pequeñas y monomórficas, de predominio en el tronco y de forma diseminada hasta en un 75% de los pacientes, algunas con contenido hemorrágico, tendencia a extenderse y ser difusas. Se manifiestan en el curso temprano de la enfermedad en el 15% de los casos antes del inicio de los síntomas sistémicos, generalmente en pacientes de mediana edad, y se asocian con severidad moderada. En cuanto a los principales síntomas asociados se encuentran prurito, fiebre y tos. También se han descrito pápulas en el dorso de las manos de apariencia pseudovesicular, que recuerdan al eritema elevado persistente o al eritema multiforme^(9, 39, 41). La duración media es entre ocho y 10 días. Los hallazgos histológicos son compatibles con infección viral y resuelven sin dejar cicatriz⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾. Otras formas de presentación de esta erupción son vesículas acrales similares al eczema dishidróico⁽³⁶⁾, al igual que las vesículas polimórficas atípicas, que pueden cursar de forma simultánea con placas purpúricas en las extremidades inferiores o sobre las zonas previamente lesionadas, como quemaduras^(40, 49).



Figura 2. Lesiones urticariales diseminadas.

Se han relacionado en algunas ocasiones con alteraciones de la coagulación y lesiones purpúricas ⁽⁵⁰⁾. Además, algunos autores las consideran lesiones inflamatorias junto con la erupción urticarial y maculopapular ⁽⁵¹⁾.

Los hallazgos histológicos son acantólisis con formación de vesículas intraepidérmicas de ubicación suprabasal, con disqueratosis eosinofílica de aspecto en granada ⁽⁴⁸⁾. Son de carácter autorresolutivo y se requieren medidas de soporte como hidratación y cuidado de la piel afectada.

LESIONES TIPO PERNIO

Estas lesiones se caracterizan por presentar pápulas y máculas eritematovioláceas, en ocasiones con áreas purpúricas, ampollas y edema digital en las zonas acrales de forma asimétrica, principalmente en los pies, y con predilección por el género masculino en

un rango de 6 a 73 años, con características morfológicas similares al eritema pernio o perniosis (**Figura 3**). Pueden aparecer en pacientes sin antecedente de perniosis y se desarrollan después de los síntomas sistémicos en enfermedad leve. Se han descrito hasta en el 12% de los casos y el síntoma más frecuente es el prurito ^(9, 36, 41, 52-54).

Pueden asociarse al fenómeno de Raynaud y algunos presentan características morfológicas similares al síndrome de Aicardi-Goutieres. También se han observado en pacientes asintomáticos en contacto estrecho con casos confirmados, sin lograr esclarecerse si son secundarias a una reacción inmunológica posviral o por algún factor diferente a la infección ⁽⁵⁰⁾. Durante el primer pico en Europa, se reportaron un gran número de casos con estas lesiones, sin lograr confirmación de Covid-19 ^(55, 56).

Se ha propuesto que pueden ser explicadas por las alteraciones que genera el virus en el receptor de la ECA-2,

el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), las hormonas sexuales y la respuesta inmunitaria del IFN-I⁽⁵⁷⁾. Los hallazgos histológicos son dermatitis liquenoide con infiltrado mononuclear perivascular y ecrino con microtrombos vasculares, lo cual podría estar relacionado con una alteración de la coagulación. Usualmente mejoran sin tratamiento y en caso de empeoramiento o sintomatología, se ha recomendado el uso de esteroides tópicos, nifedipino y medidas de calentamiento corporal (**Figura 3**)^(53, 54).

Pueden asociarse al fenómeno de Raynaud y algunos presentan características morfológicas similares al síndrome de Aicardi-Goutieres. También se han observado en pacientes asintomáticos en contacto estrecho con casos confirmados, sin lograr esclarecerse si son secundarias a una reacción inmunológica posviral o

por algún factor diferente a la infección⁽⁵⁰⁾. Durante el primer pico en Europa, se reportaron un gran número de casos con estas lesiones, sin lograr confirmación de Covid-19^(55, 56).

Se ha propuesto que pueden ser explicadas por las alteraciones que genera el virus en el receptor de la ECA-2, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), las hormonas sexuales y la respuesta inmunitaria del IFN-I⁽⁵⁷⁾. Los hallazgos histológicos son dermatitis liquenoide con infiltrado mononuclear perivascular y ecrino con microtrombos vasculares, lo cual podría estar relacionado con una alteración de la coagulación. Usualmente mejoran sin tratamiento y en caso de empeoramiento o sintomatología, se ha recomendado el uso de esteroides tópicos, nifedipino y medidas de calentamiento corporal (**Figura 3**)^(53, 54).



Figura 3. Lesiones tipo pernio. Agradecimientos a FUNINDERMA (Fundación para la Investigación en Dermatología).



Figura 4. Lesiones petequiales y purpúricas en abdomen y extremidades.

LESIONES POR COMPROMISO VASCULAR: PETEQUIALES/ PÚRPURA RETIFORME, LIVEDO RETICULAR, LIVEDO RACEMOSA, LIVEDO NECRÓTICAS Y NECROSIS

Las petequias son lesiones que no palidecen a la presión y tienen menos de 2 milímetros de diámetro; en caso de superar esta medida, se denominan *púrpuras* ⁽¹⁴⁾. Las lesiones tipo livedo reticular se caracterizan por ser una manifestación transitoria o persistente de coloración purpúrica en forma de red o de encaje homogénea, producida por una disminución del flujo sanguíneo y un aumento de la hemoglobina desoxigenada. Por el contrario, las lesiones livedo racemosas tienen un patrón más extendido, con apariencia de red rota o irregular; estas últimas pueden progresar a púrpura retiforme, ampollas hemorrágicas, ulceraciones y necrosis ⁽⁵⁸⁾ (**Figura 4**).

El compromiso vascular se presenta con una frecuencia del 6% en pacientes de edad media o edad avanzada, sin diferencias significativas entre sexos. Estas lesiones aparecen al mismo tiempo o de forma tardía a los síntomas respiratorios o sistémicos, con una duración media de aproximadamente nueve días ⁽¹¹⁾. Se localizan de forma difusa o con un patrón predominante acral y se asocian con una mayor tasa de SDRA (82%), hospitalización (100% en algunos estudios para las lesiones livedoides) y mortalidad (10% al 11,5%), la cual es mayor que en el resto de las manifestaciones cutáneas asociadas a Covid-19 ⁽¹¹⁾; pueden ser asintomáticas o en algunos casos producir dolor o sensación urente ⁽⁵⁹⁾.

El compromiso vascular puede explicarse por fenómenos vasculopáticos y trombogénicos o fenómenos vasculíticos debido al efecto directo del virus sobre la célula endotelial con su posterior inflamación. Dado que no se conocen con certeza los mecanismos fisiopatológicos, también se han propuesto como posibles causas una desregulación inmunitaria, alteraciones en la coagulación, activación y depósito de factores del complemento C5b-9 y C4d en los vasos sanguíneos

^(14, 15), aumento de los niveles de angiotensina II, citoquinas proinflamatorias y anticuerpos antifosfolípidos ⁽¹⁾, que llevan a la formación de microtrombos y oclusión vascular ^(48, 51). En algunos estudios se han evidenciado niveles más altos de dímero D, productos de la degradación de fibrina y prolongación del tiempo de protrombina, lo que sugiere que estos pacientes tienen mayor riesgo de coagulopatía ^(51, 60).

En la histopatología se ha observado neutrofilia intersticial y perivascular significativa con prominente leucocitoclasia, vasculopatías paucinflamatorias trombogénicas y la presencia de partículas virales en los vasos sanguíneos ⁽⁶⁰⁾. En cuanto al tratamiento, dada su asociación a los mecanismos fisiopatológicos de tipo trombotico o vasculítico, se han propuesto medidas de soporte y anticoagulación (**Figura 4**) ⁽⁶¹⁾.

Compromiso del folículo piloso

Actualmente se ha tratado de identificar una relación entre la alopecia androgenética y la severidad de la enfermedad; esta condición se ha descrito hasta en el 69% de los pacientes masculinos con requerimiento de manejo intrahospitalario ^(62, 63). Dado que se conoce el papel del receptor de andrógenos en la regulación de la transcripción de la TMPRSS2, se ha propuesto estudiar la relación de este factor con el aumento de la mortalidad en la población masculina adulta en comparación con los hombres preadolescentes ⁽⁶⁴⁾.

Además, la infección por Covid-19 se ha relacionado con diferentes trastornos del folículo piloso, como el reporte de casos de alopecia *areata totalis* ⁽⁶⁵⁾, efluvio telógeno y efluvio anágeno ⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

Compromiso ungular

La infección por Covid-19 produce disfunción endotelial, lo cual podría explicar las alteraciones reportadas en la videocapilaroscopia del lecho ungular en hasta el 64,6% de los pacientes; estas pueden clasificarse como específicas e inespecíficas. Las más frecuentes son el edema pericapilar, la elongación de capilares, los capilares serpenteantes, la densidad capilar menor de 9 por milímetro y el flujo turbulento ⁽⁶⁹⁾.

Otros cambios reportados son leuconiquia, onicomadesis y las líneas de Beau (**Figura 5**); estas últimas son surcos transversales en la lámina ungular generados por la interrupción transitoria del crecimiento de la matriz ungular proximal, que, por lo general, pueden observarse dos a tres semanas después de una agresión sistémica y se resuelve cuando se ha superado la afección subyacente ^(70, 71). También se ha observado fluorescencia en la lámina ungular proximal y la lúnula con la lámpara de Wood en pacientes que han recibido tratamiento con favipiravir ⁽⁷²⁾.

Compromiso oral

Inicialmente, el compromiso oral no se describía en las manifestaciones cutáneas por Covid-19, incluso llegó a considerarse que la ausencia de este podría ayudar a diferenciarlo de otras infecciones virales; sin embargo, estudios recientes han demostrado que la ECA-2 también está presente en la cavidad oral, principalmente en la lengua y las glándulas salivales ⁽⁷³⁾.

El primer síntoma asociado fue la disgeusia, hasta en el 45% de los pacientes; posteriormente, se em-

Puntos clave

- La enfermedad por coronavirus puede presentar manifestaciones mucocutáneas hasta en el 20% de los casos;
 - Se han descrito lesiones maculopapulares, urticariales, vesiculoampollosas, tipo pernio, livedo necróticas, vasculíticas, compromiso del folículo piloso, ungular u oral;
 - El compromiso dermatológico tiene una presentación clínica variada, con pronósticos diferentes;
 - Las lesiones pueden presentarse antes, durante o después del inicio de los síntomas.
-

pezaron a reportar manifestaciones como ampollas, petequias, erosiones, vesículas, pústulas, lengua fisurada, máculas, pápulas, placas, hiperpigmentación, áreas blanquecinas, costras hemorrágicas, necrosis, edema, eritema, sangrado espontáneo y gingivitis, con frecuencias de presentación cercanas al 25,65% ⁽⁷⁴⁾ y cuyo principal síntoma asociado es el dolor, hasta en el 75% de los casos. Las localizaciones más usuales son lengua (38%), mucosa labial (26%) y paladar (22%). En casos leves, las lesiones de la mucosa oral se desarrollaron antes o al mismo tiempo que los síntomas respiratorios iniciales, mientras que en pacientes hospitalizados aparecieron entre los siete y 24 días después

del inicio de los síntomas sistémicos. Se ha demostrado una asociación positiva entre los trastornos del gusto, los casos leves o moderados y el género femenino con compromiso en las mucosas. El tiempo de resolución es aproximadamente de tres a 21 días, ya sea de forma espontánea o mediante el tratamiento tópico y la higiene bucal ^(75, 76).

Actualmente, existen dudas sobre si estas manifestaciones son subsecuentes a la infección por coronavirus, efectos secundarios del compromiso sistémico, coinfecciones virales, deterioro de la inmunidad o reacciones adversas a los medicamentos ⁽⁷⁷⁾.



Figura 5. Separación de la lámina del lecho ungular en la porción proximal, con aparición de nueva lámina y línea de Beau en el cuarto dedo. Agradecimientos a Luis Miguel Covo MD.

Tabla 1. Principales manifestaciones cutáneas asociadas a Covid-19

Característica	Lesiones perniosiformes	Lesiones vesiculares	Lesiones urticariales	Lesiones maculopapulares	Lesión por compromiso vascular
Frecuencia	12%	15%	19%	47%	6%
Morfología	Pápulas y máculas eritematovioláceas, en ocasiones con áreas purpúricas, ampollas y edema digital	Vesículas pequeñas y monomórficas diseminadas	Habones diseminados, evanescentes	Máculas eritematosas, pápulas, placas, erupciones morbiliformes	Petequias, púrpuras, livedo reticular, livedo racemosa, livedo necróticas, púrpura retiforme, necrosis
Síntomas	Prurito	Prurito, fiebre y tos	Prurito, artralgias, fiebre y odinofagia	Prurito, dolor, sensación urente o asintomáticas	Dolor o sensación urente
Localización	Zonas acrales asimétrico, predominio en los pies	Tronco	Tronco y extremidades	Tronco y extremidades	Patrón acral o difuso
Duración promedio	12 días	8-10 días	7 días	8 días	9 días
Severidad del Covid-19	Leve	Moderada	Moderada	Moderada	Grave: asociadas a SDRA, hospitalización y muerte
Pronóstico	Autorresolutivas	Autorresolutivas	Autorresolutivas	Autorresolutivas	Evolución según el curso clínico del paciente
Relación con la aparición de síntomas respiratorios	Inicio tardío	Inicio previo	Inicio simultáneo	Inicio simultáneo	Inicio simultáneo o tardío
Tratamiento	Esteroides tópicos, nifedipino y calentamiento corporal	Hidratación	Antihistamínicos	Hidratación, esteroides tópicos y orales	Medidas de soporte y anticoagulación

CONCLUSIONES

Las manifestaciones cutáneas por Covid-19 son amplias, afectan todas las edades y sexos y comprometen cualquier parte del cuerpo, incluida la piel, las mucosas y los anexos. Dado que existen pocas revisiones sistemáticas y amplios reportes de casos, se considera necesario la realización de estudios que involucren mayor cantidad de pacientes y países que permitan ser decisivos y relevantes para la población; sin embargo, los médicos deben estar alertas y tener presente las lesiones mucocutáneas de estos pacientes, pues en algunos casos podrían representar la aparición precoz de la enfermedad o una mayor severidad de esta.

REFERENCIAS

- Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous manifestations of COVID-19: A systematic review. *Advances in Wound Care*. 2021;10(2):51-80. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1309>
- Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*. 2020;382(8):760-2. <https://doi.org/10.1056/nejme2001126>
- Millán-Oñate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H. A new emerging zoonotic virus of concern : the 2019 novel Coronavirus (SARS CoV-2). *Infectio*. 2021;24(3):187-92.
- Zhou P, Yang X, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13):1239. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- Tammaro A, Adebajo GAR, Parisella FR, Pezzuto A, Rello J. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):e306-e307. <https://doi.org/10.1111/jdv.16530>
- Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Segurado-Miravalles G, Pindado-Ortega C, Prieto-Barrios M, Jimenez-Cauhe J. Comment on: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Safety concerns of clinical images and skin biopsies. J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e252-e254. <https://doi.org/10.1111/jdv.16470>
- Galván C, Català A, Carretero G, Rodríguez P, Fernández D, Rodríguez 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. <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
- Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Selda-Enriquez G, Fernandez-Guarino M, Fernandez-Nieto D. Algorithm for the classification of COVID-19 rashes. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):e103-e104. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.034>
- Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Thiers B, Hruza G, Fox L, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(4):1118-29. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1016>
- Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Cutaneous Manifestations in the Context of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2020;111(9):734-43. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.08.002>
- Pastrian-Soto G, Pastrian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). *Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. Int J Odontostomatol*. 2020;14(3):331-7. <https://doi.org/10.4067/So718-381X2020000300331>
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Trans Research*. 2020;220:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
- Bevacqua R, Perrone S. COVID-19: relación entre enzima convertidora de angiotensina 2, sistema cardiovascular y respuesta inmune del huésped. *Insuf Card*. 2020;15(2):34-51.
- 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. <https://doi.org/10.1016/J.AD.2020.11.013>
- Shams S, Rathore SS, Anvekar P, Sondhi M, Kancharla N, Tousif S, et al. Maculopapular skin eruptions associated with Covid-19: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2021;34(2):e14788. <https://doi.org/10.1111/DTH.14788>

18. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Pov.* 2020;9(1). <https://doi.org/10.1186/S40249-020-00662-X>
19. 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. <https://doi.org/10.1016/J.JID.2020.05.087>
20. Al-Benna S. Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor in Skin and the Implications for COVID-19. *Adv Skin Wound Care.* 2021;34(1):31-5. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000722748.734377D>
21. Zhu R, Shi Y, Tan Y, Xiao R. ACE2 Expression on the Keratinocytes and SARS-CoV-2 Percutaneous Transmission: Are they Related? *J Invest Dermatol.* 2021;141(1):197. <https://doi.org/10.1016/J.JID.2020.09.019>
22. Jamshidi P, Hajikhani B, Mirsaeidi M, Vahidnezhad H, Dadashi M, Nasiri MJ. Skin Manifestations in COVID-19 Patients: Are They Indicators for Disease Severity? A Systematic Review. *Front Med.* 2021;8:634208. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.634208>
23. Kubanov AA, Deryabin DG. Skin manifestations in COVID-19 provide a clue for disease's pathophysiology understanding. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):e3-e4. <https://doi.org/10.1111/JDV.16902>
24. Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3):580-6. <https://doi.org/10.1007/S11239-020-02182-9>
25. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
26. Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, Cusini M, Ghislanzoni M, Boggio F, et al. Cutaneous clinico-pathological findings in three covid-19-positive patients observed in the metropolitan area of Milan, Italy. *Acta Dermato-Venereologica.* 2020;100(8):adv00126. <https://doi.org/10.2340/00015555-3490>
27. Campo-Slebi I, Meza-Corso MF, Cárdenas P, Castro-Ayarza JR, González C, Cortés C, et al. COVID-19 in patients with psoriasis: A Latin American case series. *JAAD Int.* 2021;5:96-7. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2021.09.001>
28. 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. <https://doi.org/10.1016/J.JDCR.2020.04.011>
29. Rajan B, Kumar-M P, Bhardwaj A. The trend of cutaneous lesions during COVID-19 pandemic: lessons from a meta-analysis and systematic review. *Int J Dermatol.* 2020;59(11):1358-70. <https://doi.org/10.1111/IJD.15154>
30. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan C, Yeh D, Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020;10(6):537-40. <https://doi.org/10.1542/HPEDS.2020-0123>
31. Mahé A, Birckel E, Krieger S, Merklen C, Bottaender L. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):e246-e247. <https://doi.org/10.1111/JDV.16471>
32. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020;98(2):75-81. <https://doi.org/10.1016/J.JDERMSCI.2020.04.011>
33. Mirza FN, Malik AA, Omer SB, Sethi A. Dermatologic manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. *Int J Dermatol.* 2021;60(4):418-50. <https://doi.org/10.1111/IJD.15168>
34. Conforti C, Dianzani C, Agozzino M, Giuffrida R, Marangi G, di Meo N, et al. Cutaneous Manifestations in Confirmed COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Biology.* 2020;9(12):1-28. <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY9120449>
35. Seirafianpour F, Sodagar S, Mohammad AP, Panahi P, Mozafarpour S, Almasi S, et al. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13986. <https://doi.org/10.1111/DTH.13986>
36. De Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Ionescu M, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):667-70. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.161>
37. Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Masson Regnault M. Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):e299-e300. <https://doi.org/10.1111/jdv.16519>

38. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini B, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044>
39. Askin O, Altunkalem RN, Altinisik DD, Uzuncakmak TK, Tursen U, Kutlubay Z. Cutaneous manifestations in hospitalized patients diagnosed as COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020;33(6). <https://doi.org/10.1111/dth.13896>
40. Rubio-Muniz CA, Puerta-Peña M, Falkenhain-López D, Arroyo-Andrés J, Agud-Dios M, Rodríguez-Peralto J, 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(10):e574-e576. <https://doi.org/10.1111/jdv.16734>
41. Méndez Maestro I, Peña Merino L, Udondo González del Tánago B, Aramburu González A, Orbea Sopena A, Sánchez De Vicente J, et al. Skin manifestations in patients hospitalized with confirmed COVID-19 disease: a cross-sectional study in a tertiary hospital. *Int J Dermatol.* 2020;59(11):1353-7. <https://doi.org/10.1111/ijd.15180>
42. 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). *Ann Pediatr.* 2020;92(6):374-5. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.04.002>
43. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):e244-e245. <https://doi.org/10.1111/jdv.16472>
44. Rivera-Oyola R, Koschitzky M, Printy R, Liu S, Stanger R, Golant A, et al. Dermatologic findings in 2 patients with COVID-19. *JAAD Case Rep.* 2020;6(6):537-9. <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2020.04.027>
45. van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):e300-e301. <https://doi.org/10.1111/jdv.16523>
46. Lu S, Lin J, Zhang Z, Xiao L, Jiang Z, Chen J, et al. Alert for non-respiratory symptoms of coronavirus disease 2019 patients in epidemic period: A case report of familial cluster with three asymptomatic COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(1):518-21. <https://doi.org/10.1002/jmv.25776>
47. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, De Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A, et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(7):872-5. <https://doi.org/10.1111/ced.14277>
48. Mahé A, Birckel E, Merklen C, Lefèbvre P, Hannedouche C, Jost M, et al. Histology of skin lesions establishes that the vesicular rash associated with COVID-19 is not 'varicella-like'. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):e559-e561. <https://doi.org/10.1111/jdv.16706>
49. Keshavarzi A, Mohammadi AA, Ayaz M, Javanmardi F, Hoghoughi M, Yeganeh B, et al. Cutaneous Vesicular of COVID-19 in Two Burn Patients. *World J Plast Surg.* 2020;9(3):331-8. <https://doi.org/10.29252/wjps.9.3.331>
50. García-Gil MF, Monte Serrano J, García García M, Barra Borao V, Matovelle Ochoa C, Ramirez-Lluch M, et al. Acral purpuric lesions associated with coagulation disorders during the COVID-19 pandemic. *Int J Dermatol.* 2020;59(9):1151-2. <https://doi.org/10.1111/ijd.15041>
51. Bouaziz JD, Duong TA, Jachiet M, Velter C, Lesang P, Cassius C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):e451-e452. <https://doi.org/10.1111/jdv.16544>
52. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, Prestinari F, Cogliardi A, Provero M, et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):e346-e347. <https://doi.org/10.1111/jdv.16533>
53. Alramthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(6):746-8. <https://doi.org/10.1111/ced.14243>
54. Pavone P, Marino S, Marino L, Cacciaguerra G, Guarneri C, Nunnari G, et al. Chilblains-like lesions and SARS-CoV-2 in children: An overview in the therapeutic approach. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):2-6. <https://doi.org/10.1111/dth.14502>
55. Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 Pandemic. *Int J Dermatol.* 2020;59(6):739-43. <https://doi.org/10.1111/ijd.14937>
56. Docampo-Simón A, Sánchez-Pujol MJ, Juan-Carpena G, Palazón-Cabanes J, Vergara-De Caso E, Berbegal L, et al. Are chilblain-like acral skin

- lesions really indicative of COVID-19? A prospective study and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):e445-e447. <https://doi.org/10.1111/jdv.16665>
57. Cappel M, Cappel J, Wetter D. Pernio (Chilblains), SARS-CoV-2, and COVID Toes Unified Through Cutaneous and Systemic Mechanisms. *Mayo Clin Proc.* 2020;96(4):989-1005. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.01.009>
58. Kluger N. Livedoid vasculopathy. *Forum for N Dermato-Venerol.* 2018;23(1):3-5. https://doi.org/10.5005/jp/books/13043_34
59. Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(9):1715-21. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.011>
60. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemostasis.* 2020;18(4):844-7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
61. Naderi-Azad S, Vender R. Lessons From the First Wave of the Pandemic: Skin Features of COVID-19 Can Be Divided Into Inflammatory and Vascular Patterns. *J Cut Med Surg.* 2021;25(2):169-76. <https://doi.org/10.1177/1203475420972343>
62. Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, Shapiro J, Pérez B, Goren A, et al. Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: The “Gabrin sign.” *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):680-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.079>
63. Müller Ramos P, Ianhez M, Amante Miot H. Alopecia and grey hair are associated with COVID-19 Severity. *Exp Dermatol.* 2020;29(12):1250-2. <https://doi.org/10.1111/exd.14220>
64. Wambier C, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):308-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.032>
65. Berbert Ferreira S, Gavazzoni Dias MFR, Berbert Ferreira R, Neves Neto AC, Trüeb RM, Lupi O. Rapidly progressive alopecia areata totalis in a COVID-19 patient, unresponsive to tofacitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(7):e411-e412. <https://doi.org/10.1111/jdv.17170>
66. Rizzetto G, Diotallevi F, Campanati A, Radi G, Bianchelli T, Molinelli E, et al. Telogen effluvium related to post severe Sars-Cov-2 infection: Clinical aspects and our management experience. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):1-6. <https://doi.org/10.1111/dth.14547>
67. Shanshal M. COVID-19 related anagen effluvium. *J Dermatol Treat.* 2020;0(0):1-2. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1792400>
68. Moreno-Arrones OM, Lobato-Berezo A, Gomez-Zubiaur A, Arias-Santiago S, Saceda-Corralo D, Bernardez-Guerra C, et al. SARS-CoV-2-induced telogen effluvium: a multicentric study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):e181-e183. <https://doi.org/10.1111/jdv.17045>
69. Natalello G, Luca G De, Gigante L, Campochiaro C, De Lorenzis E, Verardi L, et al. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: Broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement. *Microvasc Res.* 2021;133:104071. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104071>
70. Alobaida S, Lam JM. Beau lines associated with COVID-19. *CMAJ.* 2020;192(36):E1040. <https://doi.org/10.1503/cmaj.201619>
71. Ide S, Morioka S, Inada M, Ohmagari N. Beau's lines and leukonychia in a COVID-19 patient. *Int Med.* 2020;59(24):3259. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.6112-20>
72. Aslan Kayıran M, Cebeci F, Erdemir VA, Aksoy H, Akdeniz N, Gürel MS. Fluorescence of nails and hair on Wood's lamp examination in Covid pandemic; undefined effect of Favipiravir in humans. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):1-4. <https://doi.org/10.1111/dth.14740>
73. Dziedzic A, Wojtyczka R. The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. *Oral Dis.* 2021;27(S3):703-6. <https://doi.org/10.1111/odi.13359>
74. Paradowska-Stolarz AM. Oral manifestations of covid-19: Brief review. *Dental Med Problems.* 2021;58(1):123-6. <https://doi.org/10.17219/dmp/131989>
75. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Cembranel A, Santos A, Silva E, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *International J Infect Dis.* 2020;97:326-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.012>
76. Nuno-Gonzalez A, Martin-Carrillo P, Magaletsky K, Rios M, Herranz Mañas C, Artigas Almazan J, 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(1):184-5. <https://doi.org/10.1111/bjd.19564>
77. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo A, De Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral Manifestations in Patients

with COVID-19: A Living Systematic Review.
J Dental Res. 2021;100(2):141-54. <https://doi.org/10.1177/0022034520957289>