



UNIVERSIDAD CES
Un compromiso con la excelencia

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN PACIENTES CON COVID19 Y SU ASOCIACIÓN CON LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD. OVERVIEW.

Paula Andrea Chacón Jaramillo
María Fernanda Estrada Pérez

Asesor

Anacaona Martínez Del Valle MD MsC MBA
anmartinez@ces.edu.co

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C, octubre del 2021



UNIVERSIDAD CES
Un compromiso con la excelencia

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN PACIENTES CON COVID19 Y SU ASOCIACIÓN CON LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD. OVERVIEW.

**Trabajo de investigación para optar al título de
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA presentado por:**

Paula Andrea Chacón Jaramillo
paula.chacon@urosario.edu.co
María Fernanda Estrada Pérez
mariafe.estrada@urosario.edu.co

Asesor

Anacaona Martínez Del Valle MD MsC MBA
anmartinez@ces.edu.co

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C, octubre del 2021

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

1.	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	12
1.1.	Planteamiento del problema	12
1.2.	Justificación de la investigación	13
1.3.	Pregunta de investigación	15
2.	ANTECEDENTES	16
2.1.	Epidemiología de SARS CoV 2 a nivel mundial	16
2.2.	Fisiopatología de SARS CoV 2 y su relación con la piel	18
2.3.	Manifestaciones cutáneas en pacientes con SARS COV 2.....	20
2.4.	Relación de Manifestaciones cutáneas y la severidad de SARS CoV2	25
2.5.	Importancia de la revisión	25
3.	OBJETIVOS	29
3.1.	Objetivo general	29
3.2.	Objetivos específicos	29
4.	METODOLOGÍA.....	30
4.1.	Protocolo y registro	30
4.2.	Criterios de inclusión	30
4.3.	Estrategia de búsqueda	31
4.4.	Criterios de selección de estudios.....	32
4.5.	Criterios de selección de la población	33

4.6.	Evaluación de la calidad metodológica	33
4.7.	Recopilación de datos.....	33
4.8.	Resumen de datos	34
5.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	35
6.	RESULTADOS.....	36
6.1.	Identificación y selección de estudios.....	36
6.1.	Descripción cualitativa de los datos.....	37
6.2.	Resultados de la evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo	47
7.	DISCUSIÓN.....	50
8.	CONCLUSIONES	54
9.	IMPLICACIONES PARA INVESTIGACIÓN	55
10.	IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA.....	56
11.	CONFLICTO DE INTERESES	57
12.	RECONOCIMIENTOS.....	58
13.	ASPECTOS ADMINISTRATIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	59
14.	REFERENCIAS	64
15.	ANEXOS	67

15.1.	Anexo 1.	67
15.2.	Anexo 2.	68
15.3.	Anexo 3: Artículos excluidos a la revisión de textos completos	69
15.4.	Anexo 4: Tabla de superposición de artículos incluidos en las revisiones seleccionadas	70

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Sistematización de la pregunta de revisión.....	15
Tabla 2 Términos MeSH.....	31
Tabla 3 Algoritmo de Búsqueda.....	32
Tabla 4 Características de los estudios incluidos	38
Tabla 5 Características generales de las manifestaciones cutáneas reportadas en pacientes con SARS CoV 2 en las revisiones incluidas.....	42
Tabla 6 Características discriminadas por revisiones de las manifestaciones cutáneas reportadas en pacientes con SARS CoV 2.....	42
Tabla 7 Tipo de manifestaciones cutáneas, severidad y fase de SARSCoV2.....	46
2	
Tabla 8 Resultados evaluación de calidad metodología de los estudios	49
Tabla 9 Cronograma de actividades	62
Tabla 10 Presupuesto.....	62

RESUMEN

Introducción: El SARS CoV 2 afecta predominantemente las vías respiratorias, sin embargo, es necesario estudiar otros tipos de manifestaciones como las cutáneas y la relación con su severidad.

Objetivo: Examinar la evidencia que existe sobre las manifestaciones cutáneas en pacientes diagnosticados con SARS CoV 2 y su asociación con la severidad de la enfermedad.

Métodos: Revisión umbrella; se consultaron las bases de datos Pubmed, Scopus, Cochrane y Joanna Briggs Institute (JBI); la evaluación crítica, la extracción y síntesis de datos siguió las herramientas recomendadas por el JBI.

Población: Pacientes con infección confirmada para SARS CoV2

Factor de exposición: Mecanismos virales o del huésped que favorecen las manifestaciones cutáneas facilitadas por la infección viral.

Desenlaces: Mediciones de frecuencia y riesgo entre las manifestaciones cutáneas y SARS CoV 2 severo.

Revisiones incluidas: Artículos publicados entre enero de 2020 y junio de 2021 en español e inglés, incluyendo sistemáticas, de riesgo, de alcance, entre otras.

Resultados: Se hizo la revisión de 544 artículos, 46 estaban duplicados y 474 no cumplieron criterios de selección; los 12 artículos seleccionados describen 7.537 pacientes con SARS CoV 2 con manifestaciones cutáneas. Las lesiones más frecuentemente reportadas fueron: maculopapular y multiforme (46,9%), pernio y

sabañones (35,9%), y urticaria (19,7%). No fue posible generar metaanálisis sobre posibles asociaciones, pues la mayoría de revisiones reportaban información narrativa sobre severidad y el resto median de forma heterogénea.

Conclusiones: Las lesiones más prevalentes son las maculopapulares y multiformes; el sabañón y las vesiculares sugieren un diagnóstico inicial; las maculopapulares y vasculares aumento severidad.

Palabras clave: SARS CoV 2; púrpura; livedo reticulares; urticaria; varicela; eritema pernio; exantema

ABSTRACT

Introduction: SARS CoV 2 predominantly affects the respiratory tract, however, it is necessary to study other types of manifestations such as skin manifestations and the relationship with their severity.

Objective: To examine the evidence that exists on skin manifestations in patients diagnosed with SARS CoV 2 and its association with the severity of the disease.

Methods: Umbrella review; Pubmed, Scopus, Cochrane and Joanna Briggs Institute (JBI) databases were consulted; critical appraisal, data extraction and synthesis followed the tools recommended by the JBI.

Population: Patients with confirmed SARS CoV2 infection.

Exposure factor: Viral or host mechanisms that favor skin manifestations facilitated by viral infection.

Outcomes: Frequency and risk measurements between skin manifestations and severe SARS CoV 2.

Reviews included: Articles published between January 2020 and June 2021 in Spanish and English, including systematic, risk, scope, among others.

Results: 544 articles were captured, 46 were duplicates and 474 did not meet selection criteria; The 12 selected articles describe 7,537 patients with SARS CoV 2 with cutaneous manifestations. The most frequently reported lesions were: maculopapular and multiform (46.9%), pernio and chilblains (35.9%), and urticaria

(19.7%). It was not possible to generate meta-analysis on possible associations, since most reviews reported narrative information on severity and the rest had a heterogeneous mediation.

Conclusions: The most prevalent lesions are maculopapular and multiform; chilblains and gallbladders suggest an initial diagnosis; the maculopapular and vascular ones increased severity.

Keywords: SARS CoV 2; purpura; livedo reticularis; urticaria; chickenpox; chilblains; exanthema

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema.

Un nuevo virus de ARN de la familia Coronaviridae, llamado coronavirus 2' (SARS CoV 2), fue identificado en pacientes con neumonía en Wuhan, China, en diciembre de 2019 (1–3). El virus se propagó rápidamente hasta que la Organización Mundial de la Salud, declaró la enfermedad por SARS CoV 2 como pandemia el 11 de marzo del 2020 (2,3). Desde su aparición en diciembre de 2019 hasta junio de 2021 más de 176.000.000 personas han contraído SARS CoV 2, y más de 3.000.000 han muerto por su causa (4). Al 14 de junio de 2021, según reportes del Ministerio de Salud, hay 3.753.224 casos confirmados, 95.778 muertes, 3.477.656 recuperados y 138.634 casos activos, de los cuales 6.931 se encuentran en condición crítica (5).

El espectro clínico de SARS CoV 2 es bastante heterogéneo, puede progresar de una forma asintomática o con manifestaciones clínicas leves, moderadas a graves e inclusive a enfermedad crítica, caracterizada por la aparición de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla orgánica multisistémica (FOM), que en algunas ocasiones tiene desenlaces fatales (1). Pese a que el SARS CoV 2 afecta predominantemente a las vías respiratorias hay cada vez más información de nuevas manifestaciones y la literatura reciente muestra aumento de las manifestaciones cutáneas (1).

La incidencia de la enfermedad cutánea en pacientes con SARS CoV 2 varía ampliamente en los limitados estudios reportados desde tan solo el 0,2% hasta el 20,4% (2,6). Basados en datos de la literatura, las lesiones cutáneas se subdividen en erupción urticarial, erupción eritematosa máculo-papular, erupción vesiculosa, patrón acral tipo eritema pernicio, patrón de livedo reticularis y púrpura (1,3,7). Algunas de estas manifestaciones cutáneas aparecen antes de los síntomas de

SARS CoV 2, lo que sugiere que podrían ser signos de presentación del mismo (8). Existen en la literatura estudios que reportan asociación entre la severidad SARS CoV 2 y patrón urticarial y livedo reticularis, sin embargo, hay estudios en donde las lesiones cutáneas no tuvieron asociación con la severidad de SARS CoV 2 (9,10). Por lo tanto, la relación entre las manifestaciones cutáneas y la gravedad de la enfermedad sigue siendo un tema discutible (8).

Debido a la inconsistencia de los datos sobre la asociación entre las presentaciones cutáneas de la SARS CoV 2 con la severidad de este, es necesario la identificación de factores pronósticos clínicos que puedan contribuir a la identificación temprana de posibles complicaciones (7,8). Este estudio pretende examinar la evidencia que existe sobre las manifestaciones cutáneas en pacientes diagnosticados con SARS CoV 2 y su asociación con la severidad de la enfermedad.

1.2. Justificación de la investigación.

Este estudio busca examinar la evidencia que existe sobre las manifestaciones cutáneas en pacientes diagnosticados con SARS CoV 2 y su asociación con la severidad de la enfermedad, además describir nuevas manifestaciones clínicas relacionadas con el SARS CoV 2 y de esta manera impactar en la detección temprana de cuadros severos.

Actualmente la pandemia por SARS CoV2 se considera una Emergencia de Salud Pública y aún se encuentra en periodo pandémico a pesar de múltiples esfuerzos de grupos multidisciplinarios. Para la asignación de recursos económicos y hospitalarios durante esta pandemia, es necesaria la identificación de factores pronósticos, que permitan la detección temprana de pacientes clasificados con enfermedad severa para que de esta manera puedan recibir un manejo oportuno y acorde a sus necesidades (11).

A pesar que las manifestaciones cutáneas de SARS CoV 2 son poco frecuentes, algunas de las manifestaciones cutáneas aparecen antes de los signos y síntomas más comúnmente asociados a SARS CoV 2 lo que sugiere que podrían ser signos de presentación de este (8). Es de gran importancia que los médicos conozcan estas presentaciones, ya que pueden contribuir al diagnóstico temprano, de esta manera predecir la severidad de la infección y hacer un rápido manejo de la enfermedad (3). Adicionalmente, esto podría ser una ayuda valiosa para el control epidemiológico de la misma (3).

Existen algunos estudios en la literatura que han abordado el tema de manera amplia y diferente, es necesario integrar toda esta información debido a la gran variedad de presentaciones dermatológicas notificadas, así como la inconsistencia de la asociación entre manifestaciones cutáneas y la severidad de la enfermedad; además, estas manifestaciones pueden ser útiles para identificar portadores asintomáticos de SARS CoV 2, lo que potencialmente podría usarse para disminuir la transmisión viral, pues facilita aplicar oportunamente las medidas preventivas, de igual manera el estar alertados al reconocer las lesiones que están asociadas con curso leve y severo de la enfermedad.

Por lo anterior, el presente estudio de tipo revisión umbrella de la literatura examinará la evidencia que se ha logrado acumular durante los meses documentados de casos relacionados con la infección por SARS CoV 2 sobre las principales manifestaciones cutáneas en pacientes diagnosticados con SARS CoV 2 y su asociación con la severidad de la enfermedad, mediante la búsqueda de la literatura en bases de datos especializadas en ciencias de la salud, donde se extraerán datos clínicos relevantes para identificar y describir información que pueda aportar a la investigación

1.3. Pregunta de investigación.

¿Cuál es la evidencia que existe acerca de la asociación entre las manifestaciones cutáneas en pacientes diagnosticados con SARS CoV 2 y la severidad de la enfermedad?

Tabla 1 Sistematización de la pregunta de revisión

Población	Personas vacunadas o no, susceptibles de infección por SARS-Cov-2
Factor de exposición	Mecanismos virales o del huésped que favorecen la presentación de manifestaciones cutáneas facilitadas por la infección viral
Desenlaces	Incremento de riesgo de enfermedad severa, aumento de requerimiento de soporte cardiovascular y ventilatorio, enfermedad severa y muerte.
Tipos de revisiones incluidas	Se incluirán revisiones sistemáticas, revisiones de factores de riesgo, de alcance, de etiología y riesgo, rápidas y de métodos mixtos.

2. ANTECEDENTES

2.1. Epidemiología de SARS CoV 2 a nivel mundial.

El nuevo coronavirus humano, responsable de la pandemia actual de SARS CoV 2, se identificó por primera vez en diciembre de 2019, en la provincia de Wuhan, China (12). Este es uno de los coronavirus que afecta a los humanos, entre los que se destacan el SARS CoV (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo) y el MERS CoV (coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio). Por su parte, al analizar la transmisión del SARS CoV 2, se identifica que este es altamente contagioso, por lo que puede transmitirse por contacto directo, por micro secreciones de saliva o mucosidad al hablar o toser cerca de otra persona (13).

En la primera etapa los valores reproductivos básicos (R_0) para SARS CoV 2 se calcularon entre 2 y 3,5, lo que indica que un paciente podría transmitir la enfermedad de dos a tres personas (6). Posteriormente el Equipo de Respuesta a SARS CoV 2 de Imperial College London y modelos matemáticos desarrollados, hablaron de un período de incubación de 5.1 días y un $R_0 = 2.4$ (14). Sin embargo, a lo largo del periodo pandémico se han estimado otros tiempos de incubación y el número básico de reproducción (R_0) se ha estimado en 5,2 (IC del 95%: 4,1–7,0) y 2,2 (IC del 95%, 1,4–3,9), respectivamente. El tiempo en días desde el inicio de los síntomas respiratorios / sistémicos y las manifestaciones cutáneas es de alrededor de 6,8 días, con una duración media de las lesiones de 9 días (15).

La infección por SARS CoV 2 puede provocar cinco resultados diferentes: personas infectadas sin manifestaciones clínicas o asintomáticas (1,2%); casos leves a moderados (80,9%); casos graves (13,8%); caso crítico (4,7%); y casos que provocan la muerte secundaria a insuficiencia respiratoria aguda, shock séptico o disfunción multiorgánica (2,3%) (1,13). A pesar de que en la actualidad no se

conocen los resultados a largo plazo del SARS CoV 2, es posible que las personas con enfermedades graves sufran secuelas importantes (16). Por su parte, la persistencia de la sepsis es asociada con mayor riesgo de mortalidad en un tiempo de al menos 2 años, nuevas discapacidades físicas, deterioros cognitivos, mayores vulnerabilidades a las infecciones recurrentes y un alto deterioro de la salud. Al respecto, se espera observar secuelas parecidas en supervivientes de SARS CoV 2 grave (16).

Durante el manejo de los pacientes con infección por SARS CoV 2 es probable que las manifestaciones cutáneas no sean documentadas o se pasen por alto debido a los esfuerzos dirigidos a patologías que comprometen la vida. Los estudios iniciales de China central informaron baja frecuencia de enfermedades de la piel en pacientes con SARS CoV 2. Entre los 1099 casos confirmados en Wuhan, se reportó que solo el 0,2% presentó síntomas cutáneos (17). El primer informe del norte de Italia sobre 88 pacientes con SARS CoV 2, observó síntomas cutáneos en 18 pacientes (20,4%) de los cuales 8 pacientes desarrollaron signos cutáneos al inicio de la enfermedad y ningún paciente después de la hospitalización (17).

Algunas series de caso sobre manifestaciones cutáneas en SARS CoV 2 concluyeron que las lesiones dermatológicas se podrían agrupar en dos grandes grupos; inflamatorio y exantemático (1). Por otro lado, cuatro revisiones de la literatura concuerdan que las manifestaciones cutáneas encontradas varían desde erupciones similares a varicela, urticaria aguda, lesiones similares a eritema pernio, exantema máculopapular hasta púrpura y livedo reticularis (1,2,9,10)

Zhao et al. reportaron que los síntomas cutáneos de SARS CoV 2 aparecen en pacientes de todas las edades con diferentes niveles de gravedad (18), sin embargo, dos revisiones de la literatura afirman que los pacientes con lesiones

similares a eritema pernio eran más jóvenes y los pacientes con lesiones vasculares eran personas mayores (8,17).

Estas lesiones cutáneas se caracterizan por tener una gran variedad de características clínicas; dos estudios observacionales que incluyeron 312 pacientes de los cuales de 13 a 72 pacientes presentaron manifestaciones cutáneas, afirman que las erupciones máculopapulares parecen ser una de las lesiones más comunes que se presentan en los casos de pacientes con infección por SARS CoV 2 (19,20). Por el contrario, Perna et al. describen que el eritema pernio es el más común, representado casi la mitad de todas las lesiones cutáneas caracterizadas (21).

Por otro lado, algunos estudios afirman que las manifestaciones cutáneas predominan en mujeres de mediana edad, describiendo una relación Hombre: mujer de 1:9 (2,21); adicionalmente, se describen algunas revisiones de caso donde se encontró un número casi igual de pacientes masculinos y femeninos (hombre: mujer = 0,94) (2). A pesar de múltiples esfuerzos en la actualidad el papel de las manifestaciones cutáneas parece ser incierto en el diagnóstico de SARS CoV 2 (21).

Asimismo, se ha identificado que entre el 4 y el 17% de los pacientes con SARS CoV 2 únicamente presentan manifestaciones cutáneas en ausencia de síntomas sistémicos (8,22). Por último, En la mayoría de los estudios, los pacientes que manifestaron síntomas y signos cutáneos presentaron una resolución del cuadro entre 2 a 15 días (9,10,23).

2.2. Fisiopatología de SARS CoV 2 y su relación con la piel

Para abordar la pandemia de SARS CoV 2 y reducir las tasas de mortalidad, es importante comprender la historia natural y los mecanismos inmunológicos subyacentes de la enfermedad para así desarrollar intervenciones preventivas y

terapéuticas (24). La historia natural de la enfermedad se puede dividir en cuatro fases, desde la incubación hasta la enfermedad crítica en la que los efectos citotóxicos directos del SARS CoV 2, la coagulopatía y las respuestas inmunitarias exacerbadas desempeñan un papel fundamental en la progresión a una enfermedad grave (24).

El principal órgano blanco es el tracto respiratorio superior y/o inferior sin embargo, las manifestaciones extrapulmonares se observan en un cuarto a un tercio de los pacientes hospitalizados (24). Hay cuatro mecanismos involucrados en la fisiopatología de la lesión multiorgánica, el primero, la toxicidad viral directa, el segundo la desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), el tercero el daño de las células endoteliales y trombo-inflamación y el cuarto la desregulación del sistema inmunológico y síndrome de liberación de citocinas que causa lesiones orgánicas diseminadas (24).

La entrada del SARS CoV 2 a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA) en las células endoteliales de los capilares arteriales y venosos genera el reclutamiento de células inmunosupresoras innatas con características protrombóticas (síndrome tipo “sepsis viral”), favoreciendo eventos micro y macrotromboembólicos (ictus, infarto, miocarditis y pericarditis) (24). Por otro lado, se ha demostrado la expresión del gen ACE2 del receptor celular del SARS CoV 2 en varios tejidos humanos, incluidos la piel y el tejido adiposo, siendo los adipocitos reservorio viral (25).

Según Sachdeva et al, los mecanismos de las alteraciones cutáneas de SARS CoV 2 aún son poco conocidos, pero prevalecen algunas teorías comunes. Se puede inferir que partículas virales al estar presentes en los vasos sanguíneos cutáneos en pacientes con infección por SARS CoV 2 predisponen el desarrollo de vasculitis linfocítica, parecida a la observada en la arteritis trombofílica inducida por

inmunocomplejos sanguíneos que activan citocinas (9). Por su parte, los queratinocitos podrían ser objetivos secundarios tras activarse las células de Langerhans, induciendo así múltiples manifestaciones clínicas (9).

Por otro lado, Gianotti et al, describen que dentro de la fisiopatología de las manifestaciones cutáneas la activación del sistema inmunológico moviliza linfocitos y células de Langerhans que llegan a través de la piel a ganglios linfáticos (26). El virus induce la creación de inmunocomplejos, esto puede llevar a los linfocitos T auxiliares CD4 + a producir citocinas, como IL-1, IFN- γ y TNF- α , y a reclutar eosinófilos, linfocitos T citotóxicos CD8 +, linfocitos B y células asesinas naturales (NK) que conducen a una arteritis trombofílica linfocítica (26). La sepsis o las infecciones virales graves podrían activar la cascada de citocinas induciendo un fenómeno de coagulación intravascular diseminada (CID), al igual que observamos en la piel y en los pulmones y riñones de pacientes con SARS CoV 2 (26).

2.3. Manifestaciones cutáneas en pacientes con SARS COV 2.

Aunque se sabe que el SARS CoV 2 es un nuevo coronavirus que causa principalmente Neumonía Intersticial e insuficiencia respiratoria, informes recientes en todo el mundo, han detectado que este virus puede estar asociado a manifestaciones cutáneas (23). Estos síntomas pueden ser útiles para identificar portadores asintomáticos de SARS CoV 2, lo que puede ayudar a reducir la transmisión viral, permitiendo a los funcionarios de la salud aplicar medidas adecuadas y además reconocer las lesiones que están asociadas con curso leve y severo de la enfermedad (23,27).

Los patrones de manifestaciones cutáneas más comúnmente identificadas son patrón urticarial, vesicular, livedo reticularis, eritema pernio, petequial o púrpura y máculopapular o morbiliforme (9,10,22). Se pueden reconocer otros patrones como

pitiriasis rosada, kawasaki-like y eritema multiforme, sin embargo, son poco frecuentes y puede que no estén directamente relacionados con el virus SARS CoV 2 (22,23). Estas lesiones se manifestaron después del inicio de los síntomas sistémicos de SARS CoV 2 en la mayoría de las veces (8–10,22,27), sin embargo, en el estudio de Perna en el 75% de los pacientes, las lesiones cutáneas aparecieron antes que las demás manifestaciones clínicas típicas (21).

2.2.1 Exantema máculopapular.

El exantema máculopapular se caracteriza por máculas eritematosas cubiertas de pequeñas pápulas, o con grandes placas, puede ser perifolicular, confluir y estar asociada a la descamación (10).

La mayoría de las lesiones se localizan en el tronco no obstante, se han descrito de manera difusa, solo extremidades, talones o cara y dos estudios lo han descrito de naturaleza centrifuga, iniciando en la región periumbilical o el tronco y posteriormente extendiéndose distalmente (10,28). Además, se ha observado que el prurito está presente en el 56% de los pacientes con lesiones máculopapulares (9,29).

En cuanto a la aparición del exantema máculopapular y los síntomas sistémicos de SARS CoV 2, hay una gran variación en la literatura, una serie de casos de España informa la aparición simultánea, pero otros estudios observaron que los síntomas cutáneos se manifestaron después del inicio de los síntomas respiratorios del SARS CoV 2 en la mayoría de las veces (9,10,27,28).

La duración media de este tipo de lesión es de 9 a 11,6 días (10,28) y en cuanto a la edad de presentación, Daneshgaran et al observaron que la edad media de presentación fue de 53,2 años (23).

Este patrón fue la manifestación cutánea más común en varios estudios, en una serie de casos de 375 pacientes con lesiones cutáneas asociadas a SARS-CoV 2 se identificó una prevalencia del 47% (9,28,30). Sin embargo, Daneshgaran et al encontraron que las lesiones acrales fueron el patrón más comúnmente identificado seguido de erupciones máculopapulares (23).

2.2.2 Patrón vesicular.

El patrón vesicular se caracteriza por una lesión de contenido líquido, a menudo sobre una base eritematosa, con tamaño menor a 1 centímetro, suelen tener un aspecto más disperso que difuso, además afectan sobre todo el tronco y las extremidades (10). A diferencia de la varicela, estas son lesiones más pequeñas, monomorfas y localizadas, sin embargo algunos estudios reportan distribuciones polimórficas y difusas (10,23). La localización más común es el tronco pero también se han identificado, en un buen número de casos, en las extremidades (28). La prevalencia de síntomas pruriginosos varía entre el 40,9% y el 83,3% dependiendo del estudio (28).

Por otro lado, las lesiones vesiculares suelen aparecer en pacientes de mediana edad, con una media edad de 48,3 años y la duración descrita es de 8,4 a 10,4 días (10,28). La prevalencia del patrón vesicular oscila entre 1,67% y el 15% (2,8,22,23,28,30). El momento de aparición de las vesículas en relación con otros síntomas del SARS CoV 2 varía entre los estudios, Gottlieb et al. Encontraron que en la mayoría de los casos, la erupción vesicular precedió a otros síntomas, por el contrario en un estudio español se observó que la mayoría de las lesiones se producían al mismo tiempo que otros síntomas sistémicos, mientras que en dos estudios de Italia se informó de que la mayoría de las lesiones aparecían después de los síntomas de SARS CoV 2 (10,28).

2.2.3 Patrón Urticarial.

El patrón urticarial se presenta con habones o placas eritematosas, generalmente asociadas a prurito, Singh et al indicaron la presencia de prurito en el 92% de los pacientes (10,28). Puede afectar tronco, extremidades, cabeza, sin comprometer palmas ni plantas; en una de las series más amplias de 73 pacientes con urticaria que dieron positivo para SARS CoV 2, se observó que el tronco era la localización más afectada (10).

La edad promedio de afectación es de 38,3 años con una duración descrita de 6,8 días (23,28). La prevalencia del patrón urticarial varía dependiendo del estudio desde el 10,9% hasta el 17% (2,8,15,22,23,31). En cuanto a la aparición de las lesiones urticariales, varios estudios concuerdan que el inicio de las lesiones se produce generalmente de forma concomitante con otros síntomas del SARS CoV 2 (8,10,23,28).

2.2.4 Eritema pernio.

El eritema pernio también conocido como sabañones se presentan como máculas y pápulas, nódulos, en ocasiones ampollas eritemato-violáceas, que afectan los dedos de las manos y los pies (acrales) que solían tener una afectación asimétrica, igualmente en ocasiones se observó asociación a dolor o prurito, Gottlieb et al comunicaron que en el 32% de los casos de SARS CoV2 y eritema pernio asociado presentaban dolor y el 30% prurito (10,28).

Habitualmente, se han observado en adolescentes y adultos jóvenes, con una edad descrita entre 23 a 32 años (10,28). Adicionalmente, se ha informado una duración de las lesiones de 12,7 días (10).

En una revisión de la literatura realizada por Daneshgaran et al se observó que las lesiones acrales fueron el patrón más comúnmente identificado (40,4% de todos los casos) (23) . Sin embargo, esto no es el común de los estudios ya que se ha descrito una prevalencia entre el 10,1% hasta el 19%, no siendo esta la lesión cutánea más comúnmente encontrada (8,15,22,31,32). Asimismo, el eritema pernio suele aparecer posterior al inicio de los síntomas sistémicos del SARS CoV 2 y frecuentemente se ha encontrado en pacientes asintomáticos en donde el único síntoma es el eritema pernio (8,28).

2.2.5 Livedo reticularis.

El livedo reticularis descrito en pacientes con SARS CoV2, se caracteriza por lesiones con patrón reticular en la piel, eritematosas o violáceas, y se presenta de forma difusa, en comparación con el livedo reticularis que no es secundario a SARS CoV 2, el cual se evidencia en áreas dependientes de la gravedad (10,28). Generalmente afecta tronco, superficie flexora de antebrazos, cara dorsal de las manos y los pies (28). Comúnmente, afecta a pacientes de edad avanzada, la edad descrita comprende entre 63 a 77 años y el tiempo medio de duración es de 9,4 días (10,23).

El livedo reticularis en SARS CoV 2 parece ser una de las manifestaciones cutáneas menos reportadas durante la pandemia, desde el 1 al 6%. (2,15,21–23,32). Se ha observado que estas lesiones se produjeron concomitantemente con otros síntomas de SARS CoV 2 (23).

2.2.6 Petequias/Purpura.

El patrón petequeial se caracteriza por ser máculas hemorrágicas subdérmicas de menos de 2 milímetros las cuales no desaparecen con la digitopresión, mientras que las lesiones purpúricas son lesiones de mismas características de más de 2 milímetros (10,28). Las lesiones se localizan de forma difusa, acral o en extremidades (28). Frecuentemente, afecta a pacientes de edad avanzada con media de edad de 77,5 años y al ser la manifestación que se describe con menos frecuencia, el tiempo de duración no está claramente definido (10,23).

La prevalencia de esta manifestación cutánea no está comúnmente descrita en la literatura, sin embargo en un estudio retrospectivo realizado en Francia con 277 pacientes con lesiones cutáneas informó de la presencia de patrón petequeial en solo el 3% de los pacientes (28). Además, en dos series de casos con un pequeño número de lesiones petequiales / pupúricas, describieron su aparición posterior al inicio de los síntomas sistémicos de SARS CoV2 (28).

Se debe prestar atención a las manifestaciones cutáneas por SARS CoV 2 en la práctica clínica, ya que algunas pueden surgir antes de la aparición de las manifestaciones respiratorias y podría orientar el manejo médico a seguir, al igual que pueden ser un marcador pronóstico útil en estos pacientes (23,27).

2.4. Relación de Manifestaciones cutáneas y la severidad de SARS CoV2.

Dentro de las manifestaciones clínicas secundarias a la infección por SARS CoV 2, las lesiones cutáneas se han relacionado cada vez más con la infección por este virus. Sin embargo, su relación con la severidad aún son temas de debate dado que no se ha determinado una relación directa con el SARS-CoV-2 en su patogenia (15).

Algunos patrones de manifestaciones cutáneas en pacientes con SARS CoV 2 se presentan específicamente en pacientes con SARS CoV 2 severo. Gottlieb et al observaron que la urticaria generalmente estaba asociada a una enfermedad más severa, con una tasa de mortalidad del 2% en la población estudiada, e igualmente el livedo reticularis se presentó más en pacientes con enfermedad severa, con un tasa de 10% de mortalidad (10). Por otro lado, el estudio realizado por Jindal et al encontró que los pacientes que desarrollaron urticaria tenían una enfermedad grave con mayor mortalidad, al igual que los pacientes con livedo reticularis los cuales eran pacientes mayores con enfermedad grave (2). El estudio realizado por Daneshgaran et al apoya el estudio antes mencionado, ya que observaron que las erupciones vasculares (livedo, púrpura y necrosis) se asocian con tasas más altas de hospitalización y ventilación mecánica, en comparación con las otras manifestaciones cutáneas (23).

Según Jamshidi et al se ha descrito una tasa de mortalidad global entre los pacientes con SARS CoV 2 y manifestaciones cutáneas de 4.5%, donde se resalta que los pacientes con lesiones tipo urticaria presentaban la tasa de mortalidad más baja (2.2%) sin embargo, describe una tasa de mortalidad más alta en pacientes con infección por SARS CoV 2 y lesiones vasculares (18,2%) (8). Independientemente del tipo de lesiones cutáneas, el 80% de los pacientes con SARS CoV 2 y manifestaciones cutáneas experimentaron una enfermedad SARS CoV 2 leve y moderada, y el 20% una grave (8).

Según Matar et al en los pacientes con erupciones, se encontró cuadros clínicos graves en el 64% de los casos y muerte en el 2%, mientras que se evidenció, respectivamente, en el 0% al 5% de los pacientes con eritema pernio (15).

Sin embargo, dado la poca información alrededor de la asociación entre SARS CoV 2 y la gravedad del cuadro, algunos autores reportan que no se evidenció una relación entre la gravedad de la enfermedad y las manifestaciones cutáneas (32).

En relación con la fisiopatología, Zhao et al observaron que las lesiones similares a eritema pernicio en pacientes con SARS CoV 2, presentan una relación fisiopatológica con la alteración de la coagulación sanguínea y la acroisquemia podría estar asociada con el estado de hipercoagulación en pacientes con SARS CoV 2 grave (18). Recientemente, este tipo de lesiones cutáneas también se encontraron en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos, probablemente causadas por un trastorno de la coagulación o una reacción de hipersensibilidad (18).

En relación con lo anterior, Li et al describieron que las lesiones cutáneas como púrpura y lesiones similares al livedo reticularis, pueden ser un signo de una enfermedad rápidamente progresiva o potencialmente mortal (31).

Jamshidi et al publicó en febrero de 2021 una revisión sistemática de estudios relevantes publicados entre enero y julio de 2020, donde de 381 artículos, 47 cumplieron los criterios de inclusión y se examinaron un total de 1.847 pacientes con SARS CoV 2 confirmado (8), dentro de los principales hallazgos encontrados se describe que la frecuencia global de manifestaciones cutáneas en pacientes con SARS CoV 2 fue del 5,95% (8). La erupción máculopapular fue la principal afectación cutánea informada (37,3%) que se presentó comúnmente en mujeres de mediana edad con una gravedad intermedia de la enfermedad (8). El 48% de los pacientes tenían una enfermedad leve, 32% moderada y 20% grave por SARS CoV 2 (8). La enfermedad leve se correlacionó principalmente con lesiones similares a eritema pernicio y urticaria y los pacientes con lesiones vasculares experimentaron una enfermedad más grave (8).

El 72% de los pacientes con lesiones similares al eritema pernio mejoraron sin medicación (8). Por último, reportan una tasa de mortalidad global de 4,5%, donde los pacientes con lesiones tipo púrpura y livedo reticularis tuvieron la tasa de mortalidad más alta (8). Concluyeron que la aparición de manifestaciones cutáneas en pacientes con SARS CoV 2 no es un indicador de la gravedad de la enfermedad y depende en gran medida del tipo de lesión cutáneas, sin embargo pacientes que presenten lesiones tipo púrpura y livedo reticularis deben considerarse pacientes de alta prioridad para recibir atención médica adicional (8).

2.5. Importancia de la revisión

Teniendo en cuenta lo anterior, se identifica que la importancia de la presenta revisión umbrella se centra en que esta se enfoca precisamente en identificar las evidencias de asociación descritas en la literatura entre la presentación de manifestaciones cutáneas con severidad; las revisiones previamente realizadas tienen un enfoque con una orientación centrada en la prevalencia.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general.

Examinar la evidencia que existe sobre las principales manifestaciones cutáneas en pacientes diagnosticados con SARS CoV 2 y su asociación con la severidad de la enfermedad.

3.2. Objetivos específicos.

- 3.2.1 Identificar las principales manifestaciones cutáneas en los pacientes con SARS CoV 2.
- 3.2.2 Sintetizar las manifestaciones cutáneas que se asocian con la severidad de SARS CoV 2.

4. METODOLOGÍA.

4.1. Protocolo y registro.

Esta revisión se ajusta las recomendaciones del JBI (Joanna Briggs Institute) de revisiones Umbrella con matrícula PROSPERO, 18/07/2021, número de registro CRD42021259303 (33).

4.2. Criterios de inclusión.

Participantes

Pacientes con prueba confirmatoria de SARS CoV 2 con o sin manifestaciones cutáneas que hayan consultado a un servicio de salud.

Factor de exposición

Pacientes con diagnóstico de SARS CoV 2 severo que durante el curso de la enfermedad hayan desarrollado manifestaciones cutáneas tales como: Erupción urticarial, erupción eritematosa máculo-papular, erupción vesiculosa, patrón acral tipo eritema pernio, patrón de livedo reticularis y púrpura.

Resultado

Medidas de frecuencia, prevalencia, incidencia acumulada, densidad de incidencia y medidas de asociación, RP OR y RR, entre las manifestaciones cutáneas y SARS CoV 2 severo.

Contexto

Se estudiaron pacientes diagnosticados con SARS CoV 2 que hayan acudido a atención en salud ya sea consulta externa, hospitalización o servicio de

urgencias, a nivel mundial sin exclusión de género, raza ni condición sociocultural.

Tipos de estudio

Se incluirán revisiones sistemáticas, revisiones de factores de riesgo, de alcance, de etiología y riesgo, rápidas y de métodos mixtos. Además, se limitará a los idiomas español e inglés.

4.3. Estrategia de búsqueda.

Se realizó una búsqueda de la literatura en las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane, JBI y SCOPUS, desde enero 2020 hasta junio 2021.

Se utilizaron los términos de búsqueda dispuesto en la tabla 2 mediante palabras MeSH, proceso en el cual se generaron algoritmos de búsqueda particulares para cada base de datos, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 2 Términos MeSH

COVID 19
SARS COV
Skin manifestations
Exanthema
Skin diseases, vesiculobullous
Chickenpox
Livedo reticularis
Chilblains
Purpura
Urticaria

Tabla 3 Algoritmo de Búsqueda

Base de datos	de Algoritmo	Alcance	Fecha de búsqueda
PUBMED	((("covid 19"[MeSH Terms]) OR ("sars cov 2"[MeSH Terms])) AND (((((((("skin manifestations"[MeSH Terms]) OR (urticaria[MeSH Terms]) OR ("chickenpox"[MeSH Terms]) OR ("skin diseases, vesiculobullous"[MeSH Terms]) OR ("livedo reticularis"[MeSH Terms]) OR ("exanthema"[MeSH Terms]) OR ("chilblains"[MeSH Terms]) OR ("purpura"[MeSH Terms]))	52 artículos	4/06/2021
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY ("covid 19" AND "severe" AND "skin manifestations" OR urticaria OR chickenpox OR varicella OR "livedo reticularis" OR exanthema OR chilblains OR purpura) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re"))	492 artículos	4/06/2021
COCHRANE	"Covid 19".kw. and ("Skin manifestations" or Urticaria or "livedo reticularis" or "skin diseases" or exanthema or chilblains or purpura or varicella or chickenpox).af.	0	5/06/2021
JBI	"COVID 19"; "Skin manifestations"; "chickenpox"; skin diseases, vesiculobullous"; varicella; exanthema; "livedo reticularis"; chilblains; purpura	0	5/06/2021

4.4. Criterios de selección de estudios

Para la selección de los artículos, se incluyeron los estudios que describían datos sobre hallazgos clínicos relacionados con manifestaciones cutáneas en pacientes con SARS CoV 2 confirmado. Adicionalmente solo se incluyeron artículos en español e inglés, artículos de revisiones sistemáticas, revisiones de factores de

riesgo, de alcance, de etiología y riesgo, rápidas y de métodos mixtos, publicadas desde enero 2020 hasta junio 2021.

Se excluyeron del análisis los artículos duplicados y los artículos sin datos sobre manifestaciones cutáneas por SARS CoV 2. Adicionalmente, se excluyeron las revisiones sistemáticas de texto y opiniones, revisiones sistemáticas de efectividad, de evidencia económica y revisiones tipo umbrella. Dos autores revisaron de forma independiente los artículos seleccionados a través de la herramienta rayyan intelligent systematic review (34). Por último, un tercero (tutor) solucionó las discrepancias entre los primeros revisores entre artículos.

4.5. Criterios de selección de la población

Para la selección de la población, se incluyeron pacientes diagnosticados con SARS CoV 2 con o sin manifestaciones cutáneas antes o durante el inicio de la enfermedad.

Exclusión de pacientes con manifestaciones tipo necrosis, pitiriasis versicolor, eritema multiforme, Kawasaki-like y lesiones cutáneas asociadas al ejercicio médico de los profesionales de la salud.

4.6. Evaluación de la calidad metodológica

Se utilizó el instrumento de la lista de verificación de evaluación crítica del JBI para revisiones sistemáticas y síntesis de la evaluación. (Anexo 1)

4.7. Recopilación de datos

Para la extracción de datos se utilizó el “Formulario de extracción de datos del JBI para la recopilación de datos de revisiones sistemáticas y síntesis de investigación” con algunas modificaciones (Anexo 2). Para el análisis, se seleccionaron los datos sobre detalles del estudio, año de publicación, autor, objetivos, fuentes de información consultadas, rango de año de estudios incluidos, números de estudios

incluidos, tipos de estudios incluidos, país de origen de los estudios, instrumentos de evaluación, evaluación de la calidad de estudios, número de casos con manifestaciones cutáneas, resultados, desenlace, manifestación cutánea, duración media de las lesiones, gravedad, sexo y edad.

Las presentaciones cutáneas relacionadas con SARS CoV 2 se clasificaron en seis grupos: Eritema pernio, patrón vesicular, lesiones tipo urticaria, exantema máculopapular, livedo reticulares y patrón petequial/púrpura.

4.8. Resumen de datos

Se evaluaron los siguientes criterios según el concepto GRADE para la realización del resumen de la síntesis de las investigaciones incluidas: Calidad de los estudios primarios, diseño de los estudios primarios, coherencia y franqueza. Se agruparon los datos obtenidos según las medidas de frecuencia, prevalencia, incidencia acumulada, densidad de incidencia y medidas de asociación, RP OR y RR, entre las manifestaciones cutáneas y SARS CoV 2 severo.

Posteriormente, para controlar el sesgo relacionado con que varias de las revisiones incluidas puedan contener mismos estudios primarios en sus análisis, se hizo la matriz de superposición de estudios, identificando si los estudios primarios se repiten y cuántas veces lo hacían.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En relación el nivel de riesgo que implica el desarrollo de este estudio, conforme a lo estipulado en la resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, se considera esta como una investigación sin riesgo, lo anterior dado que la fuente de información es secundaria, pues se tomó como unidad de análisis revisiones publicadas sobre el fenómeno de investigación, y no se realizó intervención alguna sobre la población (35). Adicionalmente, se garantizó los principios de beneficencia, autonomía y justicia de la ética médica enfocados en la maximización de recursos. Esta investigación aporta importante evidencia para la toma de decisiones en pacientes con SARS CoV 2 que presentan lesiones en piel.

De igual forma, las autoras declaran la no existencia de conflicto de interés relacionado con este artículo. En el actual artículo se tomaron como referencia algunos estudios científicos publicados en diferentes fuentes. En este, se respetaron los derechos de autor, la propiedad intelectual y licencia de cada uno de ellos y se citó la fuente de referencia, de acuerdo a la ley 33 de 1987 del Congreso de la Republica, la cual corresponde al convenio de Berna para la protección de obras literarias y artísticas (36).

Es de importancia mencionar que el presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Rosario mediante acta N° 462 del CEI-UR.

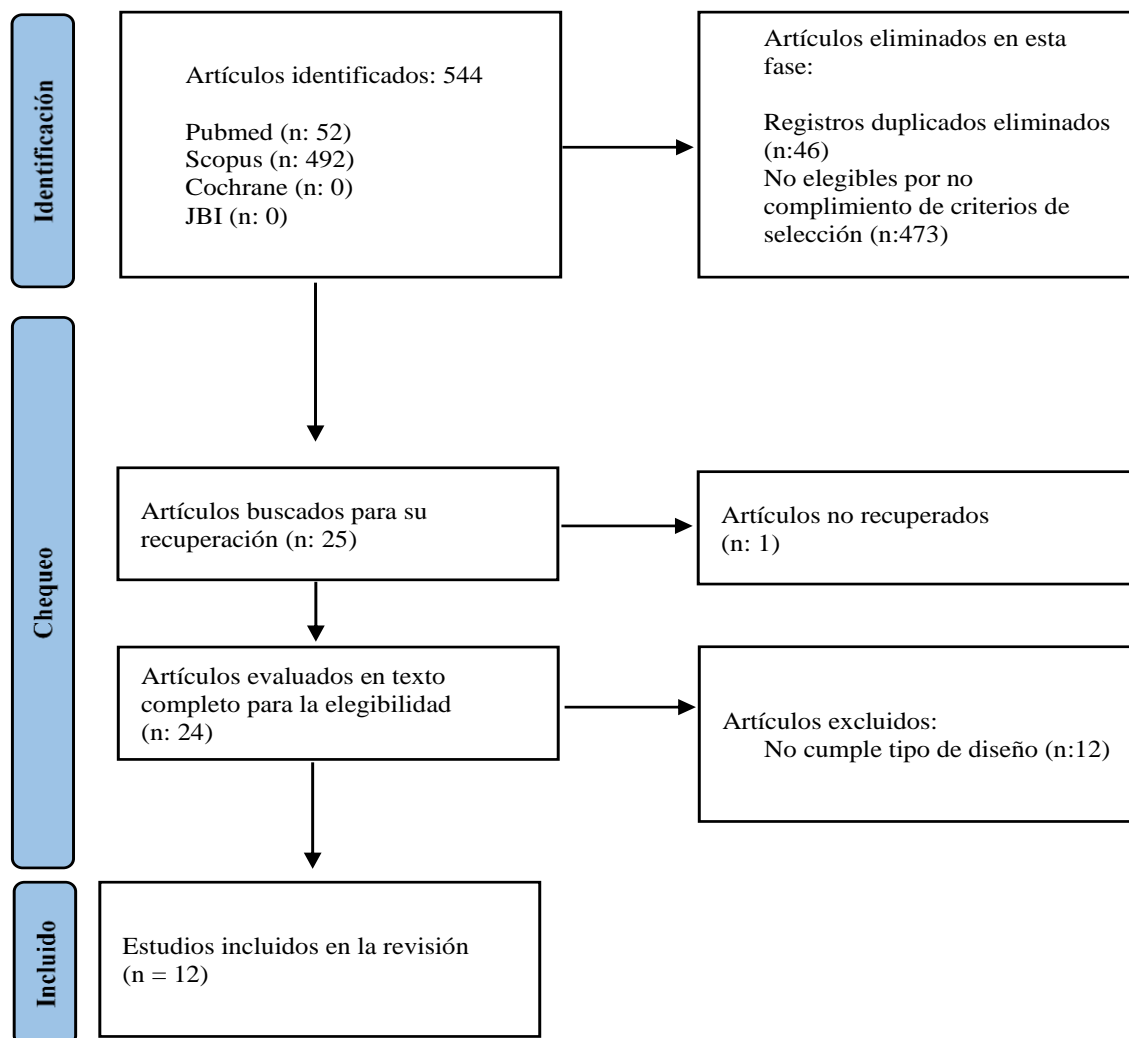
6. RESULTADOS

6.1. Identificación y selección de estudios

Se realizó la búsqueda e identificación de estudios en las bases de datos Pubmed, Cochrane, JBI y Scopus con la aplicación de la estrategia de búsqueda propuesta, capturando inicialmente 544 artículos publicados entre enero del 2020 y junio 2021, de los cuales se eliminaron 46 duplicados. Tras la aplicación de los criterios de selección a los títulos y resúmenes se descartaron 473 artículos. En la revisión de los textos completos, no fue posible recuperar un artículo. Doce de los 24 estudios analizados cumplieron con suficiencia con los criterios de selección (ver figura 1).

En el Anexo No. 3 se identifican los 12 artículos excluidos en esta última fase de evaluados en texto completo para la elegibilidad. En general, la principal razón de su exclusión es que, a pesar de denominarse como revisiones de distintas tipologías, incluido una de ellas como revisión sistemática, al revisar los resultados estos se presentan únicamente en forma narrativa sin ningún tipo de tabla de agrupación de datos o similares, no aportando ninguna de las medidas estadísticas por cada artículo individual y/o globales previstas en el protocolo de investigación frente a los desenlaces de interés.

Figura No.1: Identificación de estudios a través de bases de datos y registros



6.1. Descripción cualitativa de los datos

Los 12 artículos seleccionados aportan la descripción de 7537 casos de pacientes con SARS CoV 2 que presentaron manifestaciones cutáneas al reportar la evidencia de 507 estudios analizados, caracterizados por ser artículos revisados por pares que incorporaron estudios observacionales, series de casos y reportes de casos.

Las metodologías de los artículos incluyeron revisiones sistemáticas, descriptivas-narrativas y otras tipologías emergentes como las revisiones basadas en la evidencia. Las fuentes de consulta más comúnmente usadas fueron PubMed-Medline, Cochrane, Embase, Google Search, MedRxiv, CNKI, BioRxiv, entre otros. Por su parte, solo el 25% (n:3) de las revisiones incluidas reportaron instrumentos de evaluación de calidad artículos como parte de su metodología, al aplicar la Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 guidelines y The critical appraisal checklist for case reports del Joanna Briggs Institute (JBI) (ver tabla 4).

Tabla 4: Características de los estudios incluidos

Estudio	Fuentes consultadas por la revisión	Participantes, contexto	Número de estudios incluidos	Instrumento de evaluación de calidad
Rahimi H y Tehranchinia Z, 2020 (3)	PubMed, Cochrane	451 pacientes con infecciones cutáneas reportadas por SARS CoV 2. Estudios observacionales y reportes de casos.	17	No se reporta evaluación
Conforti C et al, 2020 (37)	PubMed, and Science.gov	655 pacientes con pruebas PCR positivas por SARS CoV 2. Estudios observacionales y reportes de casos.	84	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 guidelines
Daneshgaran G et al, 2020 (23)	PubMed	996 pacientes con SARS CoV 2 con manifestaciones dermatológicas. Publicaciones revisadas por pares y reportes de casos.	33	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 guidelines
Genovese G et al, 2021 (38)	No reporta	1355 pacientes con SARS CoV 2 con manifestaciones dermatológicas. Publicaciones revisadas por pares y reportes de casos.	70	No reporta
Shams S et al, 2021 (39)	PubMed, Medline, Embase	354 pacientes con SARS CoV 2 que presentaban lesiones maculopapulares. Estudios	38	No reporta

Estudio	Fuentes consultadas por la revisión	Participantes, contexto	Número de estudios incluidos	Instrumento de evaluación de calidad
		observacionales y reportes de casos.		
Wang C y Worswick S, 2021 (40)	PubMed	1210 pacientes SARS CoV 2 con manifestaciones cutáneas. Estudios observacionales y reportes de casos.	58	No reporta
Jamshidi P et al, 2021 (8)	PubMed, Embase y Medline	597 pacientes SARS CoV 2 con manifestaciones cutáneas. Estudios observacionales y reportes de casos.	53	The critical appraisal checklist for case reports provided by the Joanna Briggs Institute (JBI)
Carrascosa J et al, 2020 (41)	No reporta	No reporta	34	No reporta
Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (42)	Embase, Medline	516 pacientes SARS CoV 2 con manifestaciones cutáneas. Estudios observacionales y reportes de casos.	13	No reporta
Sachdeva M et al, 2020 (9)	PubMed, Ovid, Google Search	72 pacientes SARS CoV 2 con manifestaciones cutáneas. Estudios observacionales y reportes de casos.	17	No reporta
Singh H et al, 2020 (28)	PubMed	824 pacientes SARS CoV 2 con manifestaciones cutáneas. Estudios observacionales y reportes de casos.	39	No reporta
Zhao Q et al, 2020 (31)	Medline, PubMed, MedRxiv, CNKI, BioRxiv	507 pacientes SARS CoV 2 con manifestaciones cutáneas. Estudios observacionales y reportes de casos.	51	No reporta

De los 7537 casos de pacientes con SARS CoV 2 que presentaron manifestaciones cutáneas, únicamente de 3.600 se presentó el reporte global del sexo y edad de los

participantes, evidenciando que la mayoría eran de sexo femenino (n:1952; 25.8%) en edades comprendidas entre los 2 meses a los 92 años. A pesar de existir algunas variaciones en la forma en que los estudios clasificaban las manifestaciones cutáneas que presentaban los pacientes con SARS CoV 2, en general parece existir asociaciones iniciales que requieren ser estudiadas más ampliamente: tipo de lesiones, la severidad y la fase en que se presentan durante esta infección; así, se presenta la siguiente caracterización global por tipo de lesión (ver tabla 5, tabla 6 y 7).

Eritema pernio y lesiones similares a sabañones: se presentó en 2707 pacientes reportados (35,9%), con una duración que oscila entre 2 días a 4 semanas de estas lesiones (ver tabla 5 y 6). Sobre la posible relación de esta lesión con la severidad de SARS CoV 2 se identifica que esta puede alertar sobre portadores asintomáticos del virus, o con severidad leve, sin embargo, en algunos reportes acompaña la enfermedad severa y la mortalidad fue del 3.6% (ver tabla 7). Por, otro lado, se ha reportado su aparición en la fase activa y convaleciente del SARS CoV 2 (ver tabla 7).

Patrón vesicular: Se presentó en 1481 pacientes reportados (19,6%), con una duración que oscila entre una a cuatro semanas (ver tabla 5 y 6). Sobre la posible relación con la severidad de SARS CoV 2 se identifica que esta lesión se presenta en casos con severidad intermedia leve a moderada; en algunos reportes acompaña la enfermedad severa y la mortalidad fue del 3.4% (ver tabla 7). Se ha reportado su aparición en todas las fases del SARS CoV 2, con mayor frecuencia en la fase activa y de convalecencia (ver tabla 7).

Lesiones tipo urticaria: se presentó en 1490 pacientes reportados (19,7%), con una duración que oscila entre 5 días a 4 semanas (ver tabla 5 y 6). Sobre la posible relación con la severidad de SARS CoV 2 se identifica que esta lesión se presenta

en casos con severidad intermedia leve a moderada, en pocos reportes acompaña la enfermedad severa y la mortalidad fue del 2% (ver tabla 7). Se ha reportado su aparición en todas las fases del SARS CoV 2, con mayor frecuencia en la fase activa y de convalecencia de esta infección (ver tabla 7).

Exantema máculopapular y lesiones multiformes: Se presentaron en 3537 pacientes reportados (46,9%), con una duración que oscila entre 3 días a 4 semanas (ver tabla 5 y 6). Sobre la posible relación con la severidad del SARS CoV 2 se identifica que esta lesión se presenta en casos con severidad intermedia leve a moderada, en algunos reportes acompaña la enfermedad severa y la mortalidad fue del 3 al 10% (ver tabla 7). Se ha reportado su aparición en todas las fases de SARS CoV 2, con mayor frecuencia en las fase activa y convaleciente de esta enfermedad (ver tabla 7). Estas lesiones maculopapulares sugieren aumento de la gravedad de la enfermedad por SARS CoV 2.

Livedo reticulares: Se presentó en 234 pacientes reportados (3,1%), con una duración que oscila entre 20 minutos a 27 días (ver tabla 5 y 6). Sobre la posible relación con la severidad de SARS CoV 2, se identifica que estas lesiones se presentan en casos con severidad intermedia y severa (ver tabla 7). Se ha reportado su aparición en todas las fases de SARS CoV 2, con mayor frecuencia en la fase activa (ver tabla 7).

Patrón petequial/púrpura y vascular: Se presentó en 724 pacientes reportados (9,6%), con una duración que oscila entre 2 a 4 semanas (ver tabla 5 y 6). Sobre la posible relación con la severidad del SARS CoV 2 se identifica que esta se presenta en casos con severidad moderada, severa y presentó una mortalidad del 18.2% (ver tabla 7). Se ha reportado su aparición en todas las fases de SARS CoV 2, con mayor frecuencia en la fase activa y de convalecencia (ver tabla 7).

Tabla 5: Características generales de las manifestaciones cutáneas reportadas en pacientes con SARS CoV 2 en las revisiones incluidas

Características globales agrupadas (n: 7537)			
Edad	Sexo n (%)		Duración de las lesiones
De 2 meses a 92 años	M: 1952 (25,8)	H: 1648 (21,8)	
	NR: 3937 (52,2)		
Tipo de manifestación cutánea n (%)	Eritema pernio (+sabañones)	2707 (35,9)	2 días a 4 semanas
	Patrón vesicular	1481 (19,6)	1 a 4 semanas
	Lesiones tipo urticaria	1490 (19,7)	5 días a 4 semanas
	Exantema máculopapular (+multiforme)	3537 (46,9)	3 días a 4 semanas
	Livedo reticulares	234 (3,1)	20 min a 27 días
	Patrón petequial/púrpura (+vascular)	724 (9,6)	2 a 4 semanas

Siglas usadas:
M: mujer; H: hombre; N/R: no reporta dato global

Tabla 6: Características discriminadas por revisiones de las manifestaciones cutáneas reportadas en pacientes con SARS CoV 2

Estudio	Casos reportados, sexo y edad	Tipo de manifestaciones cutáneas	Duración de las lesiones	Prevalencia
Rahimi H y Tehraninia Z, 2020 (3)	451 M: 244 H: 178 Otro: 29 2 meses a 89 años	1. Maculopapular	1. 3 a 10 días	1. 200 (44,3)
		2. Urticaria	2. 5 a 12,7 días	2. 84 (18,6)
		3. Sabañones	3. 4 a 15 días	3. 81 (17,9)
		4. Vesiculares	4. 7 a 9,3 días	4. 61 (13,5)
		5. Livedo reticularis	5. 20 min a 9,4 días	5. 23 (0,5)
		6. Petequias	6. 5 días	6. 2 (0,004)
Conforti C et al, 2020 (37)	655 NR NR	1. Maculopapular	No reporta	1. 250 (38,1)
		2. Vascular		2. 146 (22,2)
		3. Vesicular		3. 99 (15,1)
		4. Urticaria		4. 98 (14,9)
		5. Multiforme / Stevens-Johnson		5. 22 (0,3)
		6. Ocular / periocular		6. 14 (0,2)
		7. Patrón polimórfico		7. 9 (0,1)
		8. Prurito		8. 8 (0,1)
		9. Prurito generalizado		9. 5 (0,07)
		10. Enfermedad de Kawasaki		10. 3 (0,04)
		11. Síndrome Sweet atípico		11. 1 (0,01)

Estudio	Casos reportados, sexo y edad	Tipo de manifestaciones cutáneas	Duración de las lesiones	Prevalencia
Daneshgaran G et al, 2020 (23)	996 M: 504 H: 492 37,3 años (promedio)	1. Acrales / pseudo-sabañones 2. Maculopapulares 3. Vesicular 4. Urticaria 5. Vascular 6. Eritema multiforme	2 a 15 días	1. 402 (40,4) 2. 212 (21,3) 3. 129 (13) 4. 109 (10,9) 5. 40 (4) 6. 37 (3,7)
Genovese G et al, 2021 (38)	1355 NR NR	1. Urticaria 2. Maculopapular / morbiliforme confluyente 3. Vesicular 4. Similar al sabañón 5. Livedo reticularis 6. Vascular	No reporta	1. 168 (12,3) 2. 405 (29,8) 3. 117 (8,6) 4. 540 (39,8) 5. 71 (5,2) 6. 93 (6,8%)
Shams S et al, 2021 (39)	354 M: 205 H: 149 53 años (promedio) de 6 meses a 84 años	Maculopapular	2 a 14 días	354 (27) * *población de referencia de 1299 pacientes con SARS CoV 2
Wang C y Worswick S, 2021 (40)	1210 NR 2 meses a 89 años	1. Exantema viral 2. Urticaria 3. Vesicular 4. Sabañones 5. Vascular 6. Pitiriasis rosada 7. Eritema multiforme 8. Kawasaki 9. Otras	1 a 4 semanas	1210 (0,45) * *población de referencia de 2700 pacientes con SARS CoV 2 1. 809 (66,8) 2. 643 (53,1) 3. 621 (51,3) 4. 931 (76,9) 5. 334 (27,6) 6. 473 (39) 7. 352 (43,9) 8. 12 (0,09) 9. 281 (23,2)
Jamshidi P et al, 2021 (8)	597 M: 291 H: 250 NR: 56 53.3 años (promedio) de 16 a 92 años	1. Similar a sabañones 2. Vesicular 3. Urticaria 4. Maculopapular 5. Vascular 6. Varios	1. 14 días 2. 9 días 3. 5.25 días 4. 7.4 días 5. 9.5 días 6. 9.3 días Total: 9 días (rango de 1 a 18)	597 (33) * *población de referencia de 1.847 pacientes con SARS CoV 2 1. 110 (18,4) 2. 89 (15) 3. 89 (15) 4. 223 (37,3) 5. 55 (9,2) 6. 31 (5,2)

Estudio	Casos reportados, sexo y edad	Tipo de manifestaciones cutáneas	Duración de las lesiones	Prevalencia
Carrascosa J et al, 2020 (41)	NR NR NR	1. Acrales o acro-isquémicas 2. Vesicular 3. Urticaria 4. Maculopapular 5. Livedo / necróticas	1. 12,7 días 2. 10,4 días 3. 6,8 días 4. 8,6 días 5. 9,4 días	1. 19%* 2. 9%* 3. 19%* 4. 47%* 5. 6%* *no reporta ni el número de pacientes global ni discriminado
Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (42)	516 NR NR	1. Multiforme 2. Vesicular 3. Urticaria 4. Similares a los sabañones 5. Livedo 6. Vascular 7. Otras púrpuras	No reporta	1. 212 (41) 2. 208 (40.3) 3. 106 (20.5) 4. 420 (81.3) 5. 78 (15.1) 6. 14 (2.7) 7. 2 (0.03)
Sachdeva M et al, 2020 (9)	72 M: 19 H: 27 NR: 26 53.6 años (promedio) de 15 días a 84 años	1. Maculopapular 2. Vesicular 3. Urticaria 4. Púrpuras acrales 5. Livedo 6. Petequias	7 días: 24 (33.3) > 7 días: 25 (34.7) No reporta: 23 (32)	1. 26 (36.1) 2. 25 (34.7) 3. 7 (9.7) 4. 11 (15.3) 5. 2 (2.8) 6. 1 (1.4)
Singh H et al, 2020 (28)	824 M: 437 H: 374 NR: 13 Entre 2 a 98 años	1. Maculopapular 2. Lesiones acrales 3. Similares a sabañones 4. Urticaria 5. Vesicular 6. Livedo 7. Multiformes 8. Escamosa eritematosa 9. Purpúrica petequial 10. Prurito 11. Necrosis 12. Enanthema, estomatitis aftosa 13. Pernio 14. Otras	Entre 8 a 27 días	1. 219 (26,6) 2. 142 (17,2) 3. 122 (14,8) 4. 106 (12,9) 5. 84 (10,2) 6. 29 (3,5) 7. 25 (3,0) 8. 20 (2,4) 9. 18 (2,2) 10. 8 (1,0) 11. 4 (0,5) 12. 3 (0,4) 13. 1 (0,1) 14. 43 (5,2)
Zhao Q et al, 2020 (31)	507 M: 272 H: 178 NR: 57	1. Eritema 2. Similares a sabañones 3. Urticaria 4. Vesicular 5. Livedo / necrosis	Una semana	1. 224 (44.2) 2. 100 (19.8) 3. 83 (16.4) 4. 66 (13.1) 5. 31 (6.2)

Estudio	Casos reportados, sexo y edad	Tipo de manifestaciones cutáneas	Duración de las lesiones	Prevalencia
	49.03 años (promedio) de 5 a 91 años	6. Petequias 7. Acompañado de prurito		6. 8 (1.6) 7. 227 (45)

*Siglas usadas:
M: mujer; H: hombre; N/R: no reporta dato global*

Tabla 7: Tipo de manifestaciones cutáneas, severidad y fase de SARS CoV 2

Tipo de manifestaciones cutáneas	Severidad SARS CoV 2	Fase SARS CoV 2 donde se presenta
Rahimi H y Tehranchinia Z, 2020 (3)	Las lesiones cutáneas están asociadas a esta infección; el sabañón puede alertar sobre portadores asintomáticos del virus.	<u>Maculopapular</u> : Prodrómica: 9 / Activa: 131 / Convalecencia: 60 <u>Urticaria</u> : Prodrómica: 5 / Activa: 52 / Convalecencia: 25 / NR: 2 <u>Sabañones</u> : Prodrómica: 5 / Activa: 26 / Convalecencia: 42 / Asintomáticos: 8 <u>Vesiculares</u> : Prodrómica: 5 / Activa: 46 / Convalecencia: 10 <u>Livedo</u> : Prodrómica: 1 / Activa: 19 / Convalecencia: 3 <u>Petequias</u> : Prodrómica: 1 / Activa: 1
Conforti C et al, 2020 (37)	Las lesiones vasculares parecen estar relacionadas con el nuevo coronavirus; en las erupciones cutáneas podrían estar implicadas coinfecciones o reactivaciones por herpes virus y reacciones a fármacos (hidroxicloroquina)	No reporta
Daneshgaran G et al, 2020 (23)	Las erupciones vesiculares pueden sugerir un diagnóstico inicial de SARS COV 2, las lesiones acrales pueden ser más apropiadas para usos epidemiológicos y las erupciones vasculares pueden ser un marcador pronóstico útil de enfermedad grave	<u>Acrales / pseudo-sabañones</u> : Prodrómica: 21 / Activa: 24 / Convalecencia: 55 <u>Maculopapulares</u> : Prodrómica: 11 / Activa: 110 / Convalecencia: 66 <u>Vesicular</u> : Prodrómica: 8 / Activa: 24 / Convalecencia: 52 <u>Urticaria</u> : Prodrómica: 5 / Activa: 46 / Convalecencia: 27 <u>Vascular</u> : Prodrómica: 2 / Activa: 18 / Convalecencia: 9 <u>Eritema multiforme</u> : No reporta
Genovese G et al, 2021 (38)	<u>Urticaria</u> : Severidad intermedia <u>Maculopapular / morbiliforme</u> : Severidad intermedia	No reporta

Tipo de manifestaciones cutáneas	Severidad SARS CoV 2	Fase SARS CoV 2 donde se presenta
	<u>Vesicular</u> : Severidad intermedia <u>Similar al sabañón</u> : Estado asintomático <u>Livedo reticularis</u> : severidad intermedia; <u>Livedo racemosa</u> : severidad alta <u>Vascular</u> : severidad alta	
Shams S et al, 2021 (39)	Las lesiones maculopapulares sugieren aumento de la gravedad de la enfermedad por SARS CoV 2	No reporta
Wang C y Worswick S, 2021 (40)	En pacientes con infección severa y ventilación mecánica frecuentemente presentan manifestaciones cutáneas con morfología micro trombotica (purpura, livedo o necrosis)	No reporta
Jamshidi P et al, 2021 (8)	<u>Similar a sabañones</u> : Leve: 79 (82%) / Moderada: 13 (14%) / Severa: 4 (4%) / Muertes: 4 (3.6%) <u>Vesicular</u> : Leve 32 (51%) / Moderada 18 (29%) / Severa 13 (21%) / Muertes: 3 (3.4%) <u>Urticaria</u> : Leve 40 (51%) / Moderada 28 (35) / Severa 11 (14%) / Muertes: 2 (2.2%) <u>Maculopapular</u> : Leve 79 (39%) / Moderada 86 (43) / Severa 36 (18%) / Muertes: 7 (3.1%) <u>Vascular</u> : Leve 2 (5%) / Moderada 12 (27) / Severa 30 (68%) / Muertes: 10 (18.2%) <u>Varios</u> : Leve 2 (50%) / Moderada 0 (0) / Severa 2 (50%) / Muertes: 1 (3.2%) Total (n:487): Leve: 234 (48%) / Moderada 157 (32%) / Severa 96 (20%) / Muertes: 27 (4.5%)	Prodrómica: 36 (7%) Principal motivo: 19 (3.5%) Activa: 187 (34.5%) Convalecencia: 298 (55%)
Carrascosa J et al, 2020 (41)	<u>Acrales o acro-isquémicas</u> : Enfermedad leve (excluyendo casos lesiones isquémicas acrales) <u>Vesicular</u> : Gravedad moderada <u>Urticaria</u> : Gravedad leve - moderada - fatal (2% mortalidad) <u>Maculopapular</u> : Casos graves, fatal (10% mortalidad) <u>Livedo</u> : No se reporta	<u>Acrales o acro-isquémicas</u> : Convalecencia <u>Vesicular</u> : Prodrómica <u>Urticaria</u> : Prodrómica <u>Maculopapular</u> : Activa <u>Livedo</u> : Activa

Tipo de manifestaciones cutáneas	Severidad SARS CoV 2	Fase SARS CoV 2 donde se presenta
Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (42)	<u>Multiforme</u> : Enfermedad severa: 62,4% (n: 111) <u>Urticaria</u> : Enfermedad severa: 32,4% (n: 11) <u>Vesicular</u> : Enfermedad severa: 39,5% (n: 32) <u>Similares a los sabañones</u> : Enfermedad severa: 6,4% (n: 16) <u>Livedo</u> : Enfermedad severa: 31,4% (n: 22) <u>Vascular</u> : No reporta <u>Otras púrpuras</u> : No reporta	No reporta
Sachdeva M et al, 2020 (9)	Enfermedad severa: 23 (31,9) No relacionada: 21 (29,1) No reporta: 28 (38,8)	Prodrómica: 12,5% (9/72) Activa: 69,4% (50/72) No reportado: 18,1% (13/72)
Singh H et al, 2020 (28)	Se evidencia asociación entre SARS COV 2 y manifestaciones cutáneas variadas (maculopapulares, similares a sabañones, urticaria, vesiculares, livedo y petequiales).	No reporta
Zhao Q et al, 2020 (31)	Mortalidad: 13 (2,56%). Pseudo-sabañón, las lesiones vesiculares, las lesiones de urticaria, las lesiones maculopapulares y las lesiones livedoides / necróticas se asociaron con un aumento progresivo de la gravedad de la enfermedad	Prodrómica: 13 (2,5%) Aparición de lesiones: 9,92 días (rango: 1 a 30) después del inicio de los síntomas

6.2. Resultados de la evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo

Los 12 artículos que pasaron las fases de identificación y selección fueron evaluados en su calidad metodológica con la lista de verificación de evaluación crítica del JBI para revisiones sistemáticas y síntesis de la evaluación. Los puntajes obtenidos tuvieron un valor promedio de 6,8 (SD: 2,2), en un valor mínimo de 3 y un máximo de 11. Los ítems que con mayor frecuencia presentaron incumplimiento fueron el 9 ¿La evaluación crítica fue realizada por dos o más revisores de forma

independiente? Y el 6 ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?; en relación con lo anterior se puede mencionar que solo 3 artículos usaron herramientas para valorar la calidad metodológica de los artículos incluidos, estos con Conforti C et al, Daneshgaran G et al y Jamshidi P et al, 2021, así: los dos primeros usaron la Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 guidelines y el tercero The critical appraisal checklist for case reports provided by the Joanna Briggs Institute (JBI). Por su parte, los que presentaron mayor cumplimiento fueron el 1 ¿La pregunta de la revisión se establece clara y explícitamente? y el 3 ¿Fue adecuada la estrategia de búsqueda? (ver tabla 8).

Tabla 8: Resultados evaluación de calidad metodología de los estudios

Aplicación de JBI Critical Appraisal Checklist for systematic reviews and research syntheses												
Autor y año	Puntaje total	Puntaje discriminado por ítems										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Rahimi H y Tehranchinia Z, 2020 (3)	7/11	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	?
Conforti C et al, 2020 (37)	11/11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Daneshgaran G et al, 2020 (23)	9/11	+	+	+	+	+	-	?	+	+	+	+
Genovese G et al, 2021 (38)	4/11	+	-	+	-	+	?	-	+	-	-	?
Shams S et al, 2021 (39)	7/11	+	?	+	+	+	+	+	+	-	-	?
Wang C y Worswick S, 2021 (40)	5/11	+	+	+	+	+	-	?	-	-	-	?
Jamshidi P et al, 2021 (8)	9/11	+	+	+	+	+	-	?	+	+	+	+
Carrascosa J et al, 2020 (41)	3/11	+	-	+	-	-	-	-	+	-	?	?
Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (42)	7/11	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	?
Sachdeva M et al, 2020 (9)	6/11	+	+	+	+	+	-	?	+	-	?	?
Singh H et al, 2020 (28)	6/11	+	+	+	+	+	-	?	+	-	?	?
Zhao Q et al, 2020 (31)	7/11	+	+	+	+	+	-	+	+	-	?	?

También, se identificó para los 12 artículos seleccionados en qué medida estos incluían artículos repetidos, lo que puede sobreestimar los resultados globales de este estudio, así se desarrolló la tabla de superposición de referencias en las revisiones seleccionadas, en donde se hizo la relación de cada uno de los 507 artículos analizados desde las revisiones individuales, al señalar en cuántos artículos eran referenciados. Como resultado de este análisis se identifica que 268 artículos primarios (53,1%) se repetían en dos o más revisiones, con un promedio de repetición de los artículos de 2 en un rango que oscila entre 1 y 10 repeticiones (Ver Anexo 4: Tabla de superposición de artículos incluidos en las revisiones seleccionadas).

7. DISCUSIÓN

El estudio de las principales manifestaciones cutáneas en pacientes diagnosticados con SARS CoV 2 es un tema emergente, por lo cual la presente revisión umbrella se realizó con el objetivo de examinar la evidencia que existe sobre las manifestaciones cutáneas en pacientes diagnosticados con SARS CoV 2 y su asociación con la severidad de la enfermedad, con la proyección de meta-analizar la asociación de severidad y manifestaciones cutáneas; sin embargo, las revisiones incluidas son heterogéneas en la forma que nombran y agrupan tanto la severidad de la infección como la tipología de las manifestaciones, así como se evidencia en la Tabla 8 muchas más de la mitad no hicieron medición directa sobre severidad, sino que describen información narrativa al respecto; las que si muestran datos de frecuencias difieren en como presentan la información. Lo anterior, implica limitaciones en el desarrollo y las conclusiones de la presente revisión de tipo umbrella, pues no fue posible generar análisis agrupados ni globales de estas posibles asociaciones.

Lo anterior, puede estar relacionado con la disponibilidad de estudios de tipologías como reportes de casos, series de casos, estudios trasversales y retrospectivos que reportaban los resultados numéricos evaluados de este fenómeno de formas disimiles, lo que llevó a que no fuera posible que estas revisiones llegaran a mostrar resultados globales propios de meta-análisis, sino más bien, se orientaran a mostrar en su mayoría los reportes de los estudios individuales que incluían, con un máximo de ponderación de las frecuencias por tipo de lesión cutánea o por características como edad y sexo de los participantes.

Otra característica que constituye en un desafío metodológico en este tipo de revisiones umbrella, es que a pesar de implementar de forma rigurosa los pasos metodológicos que permiten la identificación de múltiples artículos que sintetizan la

evidencia sobre un tema en específico, la calidad de sus resultados está sujeta a la calidad de los estudios que incluye (tanto las revisiones que analiza, como a su vez los estudios primarios que esas revisiones incluyeron) restando peso a sus conclusiones. Así, muchas de estas revisiones consideraron reportes de casos y series de casos, la generación de este tipo de estudios fue una respuesta oportuna ante la situación de emergencia generada por la pandemia, la cual implicó la necesidad de producción rápida de información por parte de los investigadores; este tipo de diseños primarios aportan en la construcción de los cuerpos iniciales de evidencia en las situaciones emergentes por lo que se convierten en el diseño más usado al inicio de los eventos de interés en salud pública. Por su parte, este tipo de revisiones umbrella tiene implícito un alto riesgo de que varias de las revisiones incluidas consideraron los mismos estudios primarios dentro de su selección (43); situación evidente en el desarrollo de este estudio, pues cerca de la mitad de los estudios primarios referenciados en las 12 revisiones seleccionadas estaban repetidos, lo que se denomina como superposición de estudios, aspecto que puede sobreestimar o infraestimar los resultados.

Las revisiones analizadas en su totalidad sugieren posibles relaciones entre las manifestaciones cutáneas en pacientes diagnosticados con SARS CoV 2 y su asociación con la severidad de la enfermedad, sin embargo, todas muestran la necesidad de ampliar las investigaciones en la materia, pues los diseños primarios sobre los cuales son construidas en general cuentan con bajo nivel de evidencia y alto riesgo de sesgo. De forma global, este tipo de lesiones cutáneas se presentan entre el 20% a 31% de casos de personas con SARS CoV 2 severo (8) y entre un 2% a 13% de casos de mortalidad por esta infección (8) (41) (18); a estos análisis es necesario agregar que al no existir grupos de comparación constituidos los estudios primarios, no se presentaron medidas de asociación para complementar esta información con una valoración del incremento del riesgo ante la presencia de manifestaciones cutáneas.

Esta revisión umbrella mostró como los tipos de lesiones más frecuentemente reportados en su orden son el exantema maculopapular y multiforme (46,9%), el eritema pernio y lesiones tipo sabañones (35,9%), las lesiones tipo urticaria (19,7%), el patrón vesicular (19,6%), y por último el patrón petequeial/púrpura y vascular (9,6%) y el livedo reticularis (3,1%). Al respecto, algunas lesiones se empiezan a aproximar más a ser asociadas con el aumento progresivo de severidad de la enfermedad por SARS CoV 2, como son el pseudo-sabañón, las lesiones vesiculares, las lesiones de urticaria, las lesiones maculopapulares y las lesiones livedoides / necróticas (18).

Por otra parte, las lesiones con apariencia de sabañón puede alertar sobre portadores asintomáticos del virus (3), las erupciones vesiculares pueden sugerir un diagnóstico inicial de SARS COV 2, las lesiones acrales pueden ser más apropiadas para usos epidemiológicos y las erupciones vasculares pueden ser un marcador pronóstico útil de enfermedad grave (23); las lesiones maculopapulares sugieren aumento de la gravedad de la enfermedad por SARS CoV 2 (39); por su parte en pacientes con infección severa y ventilación mecánica frecuentemente presentan manifestaciones cutáneas con morfología micro trombótica (púrpura, livedo o necrosis) (40).

Estas lesiones tienden a presentarse en todas las fases del SARS CoV 2, en la fase Prodrómica entre el 2.5% y el 12.5%, en la fase activa entre el 34 y 69%, en la fase convaleciente hasta en el 55% de los casos y su aparición en promedio se da en a los 9,92 días. Con un rango entre 1 a 30 días después del inicio de los síntomas (8) (9) (18). La duración de estas es variable, dependiente del tipo de lesión y oscila entre pocos días hasta más de cuatro semanas.

Es importante ampliar y fortalecer los estudios primarios de tal suerte que muestren evidencias entre grupos de comparación entre casos y controles, así estos sean

más robustos al permitir la identificación y el control de otro tipo de características como antecedentes o condiciones clínicas, que se pueden constituir como posibles variables de confusión, pues las erupciones cutáneas podrían estar implicadas tanto en coinfecciones como a las reactivaciones por herpes virus, además de las posibles reacciones a fármacos como la hidroxiclороquina u otros usados en este tipo de pacientes (37).

8. CONCLUSIONES

Esta revisión umbrella sugiere asociaciones entre las manifestaciones cutáneas en pacientes diagnosticados con SARS CoV 2 y la severidad de la enfermedad, aspectos que permiten optimizar el diagnóstico y el tratamiento de esta infección, pues manifestaciones como las lesiones tipo sabañón pueden actuar como una alerta temprana de esta infección aun cuando la persona permanece asintomática, las lesiones vesiculares pueden sugerir un diagnóstico inicial, las lesiones maculopapulares sugieren aumento de la gravedad de la enfermedad, mientras que otras como las de tipo vascular pueden ser un indicativo de alta severidad de la manifestación clínica de esta enfermedad. En el manejo terapéutico de estos pacientes es necesario evaluar posibles coinfecciones como a las reactivaciones por herpes virus y posibles reacciones a fármacos.

9. IMPLICACIONES PARA INVESTIGACIÓN

Esta revisión umbrella muestra la necesidad de contar con mayor evidencia sobre esta temática, lo que implica inicialmente ampliar los estudios primarios, pues actualmente se cuenta con estudios tipo reportes de caso, series de caso y observaciones descriptivos, es decir estudios con de bajo nivel de evidencia y alto riesgo de sesgo. Estos estudios primarios necesariamente requieren la identificación y el control de otro tipo de características como antecedentes o condiciones clínicas, la vacunación previa o no y la cobertura de vacunación, pues esta última difiere entre los distintos países; estas y otras características se pueden constituir como posibles variables de confusión. Con este fortalecimiento el desarrollo de revisiones sistemáticas de la literatura y el desarrollo de revisiones tipo umbrella tendrán resultados con mucha más riqueza en términos de las posibilidades de metaanálisis, que muestren de forma más contundente las evidencias de si existen y en qué manera cada uno de estos tipos de manifestaciones cutáneas se asocia con la severidad de la infección por SARS CoV 2.

10.IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA.

Los aportes de esta revisión tipo umbrella a la práctica clínica se centran en las evidencias iniciales que sugieren asociaciones entre las manifestaciones cutáneas en pacientes diagnosticados con SARS CoV 2 y la severidad de la enfermedad, lo cual permiten optimizar el diagnóstico y el tratamiento de esta infección, pues algunas manifestaciones actúan como marcador en población asintomática, otras sugieren el diagnóstico inicial, otras muestran aumento de la gravedad de la enfermedad y otras son indicativo de alta severidad de la enfermedad. Otros aportes importantes, se relacionan con la necesidad de conocer con claridad la historia clínica, en relación con los antecedentes de patologías infecciosas y de controlar las posibles reacciones adversas a fármacos, todo esto con el fin de establecer manejos terapéuticos más certeros en esta población; además con la importancia de que desde los profesionales de la salud se aumente la concientización de la posible relación entre manifestaciones cutáneas y severidad, de tal suerte que se mejore la documentación en los registros clínicos con relacion a la semiología de las manifestaciones cutáneas, para de esta manera mejorar la calidad de los datos y las investigaciones retrospectivas pueden mostrar las comparaciones necesarias en busca de asociaciones que aumente el conocimiento sobre el SARS CoV2.

11. CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras de la presente revisión manifiestan la no existencia de conflictos de interés en la planeación y desarrollo del presente estudio.

12. RECONOCIMIENTOS

Queremos agradecer a todas las personas que nos colaboraron directa e indirectamente, para hacer posible la realización de esta tesis desde el inicio hasta el final; principalmente a nuestras familias, por el apoyo brindado para que nos pudiéramos formar como médicas y epidemiólogas.

A la Dra. Anacaona Martínez Del Valle, por su orientación, apoyo y ayuda en todo momento. Gracias por compartir sus conocimientos acerca de los pasos para la realización de una revisión sistemática tipo umbrella.

13. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Cronograma de actividades:

Tabla 9 Cronograma de actividades





		 PROYECTO DE INVESTIGACIÓN 																																																			
Año: 2021		Nombre y firma del Responsable de Elaboración: <u>Paula Andrea Chacón y María Fernanda Estrada</u>																																																			
Tema: <u>MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON SARS COV 2 EN EL PERÍODO DE ENERO 2020 A JUNIO 2021 Y SU ASOCIACIÓN CON LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD. UNA REVISIÓN UMBRELLA DE LA LITERATURA</u>																																																					
		CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																																																			
ACTIVIDAD		ENERO				FEBRERO				MARZO				ABRIL				MAYO				JUNIO				JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE				DICIEMBRE				Responsable	Frecuencia Programada	realizar cumplimiento en número	Porcentaje de Cumplimiento
		Mes				Mes				Mes				Mes				Mes				Mes				Mes				Mes				Mes				Mes															
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
1	BUSQUEDA ACTIVA DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	x	x	x	x																																													Paula Andrea Chacón y María Fernanda Estrada	2	2	100%
	RECOLECCIÓN DE DATOS					x	x	x	x	x	x	x	x																																					Paula Andrea Chacón y María Fernanda Estrada	2	2	100%
2	REUNIÓN PARA DISCUTIR DISCREPANCIA S Y													x	x	x	x	x	x	x	x																									Paula Andrea Chacón y María	3	3	100%				

Tabla 10 Presupuesto

 UNIVERSIDAD DEL ROSARIO	FORMATO CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO	 UNIVERSIDAD CES Un compromiso con la excelencia <small>VEGADA MINEDUCACION</small>
Código: FR-IN-020	Fecha: 03/02/2021	Versión: 06
PROCESO	Investigación e Innovación	

TÍTULO DEL PROYECTO							
PRESUPUESTO GENERAL							
RUBROS	ENTIDADES FINANCIADORAS						
	DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN	ENTIDAD 2		ENTIDAD 3		ENTIDAD 4	
	Dinero	Dinero	Especie	Dinero	Especie	Dinero	Especie
PERSONAL CIENTÍFICO	\$ 74.023.680,00						
PERSONAL DE APOYO	\$ 7.898.300,00						
VIAJES							
SALIDAS DE CAMPO							
EVENTOS CIENTÍFICOS							
EQUIPOS Y SOFTWARE							
MATERIALES							
SERVICIOS TÉCNICOS							
BIBLIOGRAFÍA							
PUBLICACIONES Y PATENTES							
TOTAL	\$ 81.921.980,00						

PRESUPUESTO DETALLADO													
PERSONAL CIENTÍFICO						DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN	ENTIDAD 2		ENTIDAD 3		ENTIDAD 4		
Nombre del participante	Nivel máximo de formación	Actividades a realizar en el proyecto	Horas mensuales dedicadas al proyecto	N° de meses	Valor / Hora		Dinero	Dinero	Especie	Dinero	Especie	Dinero	Especie
Dra. María Fernanda Estrada Pérez	Pregrado (6 años)	Investigadora	80	8	57831	\$ 37.011.840							
Dra. Paula Andrea Chacón	Pregrado (6 años)	Investigadora	80	8	57831	\$ 37.011.840							
PERSONAL DE APOYO						DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN	ENTIDAD 2		ENTIDAD 3		ENTIDAD 4		
Rol en el proyecto	Nombre del participante	Nivel máximo de formación	Actividades a realizar en el proyecto	Horas mensuales dedicadas al proyecto	N° de meses		Valor / Hora	Dinero	Dinero	Especie	Dinero	Especie	Dinero
Asesora	Dra. Anacaona Martínez del Valle	Pregrado (6 años) + Especialización clínica o Maestría	Asesor	10	10	\$ 78.983	\$ 7.898.300						

14. REFERENCIAS

1. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GV. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol.* 2020;183(3):431–42.
2. Jindal R, Chauhan P. Cutaneous manifestations of coronavirus disease 2019 in 458 confirmed cases: A systematic review. *J Fam Med Prim Care.* el 1 de enero de 2020;9(9):4563–9.
3. Rahimi H, Tehranchinia Z. A Comprehensive Review of Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19. *BioMed Res Int.* el 7 de julio de 2020;2020:e1236520.
4. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* julio de 2020;506:145–8.
5. Ministerio de Salud y Protección social. Situación covid-19 Colombia [Internet]. Minsalud. [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <https://sig.sispro.gov.co/SituacionCovid/>
6. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020;92(6):568–76.
7. Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Regnault MM. Comment on ‘Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective’ by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):e299–300.
8. 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.
9. 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.* el 1 de mayo de 2020;98(2):75–81.
10. Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* septiembre de 2020;38(9):1715–21.
11. Marcela Vélez, Pamela Velásquez Salaza, Jorge Acosta Reyes. Factores clínicos pronósticos de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19. el 6 de abril de 2020;57.
12. Sironi M, Hasnain SE, Rosenthal B, Phan T, Luciani F, Shaw MA, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: A genetic, epidemiological, and evolutionary perspective. *Infect Genet Evol.* octubre de 2020;84:104384.
13. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* el 27 de marzo de 2020;12(4).
14. Neil M Ferguson, Daniel Laydon, Gemma Nedjati-Gilani, Natsuko Imai, Kylie Ainslie, Marc Baguelin, et al. Report 9 - Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand [Internet]. Imperial College London. [citado el 28 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-03-16-COVID19-Report-9-Spanish.pdf>
15. Matar S, Oulès B, Sohier P, Chosidow O, Beylot-Barry M, Dupin N, et al. Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic

review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. noviembre de 2020;34(11):e686–9.

16. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. el 25 de agosto de 2020;324(8):782–93.

17. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther*. septiembre de 2020;33(5):e13549.

18. Zhao Q, Fang X, Pang Z, Zhang B, Liu H, Zhang F. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. noviembre de 2020;34(11):2505–10.

19. Askin O, Altunkalem RN, Altinisik DD, Uzuncakmak TK, Tursen U, Kutlubay Z. Cutaneous manifestations in hospitalized patients diagnosed as COVID-19. *Dermatol Ther*. noviembre de 2020;33(6):e13896.

20. Dalal A, Jakhar D, Agarwal V, Beniwal R. Dermatological findings in SARS-CoV-2 positive patients: An observational study from North India. *Dermatol Ther*. noviembre de 2020;33(6):e13849.

21. Perna A, Passiatore M, Massaro A, Terrinoni A, Bianchi L, Cilli V, et al. Skin manifestations in COVID-19 patients, state of the art. A systematic review. *Int J Dermatol*. mayo de 2021;60(5):547–53.

22. Lee DS, Mirmirani P, McCleskey PE, Mehrpouya M, Gorouhi F. Cutaneous manifestations of COVID-19: a systematic review and analysis of individual patient-level data. *Dermatol Online J [Internet]*. 2020 [citado el 12 de junio de 2021];26(12). Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/7s34p8rw>

23. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. el 31 de agosto de 2020;1–13.

24. Melenotte C, Silvin A, Goubet AG, Lahmar I, Dubuisson A, Zumla A, et al. Immune responses during COVID-19 infection. *OncoImmunology*. el 1 de enero de 2020;9(1):1807836.

25. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. junio de 2020;34(6):e250–1.

26. Gianotti R, Zerbi P, Dodiuk-Gad RP. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy. *J Dermatol Sci*. mayo de 2020;98(2):141–3.

27. Tang K, Wang Y, Zhang H, Zheng Q, Fang R, Sun Q. Cutaneous manifestations of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A brief review. *Dermatol Ther [Internet]*. el 22 de mayo de 2020 [citado el 9 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267263/>

28. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Adv Wound Care*. febrero de 2021;10(2):51–80.

29. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol*. octubre de 2020;83(4):1118–29.

30. Rajan M 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*. noviembre de 2020;59(11):1358–70.

31. Li H, Zhao Y, Zhou L, Hu J. Cutaneous, skin histopathological manifestations and relationship to COVID-19 infection patients. *Dermatol Ther.* noviembre de 2020;33(6):e14157.
32. 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.* n/a(n/a):e13986.
33. Centre for Reviews and Dissemination, University of York. PROSPERO, International prospective register of systematic reviews [Internet]. PROSPERO. [citado el 20 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/#register>
34. Robert Ayan, Geoff Nesnow, Hossam Hammady, Ramy Mora, Greg Moeller. Rayyan – Intelligent Systematic Review [Internet]. Rayyan – Intelligent Systematic Review. [citado el 20 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.rayyan.ai/>
35. Ministerio de Salud. RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993 [Internet]. Minsalud. [citado el 25 de julio de 2021]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCION%208430%20DE%201993.pdf
36. Congreso de la Republica. LEY 33 DE 1987 [Internet]. [citado el 24 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.suin-juriscol.gov.co/viewDocument.asp?ruta=Leyes/1589977>
37. Conforti C, Dianzani C, Agozzino M, Giuffrida R, Marangi GF, di Meo N, et al. Cutaneous Manifestations in Confirmed COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Biology.* el 5 de diciembre de 2020;9(12):449.
38. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatol Basel Switz.* 2021;237(1):1–12.
39. Shams S, Rathore SS, Anvekar P, Sondhi M, Kancherla N, Tousif S, et al. Maculopapular skin eruptions associated with Covid-19: A systematic review. *Dermatol Ther.* marzo de 2021;34(2):e14788.
40. Wang CJ, Worswick S. Cutaneous manifestations of COVID-19. *Dermatol Online J.* el 15 de enero de 2021;27(1):13030/qt2m54r7nv.
41. Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Cutaneous Manifestations in the Context of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr.* noviembre de 2020;111(9):734–42.
42. 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 [Formula: see text]. *J Cutan Med Surg.* abril de 2021;25(2):169–76.
43. Chambergo-Michilot D, Diaz-Barrera ME, Benites-Zapata VA, Chambergo-Michilot D, Diaz-Barrera ME, Benites-Zapata VA. Revisiones de alcance, revisiones paraguas y síntesis enfocada en revisión de mapas: aspectos metodológicos y aplicaciones. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* enero de 2021;38(1):136–42.

15. ANEXOS

15.1. Anexo 1.

JBI Critical Appraisal Checklist for Systematic Reviews and Research Syntheses

Reviewer _____ Date _____
Author _____ Year _____ Record Number _____

- | | Yes | No | Unclear | Not applicable |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Is the review question clearly and explicitly stated? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Were the inclusion criteria appropriate for the review question? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Was the search strategy appropriate? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Were the sources and resources used to search for studies adequate? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Were the criteria for appraising studies appropriate? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Was critical appraisal conducted by two or more reviewers independently? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Were there methods to minimize errors in data extraction? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Were the methods used to combine studies appropriate? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Was the likelihood of publication bias assessed? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Were recommendations for policy and/or practice supported by the reported data? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Were the specific directives for new research appropriate? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

15.2. Anexo 2.

Para la extracción de datos se utilizó el “Formulario de extracción de datos del JBI para la recopilación de datos de revisiones sistemáticas y síntesis de investigación” con algunas modificaciones:

1. Detalles del estudio
2. Año de publicación
3. Autor
4. Objetivos
5. Fuentes de información consultadas
6. Rango de año de estudios incluidos
7. Numero de estudios incluidos
8. País de origen de los estudios
9. Instrumento de evaluación
10. Evaluación de calidad de estudios
11. Número de casos con manifestaciones cutáneas/prevalencia
12. Resultados
13. Desenlaces
14. Manifestaciones cutáneas
15. Duración media de las lesiones
16. Gravedad
17. Sexo
18. Edad

15.3. Anexo 3: Artículos excluidos a la revisión de textos completos

Autor y año	Diseño del estudio	País	Razón de la exclusión
Heiran A et al, 2020	Revisión sistemática	Irán	Presenta únicamente resultados narrativos; no aporta medidas estadísticas agrupadas de los artículos incluidos frente a los desenlaces.
Shaukat S et al, 2020	Revisión descriptiva	Pakistán	Presenta únicamente resultados narrativos; no aporta medidas estadísticas agrupadas de los artículos incluidos frente a los desenlaces.
Criado P et al, 2020	Revisión descriptiva	Brasil	Presenta únicamente resultados narrativos; no aporta medidas estadísticas agrupadas de los artículos incluidos frente a los desenlaces.
Schwartzberg L y Joseph-Jorizzo A, 2020	Revisión descriptiva	USA	Presenta únicamente resultados narrativos; no aporta medidas estadísticas agrupadas de los artículos incluidos frente a los desenlaces.
Candler R et al, 2021	Revisión práctica	USA	Presenta únicamente resultados narrativos; no aporta medidas estadísticas agrupadas de los artículos incluidos frente a los desenlaces.
Wollina U et al, 2020	Revisión descriptiva	Alemania	Presenta únicamente resultados narrativos; no aporta medidas estadísticas agrupadas de los artículos incluidos frente a los desenlaces.
Elmas O et al, 2020	Revisión descriptiva	Turquía	Presenta únicamente resultados narrativos; no aporta medidas estadísticas agrupadas de los artículos incluidos frente a los desenlaces.
Gavriilaki E et al, 2020	Revisión descriptiva	Grecia	Presenta únicamente resultados narrativos; no aporta medidas estadísticas agrupadas de los artículos incluidos frente a los desenlaces.
Gisoni P et al, 2020	Revisión descriptiva	Italia	Presenta únicamente resultados narrativos; no aporta medidas estadísticas agrupadas de los artículos incluidos frente a los desenlaces.
González F et al, 2020	Revisión bibliográfica descriptiva	Colombia	Presenta únicamente resultados narrativos; no aporta medidas estadísticas agrupadas de los artículos incluidos frente a los desenlaces.
Criado P et al, 2020	Revisión bibliográfica descriptiva	Brasil	Presenta únicamente resultados narrativos; no aporta medidas estadísticas agrupadas de los artículos incluidos frente a los desenlaces.
Cappel M et al, 2021	Revisión bibliográfica descriptiva	USA	Presenta únicamente resultados narrativos; no aporta medidas estadísticas agrupadas de los artículos incluidos frente a los desenlaces.

15.4. Anexo 4: Tabla de superposición de artículos incluidos en las revisiones seleccionadas

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgaran G et al, 2020 (n: 33)	Genovesi G et al, 2021 (n: 70)	Shams S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
1	Abril-Pérez C, Sánchez-Arráez J, Roca-Ginés J, Torres-Navarro I. Chilblains in lockdown: An old acquaintance in the context of SARS COV 2]. An Pediatr (Barc). 2020;92:387-88. [PMID: 32402775)	1					1						
2	Aghazadeh, N.; Homayouni, M.; Sartori-Valinotti, J.C. Oral vesicles and acral erythema: Report of a cutaneous manifestation of SARS COV 2. Int. J. Dermatol. 2020, 59, 1153–1154.	1	1										
3	Ahouach B, Harant S, Ullmer A, et al. Cutaneous lesions in a patient with SARS COV 2: are they related? Br J Dermatol. 2020;183:e31. [PMID: 32353170]	2		1			1						
4	Ahouach B, Harent S, Ullmer A, et al. Cutaneous lesions in a patient with SARS COV 2: are they related? Br J Dermatol. 2020;183(2):31. https://doi.org/10.1111/bjd.19168 .	5	1	1		1		1	1				
5	Alramthan A, Aldaraji W. A case of SARS COV 2 presenting in clinical picture resembling chilblains disease First report from the Middle East. Clin Exp Dermatol. 2020, http://dx.doi.org/10.1111/ced.14243 .	6		1	1		1	1	1		1		
6	Alramthan and W. Aldaraji, "Two cases of SARS COV 2 presenting with a clinical picture resembling chilblains: First report from the Middle East," Clinical and Experimental Dermatology, 2020.	1	1										
7	Amatore F, Macagno N, Mailhe M et al. SARS-CoV-2 infection presenting as a febrile rash. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34: e304–e306. https://doi.org/10.1111/jdv.16528	5		1	1		1	1					1
8	Anah H, Zinebi A, Elbenaye J. Atypical erythema multiforme palmar plaques lesions due to Sars-Cov-2. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:e373-75. [PMID: 32386446).	1					1						
9	Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, et al. Chilblains in children in the setting of SARS COV 2 pandemic. Pediatr Dermatol. 2020;37:406-11. [PMID: 323864601	1					1						
10	Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, et al. Chilblains in children in the setting of SARS COV 2 pandemic. Pediatr Dermatol 2020;37: 406–411.	2		1								1	
11	Annunziata, M.C.; Patri, A.; Ruggiero, A.; Di Guida, A.; Menicanti, C.; Greco, V.; Fabbrocini, G. Cutaneous involvement during SARS COV 2 pandemic: An emerging sign of infection. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020.	1	1										
12	Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. Clin Infect Dis 2006; 43:283–288.	1										1	
13	Askin O, Altunkalem RN, Altinisik DD, Uzuncakmak TK, Tursen U, Kutlubay, Z. Cutaneous manifestations in hospitalized patients diagnosed as SARS COV 2. Dermatol Ther. (2020) 33:e13896. doi: 10.1111/dth.13896	4			1	1		1				1	

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgaraan G et al, 2020 (n: 33)	Genoves e G et al, 2021 (n: 70)	Shams S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
14 Aurelian L, Ono F, Burnett J. Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM): a viral disease with an autoimmune component. <i>Dermatol Online J</i> 2003; 9: 1.	1												1
15 Avellana Moreno R, Villa E, Avellana Moreno V, Estela Villa C, Aparicio M, Fontanella A. Cutaneous manifestation of SARS COV 2 in images: a case report. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> (2020) 34:e307–9. doi: 10.1111/jdv.16531	4					1	1	1	1				
16 Balduzzi V, Marchesiello A, et al. Auricle perniois as a manifestation of SARS CoV 2 infection. <i>Dermatol Ther (Heidelb).</i> 2020 Jul;e14089.	1				1								
17 Balestri R, Termine S, Rech G, Girardelli C. Late onset of acral necrosis after SARS-CoV-2 infection resolution. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2020. https://doi.org/10.1111/jdv.16668 . [Epub ahead of print]	2			1									1
18 Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. <i>Circulation</i> 2020 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.	1											1	
19 Bosch-Amate X, Giavedoni P, Podlipnik S, Andreu-Febre C, Sanz-Beltran J, Garcia-Herrera A, et al. Retiform purpura as a dermatological sign of SARS CoV 2 coagulopathy. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> (2020) 34:e548–9. doi: 10.1111/jdv.16689	2		1					1					
20 Bouaziz J, Duong T, Jachiet M et al. Vascular skin symptoms in SARS COV 2: a French observational study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2020. https://doi.org/10.1111/jdv.16544 . [Epub ahead of print]	9		1	1	1	1	1	1	1	1		1	1
21 Cabrera-Hernández R, Solano-Solares E, Chica-Guzmán V, et al. SARS-CoV-2, skin lesions and the need of a multidisciplinary approach. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2020;34:659-662. https://doi.org/10.1111/jdv.16745 .	1					1							
22 Cao X. SARS COV 2: immunopathology and its implications for therapy. <i>Nat Rev Immunol</i> 2020; 20: 269–270.	1												1
23 Caputo V, Schroeder J, Rongioletti F. A generalized purpuric eruption with histopathologic features of leucocytoclastic vasculitis in a patient severely ill with SARS COV 2. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2020 Oct; 34(10):e579–81.	1				1								
24 Casas, C.G.; Català, A.; Hernández, G.C.; Rodríguez-Jiménez, P.; Fernandez-Nieto, D.; Lario, A.R.; Fernández, I.N.; Ruiz-Villaverde, R.; Falkenhain-López, D.; Llamas-Velasco, M.; et al. Classification of the cutaneous manifestations of SARS COV 2: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. <i>Br. J. Dermatol.</i> 2020, 183, 71–77.	1		1										
25 Caselli D, Chironna M, Loconsole D, Nigri L, Mazzotta F, Bonamonte D, et al. No evidence of SARS-CoV-2 infection by polymerase chain reaction or serology in	1				1								

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehrani Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgarn G et al, 2020 (n: 33)	Genovesi G et al, 2021 (n: 70)	Shams S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
children with pseudo-chilblain [Online ahead of print]. Br J Dermatol. 2020 Oct;183(4):784–5.													
26 Català A, Galván-Casas C, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa A, et al. Maculopapular eruptions associated to SARS COV 2: A subanalysis of the COVID-Piel study [Online ahead of print]. Dermatol Ther (Heidelb). 2020 Aug;e14170.	1				1								
27 Cavanagh G, Wambier C. Reply to: "Personal protective equipment recommendations based on SARS COV 2 route of transmission". J Am Acad Dermatol 2020; 83: e47.	1												1
28 Cepeda-Valdes R, Carrion-Alvarez D, Trejo-Castro A, Hernandez-Torre M, Salas-Alanis J. Cutaneous manifestations in SARS COV 2: familial cluster of urticarial rash. Clin Exp Dermatol. 2020 May;45(7):895–6.	1				1								
29 Chaabane, I.; Loukil, M.; Amri, R.; Badri, I.; Baha, H.; Lajmi, M.; Bouzaidi, K.; Ghrairi, H. Cutaneous manifestations of SARS COV 2: Report of three cases. Arch. Dermatol. Res. 2020, 7, 1–4.	1		1										
30 Cheng Z, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. Infection 2020; 48: 155–163.	1												1
31 Cherry JD. Contemporary infectious exanthems. Clin Infect Dis 1993;16:199–205.	1											1	
32 Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to SARS COV 2 in previously healthy children and adolescents in New York City. JAMA 2020;324: 294–296.	1											1	
33 Ciccicarese G, Drago F, Boatti M, Porro A, Muzic SI, Parodi A. Oral erosions and petechiae during SARS-CoV-2 infection. J Med Virol. (2021) 93:129–32. doi: 10.1002/jmv.26221	1							1					
34 Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes SARS COV 2 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. Br J Dermatol. 2020 Oct;183(4):729–37.	1				1								
35 Colonna C, Genovese G, Monzani NA, et al. Out-break of chilblain-like acral lesions in children in the metropolitan area of Milan, Italy, during the SARS COV 2 pandemic. J Am Acad Dermatol 2020; 83:965–969.	4				1		1					1	1
36 Conforti, C.; Zalaudek, I.; Giuffrida, R.; Zorat, F.; Grillo, A.; Colapietro, N.; Francica, M.; Di Meo, N. " COVID-Mask": An atypical livedoid manifestation of COVID -19 observed in a Northern Italy hospital. Dermatol. Ther. 2020, 33, e13701.	1		1										
37 Cordoro KM, Reynolds SD, Wattier R, Mc-Calmont TH. Clustered cases of acral pernio: clinical features, histopathology, and relationship to SARS COV 2. Pediatr Dermatol. 2020 May;37(3):419–23.	3				1		1					1	
38 Dalal A, Jakhar D, Agarwal V, Beniwal R. Dermatological findings in SARS-CoV-2 positive patients: an	3		1			1						1	

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgarang et al, 2020 (n: 33)	Genoves e G et al, 2021 (n: 70)	Shams Set al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
observational study from North India. <i>Dermatol Ther.</i> 2020;33:e13849. https://doi.org/10.1111/dth.13849 .													
39 Davoodi, L.; Jafarpour, H.; Kazeminejad, A.; Soleymani, E.; Akbari, Z.; Razavi, A. Hydroxychloroquine induced Stevens–Johnson syndrome in SARS COV 2: A rare case report. <i>Oxf. Med. Case Rep.</i> 2020, 2020.	1		1										
40 De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, Chong W, Ding R, Deng Y, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (SARS COV 2): A prospective study from China and Italy. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2020 Aug; 83(2):674–5.	2				1							1	
41 de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Ionescu MA, et al.; SNDV (French National Union of Dermatologists Venereologists). Chilblains is a common cutaneous finding during the SARS COV 2 pandemic: A retrospective nationwide study from France. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2020 Aug; 83(2):667–70.	7		1		1	1	1	1		1		1	
42 De Medeiros, V.L.S.; Silva, L.F.T. Follow-up of skin lesions during the evolution of SARS COV 2: A case report. <i>Arch. Dermatol. Res.</i> 2020, 14, 1–4.	1		1										
43 de Perosanz-Lobo D, Fernandez-Nieto D, Burgos-Blasco P, Selda-Enriquez G, Carretero I, Moreno C, et al. Urticarial vasculitis in SARS COV 2 infection: a vasculopathy-related symptom? <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2020 Oct;34(10):e566–8.	1				1								
44 Del Giudice P, Boudoumi D, Le Guen B, Reverte M, Gutnecht J, Lacour JP, et al. Catastrophic acute bilateral lower limbs necrosis associated with SARS COV 2 as a likely consequence of both vasculitis and coagulopathy. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2020 Jun;jdv.16763.	1				1								
45 Deutsch A, Blasiak R, Keyes A, Wu J, Marmon S, Asrani F, et al. Covid toes: phenomenon or epiphenomenon? <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2020; 83(5):e347–e348.	1				1								
46 Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A et al. Petechial skin rash associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. <i>JAMA Dermatol</i> 2020. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1741 . [Epub ahead of print]	5		1			1	1	1					1
47 Do, N.S.; Bridwell, R.E.; Do, J.R. Erythema nodosum-like rash in a SARS COV 2 patient: A case report. <i>Am. J. Emerg. Med.</i> 2020.	1		1										
48 Docampo-Simón A, Sánchez-Pujol MJ, Juan Carpena G, et al. Are chilblain-like acral skin lesions really indicative of SARS COV 2? A prospective study and literature review. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2020 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/jdv.16665.	3				1				1			1	
49 Dominguez-Santás, M.; Diaz-Guimaraens, B.; Abellas, P.G.; Del Real, C.M.; Burgos-Blasco, P.; Suárez-Valle, A. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with novel	1		1										

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgaraan G et al, 2020 (n: 33)	Genoves e G et al, 2021 (n: 70)	Shams S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
2019 coronavirus SARS-CoV-2 infection (SARS COV 2). J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020, 34, e536–e537.													
50 Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, et al. Contemporary infectious exanthems: an update. Future Microbiol 2017;12:171–193.	1											1	
51 Droesch, C.; Do, M.H.; DeSancho, M.; Lee, E.-J.; Magro, C.; Harp, J. Livedoid and Purpuric Skin Eruptions Associated with Coagulopathy in Severe SARS COV 2. JAMA Dermatol. 2020, 156, 1022.	1		1										
52 Duong TA, Velter C, Rybojad M, et al. Did Whatsapp((R)) reveal a new cutaneous SARS COV 2 manifestation? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:e348-50. [PMID: 32330322]	2						1					1	
53 Ehsani AH, Nasimi M, Bigdelo Z. Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of SARS COV 2 infection. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020.	4			1	1		1		1				
54 El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, et al. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with SARS COV 2 infection. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/jdv.16682.	1											1	
55 Elsaie ML, Nada HA. Herpes zoster (shingles) complicating the course of SARS COV 2 infection. J Dermatolog Treat. DOI: 10.1080/09546634.2020.1782823. Epub 2020 Oct 12.	2		1		1								
56 Elsaie, M.L.; Youssef, E.A.; Nada, H.A. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID 19 infection. Dermatol. Ther. 2020, 33, e13666.	1		1										
57 Estebanez A, Perez-Santiago L, Silva E, et al. Cutaneous manifestations in SARS COV 2: a new contribution. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:e250-51. [PMID: 32294264]	7		1	1			1	1	1		1		1
58 Falkenhain López D, Sánchez-Velázquez A, Ortiz de Frutos J. Maculopapular rash as initial manifestation of SARS-coronavirus-2 infection. Maculopapular rash as the initial manifestation of SARS-coronavirus-2 infection. Med Clin. 2020;155(2):92. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.003 .	1					1							
59 Falkenhain-López, D.; Sánchez-Velázquez, A.; López-Valle, A.; De Frutos, J.O. SARS-Coronavirus-2 and acute urticaria. Int. J. Dermatol. 2020, 59, 867–868.	1		1										
60 Fang Z, Yi F, Wu K et al. Clinical characteristics of coronavirus pneumonia 2019 (SARS COV 2): an updated systematic review. medRxiv 2020. https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032573 . [Epub ahead of print]	1												1
61 Farabi B, Atak MF. <u>Isolated maculopapular eruption localized to head and neck: a cutaneous sign of SARS COV 2 infection. Dermatol Ther. 2020;33:e14468. https://doi.org/10.1111/dth.14468</u> .	1					1							
62 Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, Moreno-Arrones OM, SacedaCorralo D, Arana-Raja A, et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients	5				1		1		1	1			1

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchinia Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgaraan G et al, 2020 (n: 33)	Genoves e G et al, 2021 (n: 70)	Shams S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
during the SARS COV 2 outbreak. J Am Acad Dermatol. 2020 Jul;83(1):e61-3.													
63 Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, et al. Clinical and histological characterization of vesicular SARS COV 2 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. Clin Exp Dermatol 2020 [Epub ahead of print]; DOI:10.1111/ced.14277.	6			1	1			1	1			1	1
64 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). doi:10.1111/jdv.16470	5				1		1		1	1			1
65 Fiehn C. Familial chilblain lupus-what can we learn from type I interferonopathies? Curr Rheumatol Rep. (2017) 19:61. doi: 10.1007/s11926-017-0689-x	1							1					
66 Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. Pernio-like skin lesions associated with SARS COV 2: a case series of 318 patients from 8 countries. J Am Acad Dermatol 2020;83:486-492.	4		1		1			1				1	
67 Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of SARS COV 2-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. J Am Acad Dermatol. 2020;83(4): 1118-1129. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1016.	3		1		1	1							
68 Galvañ Casas C, Catalá A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of SARS COV 2: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol 2020;183:71-77.	10	1		1	1	1	1	1	1	1		1	1
69 García-García ML, Calvo Rey C, Pozo Sánchez F, et al. [Human bocavirus infections in Spanish 0 14 year-old: clinical and epidemiological characteristics of an emerging respiratory virus]. An Pediatr (Barc). 2007;67:212-219.	1											1	
70 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 SARS COV 2 pandemic. Int J Dermatol. 2020 Sep;59(9):1151-2.	1				1								
71 García-Lara G, Linares-González L, Rodríguez-Herranz T, Ruiz-Villaverde R. Chilblain-like lesions in pediatrics dermatological outpatients during the SARS COV 2 outbreak. Dermatol Ther 2020: e13516.	3						1			1		1	
72 Gargiulo L, Pavia G, Facheris P, Valenti M, Sacchini F, Narcisi A, et al. A fatal case of SARS COV 2 infection presenting with an erythema multiforme like eruption and fever. Dermatol Ther. (2020) 33:e13779. doi: 10.1111/dth.13779	1							1					
73 Gaspari V, Neri I, Misciali C, Patrizi A. SARS COV 2: how it can look on the skin. Clinical and pathological features in 20 SARS COV 2 patients observed in Bologna, North-Eastern Italy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(10):552-553. https://doi.org/10.1111/jdv.16693.	2					1						1	

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgaraan G et al, 2020 (n: 33)	Genoves e G et al, 2021 (n: 70)	Sham s S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi -Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdev a M et al, 2020 (n: 17)	Sing h H et al, 2020 (n: 39)	Zha o Q et al, 2020 (n: 51)
74	Genovese G, Colonna C, Marzano AV. Varicella-like exanthem associated with SARS COV 2 in an 8-year-old girl: A diagnostic clue? <i>Pediatr Dermatol.</i> 2020 May;37(3):435–6.	1	1	1	1								
75	Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S et al. Cutaneous clinico-pathological findings in three SARS COV 2-positive patients observed in the metropolitan area of Milan, Italy. <i>Acta Derm Venereol</i> 2020; 100: adv00124.		1	1	1	1	1	1	1				1
76	Gianotti R, Zerbi P, Dodiuk-Gad RP. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by SARS COV 2 infection in the Northern part of Italy. <i>J Dermatol Sci.</i> 2020;98:141–43. [PMID: 32381428]		1				1	1			1		
77	Giavedoni P, Podlipnik S, Pericàs JM, Fuertes de Vega I, García-Herrera A, Alós L, et al. Skin manifestations in SARS COV 2: prevalence and relationship with disease severity. <i>J Clin Med.</i> (2020) 9:3261. doi: 10.3390/jcm9103261							1					
78	Gonçalves, C.S.; Carreira, N.R.; Passos, D.; Barbosa, A.L.; Baltazar, A.M.; Wahnon, A.; Abrantes, A.M.; Garrido, P.M.; Ferreira, T.; Silva, M.T.; et al. Erythematous Papular Rash: A Dermatological Feature of SARS COV 2. <i>Eur J. Case Rep. Intern. Med.</i> 2020, 7, 001768.	1	1										
79	González J, Lebrato JC, Gaviria AZ, Martín RB, Roa FP, Martínez JM. Enfermedad por el coronavirus (SARS COV 2). Centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias. Actualización n.º 197 del 1 septiembre de 2020. 742 J.M. Carrascosa et al. Ministerio de Sanidad [consultado 7 Sep 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion197_SARS_COV_2.pdf .	1							1				
80	Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. <i>Ann Intensive Care</i> 2020;10:69.	1										1	
81	Grzegorzolka S, Pula B, Zamirska A et al. ACE and ACE2 expression in normal and malignant skin lesions. <i>Folia Histochem Cytobiol</i> 2013; 51:232–238.	1											1
82	Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. <i>N Engl J Med</i> 2020; 382:1 708–1720.	3					1		1				1
83	Gunawan C, Angela, Widysanto A. Urticarial eruption in coronavirus disease 2019 infection: a case report in Tangerang, Indonesia. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2020;34:e372-73. [PMID: 32386435].	3	1				1	1					
84	Gupta A, Gill A, Sharma M, Garg M. MultiSystem Inflammatory Syndrome in a Child Mimicking Kawasaki Disease. <i>J Trop Pediatr.</i> 2020 Aug;fmaa060.	1			1								
85	Hameed S, Elbaaly H, Reid CEL, et al. Spectrum of imaging findings on chest radiographs, US, CT, and MRI images in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS COV 2. <i>Radiology</i> 2020:202543.	1										1	

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchinia Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgaran G et al, 2020 (n: 33)	Genovesi G et al, 2021 (n: 70)	Shams S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
86	Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004; 203: 631–637.	1											1
87	Harmer G, Borman R, Clark K. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. FEBS Lett 2002; 532:107–110.	1											1
88	Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (SARS COV 2) infection. BMJ Case Rep. 2020 Jul;13(7):e236981.	2	1		1								
89	Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, et al. Comment on "Cutaneous manifestations in SARS COV 2: a first perspective " by Recalcati S. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:e299-e300. [PMID: 32314436].	2		1			1						
90	Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Masson Regnault M. Comment on "Cutaneous manifestations in SARS COV 2: a first perspective " by Recalcati S. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34: e299–e300. https://doi.org/10.1111/jdv.16519	5	1	1		1			1				1
91	Henry D, Ackerman M, Sancelme E, et al. Urticarial eruption in SARS COV 2 infection. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020.	9	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1
92	Herman A, Peeters C, Verroken A, Trommel, Tennstedt D, Marot L, et al. Evaluation of Chilblains as a Manifestation of the SARS COV 2 Pandemic. JAMA Dermatol. 2020 Sep; 156(9):998–1003.	1				1							
93	Herrero-Moyano M, Capusan TM, Andreu Barasoain M, Alcántara-González J, Ruano Del Salado M, Sánchez-Largo Uceda ME, et al. A clinicopathological study of eight patients with SARS COV 2 pneumonia and a lateonset exanthema. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May;34(9): https://doi.org/10.1111/jdv.16631 .	3				1	1					1	
94	Ho BWY, Wang D, Tan LYC, Bundele MM, Tan CH, Lim JHL. Two cases of cutaneous eruptions due to SARS CoV 2 infection in Singapore: new insights into the spectrum of clinical presentation and histopathology. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2020) 34:e532–652. doi: 10.1111/jdv.16736	1						1					
95	Hoehl S, Rabenau H, Berger A, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. N Engl J Med. 2020;382:1278-80. [PMID: 32069388]	1					1						
96	Hon K, Leung A, Ng W, Loo S. Chronic urticaria: an overview of treatment and recent patents. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2019; 13: 27–37.	1											1
97	Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506.	2				1							1
98	Hunt and C. Koziatek, "A case of SARS COV 2 pneumonia in a young male with full body rash as a presenting symptom," Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine, vol. 4, no. 2, pp. 219–221, 2020.	7	1	1	1		1	1			1		1

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgaran G et al, 2020 (n: 33)	Genovesi G et al, 2021 (n: 70)	Shams S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
99	lancu, G.M.; Solomon, A.; Birlutiu, V. Viral exanthema as manifestation of SARS-CoV-2 infection. <i>Medicine</i> 2020, 99, e21810.	1	1										
100	Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S et al. Association between urticaria and virus infections: a systematic review. <i>Allergy Asthma Proc</i> 2016; 37: 18–22.	2			1								1
101	Jimenez-Cauhe, D. Ortega-Quijano, M. Prieto-Barrios, Om Moreno-Arrones, Fernandez-Nieto, Reply to "SARS COV 2 can present with a rash and be mistaken for Dengue": petechial rash in a patient with SARS COV 2 infection. <i>J. Am. Acad. Dermatol.</i> (April 10) (2020), doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.016 pii: S0190-9622(20)30556-9. [Epub ahead of print].	8	1	1	1	1	1		1		1		1
102	Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I, Suarez-Valle A, Saceda-Corralo D, Moreno-Garcia Del Real C, et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with SARS COV 2 infection: clinical and histological findings. <i>Clin Exp Dermatol.</i> 2020 May;45(7): 892–5.	5	1		1		1	1					1
103	Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology pathogenesis, and control of SARS COV 2. <i>Viruses.</i> 2020;12:372.	1							1				
104	Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. SARS COV 2 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. <i>Hosp Pediatr.</i> 2020;10:537-40. [PMID: 32265235].	3	1			1	1						
105	Joob B, Wiwanikit V. SARS COV 2 can present with a rash and be mistaken for dengue. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2020.	4	1	1							1		1
106	Joob B, Wiwanikit V. Hemorrhagic problem among the patients with SARS COV 2: clinical summary of 41 thai infected patients. <i>Clin Appl Thromb Hemost.</i> (2020) 26:1076029620918308. doi: 10.1177/1076029620918308	1						1					
107	Kalner S, Vergilis IJ. Periorbital erythema as a presenting sign of SARS COV 2. <i>JAAD Case Rep</i> 2020; https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2020.05.001 . [Epub ahead of print]	2	1										1
108	Kamali Aghdam, N. Jafari, K. Eftekhari, Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report, <i>Infect. Dis. (Lond).</i> 52 (June (6)) (2020) 427–429, doi: http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2020.1747634 Epub 2020 Apr 1.	1									1		
109	Kanitakis J, Lesort C, Danset M, Jullien D. Chilblain-like acral lesions during the SARS COV 2 pandemic ("COVID toes"): Histologic, immunofluorescence, and immunohistochemical study of 17 cases. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2020 Sep;83(3):870–5.	1			1								
110	Karaca Z, Yayli S, Çalıřkan O. A unilateral purpuric rash in a patient with SARS COV 2 infection. <i>Dermatol Ther (Heidelb).</i> 2020 Jul; 33(4):e13798.	1			1								
111	Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection: a multiinstitutional study from New York City. <i>J Pediatr</i> 2020;224:24–29.	1										1	

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgaraan G et al, 2020 (n: 33)	Genoves e G et al, 2021 (n: 70)	Shams S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
11 2	Kaya G, Kaya A, Saurat JH. Clinical and Histopathological Features and Potential Pathological Mechanisms of Skin Lesions in SARS COV 2: review of the Literature. Dermatopathology (Basel). 2020 Jun;7(1):3–16.	1			1								
11 3	Klimach A, Evans J, Stevens J, Creasey N. Rash as a presenting complaint in a child with SARS COV 2. <i>Pediatr Dermatol.</i> 2020;37(5):966-967. https://doi.org/10.1111/pde.14257 .	2	1			1							
11 4	Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, et al. Coronavirus (SARS COV 2) infection-induced chilblains: a case report with histopathologic findings. <i>JAAD Case Rep.</i> 2020.	3	1	1							1		
11 5	Korman AM, Alikhan A, Kaffenberger BH. Viral exanthems: an update on laboratory testing of the adult patient. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2017;76:538–550.	1										1	
11 6	Ladha MA, Luca N, Constantinescu C, Naert K, Ramien ML. Approach to chilblains during the SARS COV 2 pandemic. <i>J Cutan Med Surg.</i> 2020 Sep/Oct;24(5):504–17.	1				1							
11 7	Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like lesions on feet and hands during the SARS COV 2 Pandemic. <i>Int J Dermatol</i> 2020; 59: 739–743.	3	1	1									1
11 8	Larrondo J, Cabrera R, Gosch M, Larrondo F, Aylwin M, Castro A. Papular-purpuric exanthem in a SARS COV 2 patient: clinical and dermoscopic description. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2020 Oct;34(10):e570–2.	1				1							
11 9	Le Cleach L, Dousset L, Assier H, Fourati S, Barbarot S, Boulard C, et al. Most chilblains observed during the SARS COV 2 outbreak occur in patients who are negative for SARS COV 2 on PCR and serology testing. <i>Br J Dermatol.</i> (2020) 183:866–74. doi: 10.1111/bjd.19377	1						1					
12 0	Li M, Li L, Zhang Y, Wang X. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. <i>Infect Dis Poverty</i> 2020; 9: 45.	1											1
12 1	Liang F, Rao S, Xiao C et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. <i>Gut</i> 2020; 69: 1141–1143.	1											1
12 2	Liao X, Xiao J, Li S et al. Critical role of the endogenous renin-angiotensin system in maintaining self-renewal and regeneration potential of epidermal stem cells. <i>Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis</i> 2019; 1865: 2647–2656.	1											1
12 3	Lim SY, Tey HL. Response to 'Classification of the cutaneous manifestations of SARS COV 2: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases': vesicular eruption in SARS COV 2 - to exclude varicella. <i>Br J Dermatol.</i> 2020 Oct;183(4): 790–1.	1				1							
12 4	Llamas-Velasco M, Chicharro P, Rodríguez-Jiménez P, Martos-Cabrera L, De Argila D, Fernández-Figueras M, et al. Comment on 'Clinical and histological characterization of vesicular SARS COV 2 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital'. Pseudoherpetic Grover disease seems to occur in pa-	1				1							

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgarang G et al, 2020 (n: 33)	Genovesi G et al, 2021 (n: 70)	Shamsi S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
tients with SARS COV 2 infection. Clin Exp Dermatol. 2020 May;45(7):896–8.													
12 5 Llamas-Velasco M, Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, De Argila D, Muñoz-Hernández P, Daudén E. Reply to “Varicella-like exanthem as a specific SARS COV 2-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients”: To consider varicella-like exanthem associated with SARS COV 2, virus varicella zoster and virus herpes simplex must be ruled out. J Am Acad Dermatol. 2020 Sep; 83(3):e253–4.	2		1		1								
12 6 Locatelli AG, Robustelli Test E, Vezzoli P, Carugno A, Moggio E, Consonni L, et al. Histologic features of long lasting chilblain-like lesions in a pediatric SARS COV 2 patient. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2020) 34:e365–8. doi: 10.1111/jdv.16617	3		1				1	1					
12 7 Lopez-Robles J, de la Hera I, Pardo J, Ruiz-Martinez J, Cutillas Marcos E. Chilblain-like lesions: a case series of 41 patients during the SARS COV 2 pandemic. Clin Exp Dermatol. 2020;45:891-92. [PMID: 32369632]	1						1						
12 8 Lovato A, Filippis C. Clinical presentation of SARS COV 2: a systematic review focusing on upper airway symptoms. Ear Nose Throat J 2020. https://doi.org/10.1177/0145561320920762 . [Epub ahead of print]	1												1
12 9 Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet 2020; 395:565–574.	1												1
13 0 Lu S, Lin J, Zhang Z et al. Alert for non-respiratory symptoms of Coronavirus Disease 2019 (SARS COV 2) patients in epidemic period: a case report of familial cluster with three asymptomatic SARS COV 2 patients. J Med Virol 2020. https://doi.org/10.1002/jmv.25776 . [Epub ahead of print]	2									1			1
13 1 Lukassen S, Chua RL, Trefzer T et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. EMBO J 2020; 39: e105114.	1												1
13 2 Ma J, Xia P, Zhou Y, et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill SARS COV 2. Clin Immunol. 2020;214:108408. [PMID: 32247038].	1						1						
13 3 Macedo-Pérez, M.; Barragán-Estudillo, Z.F.; Castillo-Montufar, E.; Choi, S.J.; Fernández-Rueda, P.; Donis-Hernández, J.; Virgen-Cuevas, M.M.; López-Enriquez, C.C.; Martínez-Hernández, L.; Carballo-Zarate, A.A.; et al. Dermatological findings in SARS COV 2 patients: Mexican experience. Int. J. Dermatol. 2020, 59, 872–873.	1			1									
13 4 Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe SARS COV 2 infection: A report of five cases. Transl Res. 2020;220:1-13. [PMID: 32299776]	7		1	1			1	1	1	1		1	

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgaran G et al, 2020 (n: 33)	Genovesi G et al, 2021 (n: 70)	Shams S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
135	Mahe A, Birckel E, Krieger S, et al. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020.	1	1	1		1		1	1		1		1
136	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 SARS COV 2 is not 'varicella like'. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Oct;34(10):e559–61.	1			1								
137	Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of SARS COV 2: Transient livedo reticularis. J Am Acad Dermatol. 2020;83:700. [PMID: 32283229].						1		1		1		
138	Martin Carreras-Presas C, Amaro Sanchez J, Lopez-Sanchez AF, Jane-Salas E, Somacarrera Perez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Oral Dis. 2020;May 5. Online ahead of print. [PMID: 32369674].	1					1						
139	Martínez, M.G.; Martínez-Doménech, Á.; Magdaleno-Tapial, J.; Valenzuela-Oñate, C.; Partarrieu-Mejías, F.; Lorca-Spröhnle, J.; Casanova-Esquembre, A.; Pérez-Ferriols, A.; Miquel, V.A. Acute acral cutaneous manifestations during the SARS COV 2 pandemic: A single-centre experience. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020, 26.	1	1										
140	Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with SARS COV 2: a preliminary review of an emerging issue. Br J Dermatol. 2020 Sep;183(3):431–42.				1								
141	Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthem as a specific SARS COV 2-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. J Am Acad Dermatol. 2020;83:280-285. [PMID: 32305439]	1	1	1	1		1	1	1		1	1	
142	Marzano AV, Genovese G. Response to: "Reply to 'Varicella-like exanthem as a specific SARS COV 2-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients': To consider varicella-like exanthem associated with SARS COV 2, virus varicella zoster and virus herpes simplex must be ruled out." J Am Acad Dermatol. 2020 Sep; 83(3):e255–e256.				1								
143	Matar S, Oulès B, Sohier P, Chosidow O, Beylot-Barry M, Dupin N, et al. Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (SARS COV 2): a French experience and a systematic review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Jun; jdv.16775.				1			1					
144	Mazan P, Lesiak A, Skibińska M, et al. Maculopapular rash in SARS COV 2 patient treated with lopinavir/ritonavir. Postepy Dermatol Alergol. 2020;37(3):435-437. https://doi.org/10.5114/ada.2020.95029 .					1							
145	Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of SARS COV 2. Dermatologia Pediatrica, Bari. 2020;30:71-74. [DOI:10.26326/2281-9649.30.2.2102]					1	1		1		1		
146	Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in	1							1				

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgaraan G et al, 2020 (n: 33)	Genoves e G et al, 2021 (n: 70)	Shams Set al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
SARS CoV 2. N Engl J Med. 2020, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2021225 .													
147 Méndez Maestro I, Peña Merino L, González U, Del Tánago B. Skin manifestations in patients hospitalized with confirmed SARS COV 2 disease: a cross-sectional study in a tertiary hospital. Int J Dermatol. 2020;59:1353-1357. https://doi.org/10.1111/ijd.15180 .	1					1							
148 Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis K. Gastrointestinal symptoms as a major presentation component of a novel multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) that is related to SARS COV 2: a single center experience of 44 cases. Gastroenterology 2020 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1053/j.gastro .2020.05.079.	1											1	
149 Mizutani, Y.; Nagai, M.; Tsuzuku, A. Late-onset cutaneous manifestations in a patient with severe SARS COV 2 infection. J. Dermatol. 2020, 47, e347–e348.	1		1										
150 Moreno, R.A.; Villa, L.E.; Villa, C.E.; Aparicio, M.M.; Fontanella, J.A. Cutaneous manifestation of SARS COV 2 in images: A case report. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020, 34, 307.	1		1										
151 Morey-Olive M, Espiau M, Mercadal-Hally M, et al. Cutaneous manifestations in the current pandemic of coronavirus infection disease (COVID 2019). An Pediatr (Engl Ed). 2020;92:374-75. [PMID: 32341944].	4	1				1	1	1					
152 Motohashi I, Takano T, Ie K, Hashimoto Y, Akino S, Okuse C. Development of maculopapular exanthem in a SARS COV 2 patient. J Dermatol. 2020;47(12):426-427. https://doi.org/10.1111/1346-8138.15579 .	1					1							
153 Najafzadeh M, Shahzad F, Ghaderi N, Ansari K, Jacob B, Wright A. Urticaria (angioedema) and SARS COV 2 infection. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Oct;34(10):e568–70.	1				1								
154 Najarian DJ. Morbilliform exanthem associated with SARS COV 2. JAAD Case Rep. 2020 Apr;6(6):493–4.	6		1	1	1	1		1			1		
155 Navaeifar, M.R.; Ghazaghi, M.P.; Shahbaznejad, L.; Rouhanizadeh, H.; Abutalebi, M.; Varandi, M.R.; Rezai, M.S. Fever with Rash is One of the First Presentations of SARS COV 2 in Children: A Case Report. Int. Med. Case Rep. J. 2020, 13, 335–340.	1		1										
156 Navarro L, Andina D, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Colmenero I, Torrelo A. Dermoscopy features of SARS COV 2-related chilblains in children and adolescents. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Jul;jd.v.16800.	1				1								
157 Naziroğlu T, Sözen S, Özkan P, Şeker S, Aksu K. A case of SARS COV 2 pneumonia presenting with acute urticaria. Dermatol Ther. 2020;33:e13575. [PMID: 32401411].	1						1						
158 Negrini S, Guadagno A, Greco M, Parodi A, Burlando M. An unusual case of bullous haemorrhagic vasculitis in a SARS COV 2 patient. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Jun;jd.v.16760.	1				1								
159 Öksüm Solak E, Baran Ketencioglu B, Çınar SL, Kartal D, Borlu M. Coronavirus disease 2019 (SARS COV 2)	1					1							

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchinia Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgarang et al, 2020 (n: 33)	Genoves e G et al, 2021 (n: 70)	Shams Set al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad Sy Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
accompanied by maculopapular rash: a case study. <i>Cureus</i> . 2020;12(9):10414. https://doi.org/10.7759/cureus.10414 .													
160 Olisova OY, Anpilogova EM, Shnakhova LM. Cutaneous manifestations in SARS COV 2: a skin rash in a child. <i>Dermatol Ther</i> . 2020;33: e13712. https://doi.org/10.1111/dth.13712 .	2		1			1							
161 Oob B, Wiwanitkit V. SARS COV 2 can present with a rash and be mistaken for dengue. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2020;82:e177. [PMID:32213305].	1						1						
162 Ordieres-Ortega, L.; Toledo-Samaniego, N.; Parra-Virto, A.; Fernández-Carracedo, E.; Lavilla-Olleros, C.; Demelo-Rodríguez, P. Atypical erythema nodosum in a patient with SARS COV 2 pneumonia. <i>Dermatol. Ther</i> . 2020, 33, e13658.	1		1										
163 osti G, Barisani A, Queirolo P, et al. Skin signs resembling vascular acrosyndromes during the SARS COV 2 outbreak in Italy. <i>Clin Exp Dermatol</i> .2020;45:757-58. [PMID: 32358996].	1						1						
164 Paolino G, Canti V, Mercuri SR, Rovere Querini P, Candiani M, Pasi F. Diffuse cutaneous manifestation in a new mother with SARS COV 2 (SARS-Cov-2). <i>Int J Dermatol</i> . 2020;59(7):874-875. https://doi.org/10.1111/ijd.14919 .	5	1				1	1	1	1				
165 Patel, N.; Kho, J.; Smith, K.E.; Ahmed, A.; Abbeeel, K.V.D.; Mandal, A.K.; Missouriis, C.G. Polymorphic cutaneous manifestations of SARS COV 2 infection in a single viral host. <i>Int. J. Dermatol</i> . 2020, 59, 1149–1150.	1		1										
166 Perlman S. Another decade, another coronavirus. <i>N Engl J Med</i> . 2020;382:760---2.	1								1				
167 Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, et al. Chilblain-like lesions during SARS COV 2 epidemic: a preliminary study on 63 patients. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2020;34:e291-93. [PMID: 32330334].	6		1	1	1	1	1	1		1			
168 Potekaev NN, Zhukova OV, Protsenko DN, Demina OM, Khlystova EA, Bogin V. Clinical characteristics of dermatologic manifestations of SARS COV 2 infection: case series of 15 patients, review of literature, and proposed etiological classification. <i>Int J Dermatol</i> . (2020) 59:1000. doi: 10.1111/ijd.15030	1							1					
169 Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-SARS COV 2): a multicentre cohort. <i>Ann Rheum Dis</i> 2020;79:999–1006.	1											1	
170 Proietti I, Mambriin A, Bernardini N, Tolino E, Balduzzi V, Maddalena P, et al. Urticaria in an infant with SARS-CoV-2 positivity. <i>Dermatol Ther</i> . (2020) 33:e14043. doi: 10.1111/dth.14043	1							1					
171 Punyaratabandhu P, Chirachanakul P. Cutaneous eruption in COVID- 19-infected patients in Thailand: an observational descriptive study. <i>The journal of dermatology</i> . https://doi.org/10.1111/1346-8138.15625	1						1						
172 Quintana-Castaneda L, Feito-Rodríguez M, Valero-Lopez I, et al. Urticarial exanthem as early diagnostic clue for SARS COV 2 infection. <i>JAAD Case Rep</i> . 2020.	6		1	1	1	1	1	1	1				

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgaran G et al, 2020 (n: 33)	Genovesi G et al, 2021 (n: 70)	Shams S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
17 3 Recalcati S, Barbagallo T, Frasin L, Prestinari F, Cogliardi A, Provero M, et al. Acral cutaneous lesions in the time of SARS COV 2. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2020) 34:e346–7. doi: 10.1111/jdv.16533	6		1	1			1	1	1	1			
17 4 Recalcati, S. Cutaneous manifestations in SARS COV 2: A first perspective. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020, 34, e212–e213.	10	1	1	1	1	1	1	1	1		1		1
17 5 Reymundo A, Fernández-Bernáldez A, Reolid A, Butrón B, Fernández-Rico P, Muñoz-Hernández P, et al. Clinical and histological characterization of late appearance maculopapular eruptions in association with the coronavirus disease 2019. A case series of seven patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2020) 34:e755–7. doi: 10.1111/jdv.16707	3				1	1		1					
17 6 Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) related to SARS COV 2: a New York City experience. J Med Virol 2020 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1002/jmv.26224.	1											1	
17 7 Riphagen, S.; Gomez, X.; Gonzalez-Martinez, C.; Wilkinson, N.; Theocharis, P. Hyperinflammatory shock in children during SARS COV 2 pandemic. Lancet 2020, 395, 1607–1608.	1			1									
17 8 Rivera-Oyola R, Koschitzky M, Printy R, et al. Dermatologic findings in 2 patients with SARS COV 2. JAAD Case Rep. 2020;6(6):537-539. https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2020.04.027 .	3		1		1	1							
17 9 Robustelli Test E, Vezzoli P, Carugno A, Raponi F, Gianatti A, Rongioletti F, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis with erythema multiforme-like lesions in a SARS COV 2 woman. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2020). 34:e457–9. doi: 10.1111/jdv.16613	1							1					
18 0 Roca-Ginés J, Torres-Navarro I, Sánchez-Arráez J, Abril-Pérez C, Sabalza-Baztán O, Pardo-Granell S, et al. Assessment of Acute Acral Lesions in a Case Series of Children and Adolescents During the SARS COV 2 Pandemic. JAMA Dermatol. 2020 Sep;156(9):992–7.	1				1								
18 1 Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, de Argila D, Muñoz-Hernández P, Llamas-Velasco M. Reply to 'Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a SARS COV 2 infection': Urticaria-like lesions in SARS COV 2 patients are not really urticaria. A case with clinicopathologic correlation. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020, http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16618 .	3				1		1		1				
18 2 Romani J, Baselga E, Mitjà O, Riera-Martí N, Garbayo P, Casals VA, et al. Lesiones perióticas y acrales en España durante el confinamiento por COVID: análisis retrospectivo de 12 casos. Actas Dermosifiliogr. 2020;111:426---9.	1								1				
18 3 Rongioletti F. SARS-CoV, Mers-CoV and SARS COV 2: what differences from a dermatological viewpoint? J Eur Acad Dermatol Venereol 2020 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/jdv.16738.	1											1	
18 4 Rosell-Díaz AM, Mateos-Mayo A, Nieto-Benito LM, et al. Exanthema and eosinophilia in SARS COV 2 patients:	2		1			1							

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgaran G et al, 2020 (n: 33)	Genovesi G et al, 2021 (n: 70)	Shams S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
has viral infection a role in drug induced exanthemas? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34 (10):561-563. https://doi.org/10.1111/jdv.16709 .													
185 Rossi E, Lasagni C, Trakatelli M, Wertzberger Rowan S, Magnoni C. Acute maculopapular eruption in SARS CoV 2 patient: a case report. Dermatol Ther. 2020;33:e13812. https://doi.org/10.1111/dth.13812 .	2		1			1							
186 Rotman, J.A.; Dean, K.E.; Magro, C.M.; Nuovo, G.; Bartolotta, R.J. Concomitant calciphylaxis and SARS COV 2 associated thrombotic retiform purpura. Skelet. Radiol. 2020, 49, 1879–1884.	1		1										
187 Rubio-Muniz CA, Puerta-Peña M, Falkenhain Lopez D, et al. The broad spectrum of dermatological manifestations in SARS COV 2: clinical and histopathological features learned from a series of 34 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/jdv.16734.	3		1			1						1	
188 Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, et al. Cutaneous manifestations of SARS COV 2: report of three cases and a review of the literature. J Dermatol Sci. 2020.	4		1	1		1	1						
189 Saenz Aguirre A, De la Torre Gomar FJ, Rosés-Gibert P, Gimeno Castillo J, Martínez de Lagrán Álvarez de Arcay Z, Gonzalez-Perez R. Novel outbreak of acral lesions in times of SARS COV 2: A description of 74 cases from a tertiary university hospital in Spain. Clin Exp Dermatol. 2020, http://dx.doi.org/10.1111/ced.14294 .	1								1				
190 Sakaida T, Isao T, Matsubara A, Nakamura M, Morita A. Unique skin manifestations of SARS COV 2: Is drug eruption specific to SARS COV 2? J Dermatol Sci 2020. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.05.002 . [Epub ahead of print]	2		1										1
191 Sanchez A, Sohler P, Benghanem S, et al. Digitate Papulosquamous Eruption Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Two Infection. JAMA Dermatol. 2020;156:819-20. [PMID: 32352486]	3		1				1	1					
192 second BR, Petrie C, Toledo A. Mixed purpuric and maculopapular lesions in a patient with SARS COV 2: a case report. Clin Pract Cases Emerg Med. 2020; 4(3):349-351. https://doi.org/10.5811/cpcem.2020.6.48617 .	1					1							
193 Shanshal M. SARS COV 2 related anagen effluvium. J Dermatolog Treat. 2020 Jul;16:1–2. DOI: 10.1080/09546634.2020.1792400.	1				1								
194 Shanshal M. Low-dose systemic steroids, an emerging therapeutic option for SARS COV 2 related urticaria. J Dermatolog Treat. 2020 Jul;16:1–2. DOI: 10.1080/09546634.2020.1795062.	1				1								
195 Shors, A.R. Herpes zoster and severe acute herpetic neuralgia as a complication of SARS COV 2 infection. JAAD Case Rep. 2020, 6, 656–657.	1		1										
196 Skowronski DM, Chambers C, Osei W, et al. Case series of rash associated with influenza B in school children. Influenza Other Respir Viruses 2015;9:32–37.	1											1	
197 Skroza N, Bernardini N, Balduzzi V et al. A late onset widespread skin rash in a previous SARS CoV 2 infected	2		1										1

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgarang et al, 2020 (n: 33)	Genoves e G et al, 2021 (n: 70)	Shams Set al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
patient: viral or multidrug effect? J Eur Acad Dermatol Venereol 2020. https://doi.org/10.1111/jdv.16633 . [Epub ahead of print]													
198 Soler D, Humphreys T, Spinola S, Campbell J. CCR4 versus CCR10 in human cutaneous TH lymphocyte trafficking. Blood 2003; 101: 1677–1682.	1												1
199 Sousa Gonçalves C, Reis Carreira N, Passos D, et al. Erythematous papular rash: a dermatological feature of SARS COV 2. Eur J Case Rep Intern Med. 2020; 7(7):1768. https://doi.org/10.12890/2020_001768 .	1					1							
200 Spencer, R.; Closson, R.C.; Gorelik, M.; Boneparth, A.D.; Hough, R.F.; Acker, K.P.; Krishnan, U. SARS COV 2 Inflammatory Syndrome with Clinical Features Resembling Kawasaki Disease. Pediatrics 2020, 146, e20201845.	1		1										
201 Suarez-Valle A, Fernandez-Nieto D, Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Carretero I, Perez-Garcia B. Acroischemia in hospitalized SARS COV 2 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2020) 34:e455–7. doi: 10.1111/jdv.16592	3		1				1	1					
202 Sungnak W, Huang N, Becavin C et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med 2020; 26: 681–687.	1												1
203 Suter, P.; Mooser, B.; Thien, H.P.P.H. Erythema nodosum as a cutaneous manifestation of SARS COV 2 infection. BMJ Case Rep. 2020, 13, e236613.	1		1										
204 Taşkın, B.; Vural, S.; Altuğ, E.; Demirkesen, C.; Kocatürk, E.; Çelebi, I.; Ferhanoğlu, B.; Alper, S. Coronavirus 19 presenting with atypical Sweet's syndrome. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020, 26.	1		1										
205 Tahir, A.; Sohail, Z.; Nasim, B.; Parmar, N. Widespread cutaneous small vessel vasculitis secondary to SARS COV 2 infection. Int. J. Dermatol. 2020, 59, 1278–1279.	1		1										
206 Tahvildari A, Arbabi M, Farsi Y, Jamshidi P, Hasanzadeh S, Calcagno TM, et al. Clinical features, diagnosis, and treatment of SARS COV 2 in hospitalized patients: a systematic review of case reports and case series. Front Med. (2020) 7:231. doi: 10.3389/fmed.2020.00231	1							1					
207 Tamai, M.; Maekawa, A.; Goto, N.; Ge, L.; Nishida, T.; Iwahashi, H.; Yokomi, A. Three cases of SARS COV 2 patients presenting with erythema. J. Dermatol. 2020, 47, 1175–1178.	1		1										
208 Tamaro A, Adebajo GA, Parisella FR, Pezzuto A, Rello J. Cutaneous manifestations in SARS COV 2: the experiences of Barcelona and Rome. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Jul;34(7):e306–7.	6	1	1	1	1		1	1					
209 Test, E.R.; Vezzoli, P.; Carugno, A.; Raponi, F.; Gianatti, A.; Rongioletti, F.; Sena, P. Acute generalized exanthematous pustulosis with erythema multiforme-like lesions induced by hydroxychloroquine in a woman with coronavirus disease 2019 (SARS COV 2).	1		1										
210 To K, Tsang O, Leung W et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and	1												1

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgaran G et al, 2020 (n: 33)	Genovesi G et al, 2021 (n: 70)	Shamsi S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. <i>Lancet Infect Dis</i> 2020; 20: 565–5744.													
21 1 Torres-Navarro I, Abril-Perez C, Roca-Gines J, et al. Comment on 'Two cases of SARS COV 2 presenting with a clinical picture resembling chilblains: frst report from the Middle East': pernio unrelated to SARS COV 2. <i>Clin Exp Dermatol.</i> 2020.	1			1									
21 2 Tosti G, Barisani A, Queirolo P, et al. Skin signs resembling vascular acroyndromes during the SARS COV 2 outbreak in Italy. <i>Clin Exp Dermatol.</i> 2020.	2	1		1									
21 3 Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the SARS CoV 2 pandemic in Paris, France: prospective observational study. <i>BMJ</i> 2020;369:m2094.	1											1	
21 4 Trellu LT, Kaya G, Alberto C, Calame A, McKee T, Calmy A. Clinicopathologic Aspects of a Papulovesicular Eruption in a Patient With SARS COV 2. <i>JAMA Dermatol.</i> 2020 Aug;156(8):922–4.	1				1								
21 5 Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with SARS CoV 2. <i>N Engl J Med.</i> 2020;382:1653--9.	1								1				
21 6 van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a SARS COV 2 infection. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2020 Jul; 34(7):e300–1.	8	1	1	1	1	1	1	1	1				1
21 7 Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. <i>Lancet</i> 2020;395: 1771–1778.	2						1					1	
21 8 Verheyden, M.; Grosber, M.; Gutermuth, J.; Velkeniers, B. Relapsing symmetric livedo reticularis in a patient with SARS COV 2 infection. <i>J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.</i> 2020, 25.	1		1										
21 9 Vezzoli, S. Recalcati, V. Girgenti, L. Venegoni, S. Veraldi, and E. Berti, "Cutaneous Lymphoid Hyperplasia Associated with Leishmania panamensis Infection," <i>Acta Dermato Venereologica</i> , vol. 90, no. 4, pp. 418-419, 2010.	1	1											
22 0 Wang SM, Liu CC, Wang HC, Su IJ, Wang JR. Human metapneumovirus infection among children in Taiwan: a comparison of clinical manifestations with other virus-associated respiratory tract infections. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2006;12:1221–1224.	1											1	
22 1 Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. <i>JAMA</i> 2020;324: 259–269.	1											1	
22 2 Wolfe, D.M.; Nassar, G.N.; Divya, K.; Krilov, L.R.; Noor, A. Young Children Presenting with Fever and Rash in the	1		1										

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgaraan G et al, 2020 (n: 33)	Genoves e G et al, 2021 (n: 70)	Sham s S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi -Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdev a M et al, 2020 (n: 17)	Sing h H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)
Midst of SARS-CoV-2 Outbreak in New York. Clin. Pediatr. 2020, 59, 1112–1118.													
22 World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (SARS COV 2): Situation Report, 88. Geneva: World Health Organization (2020).	1							1					
22 Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (SARS COV 2) outbreak in China. JAMA 2020; 323: 1239.	1												1
22 Wu, P.; Duan, F.; Luo, C.; Liu, Q.; Qu, X.; Liang, L.; Wu, K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (SARS COV 2) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol. 2020, 138, 575–578.	1		1										
22 Wu, P.; Liang, L.; Chen, C.; Nie, S. A child confirmed SARS COV 2 with only symptoms of conjunctivitis and eyelid dermatitis. Graefe Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2020, 258, 1565–1566.	1		1										
22 Xue X, Mi Z, Wang Z, Pang Z, Liu H, Zhang F. High expression of ACE2 on the keratinocytes reveals skin as a potential target for SARS-CoV-2. J Invest Dermatol 2020. https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.05.087 . [Epub ahead of print]	1												1
22 Xydakis M, Dehghani-Mobaraki P, Holbrook E et al. Smell and taste dysfunction in patients with SARS COV 2. Lancet Infect Dis 2020. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30293-0 . [Epub ahead of print]	1												1
22 Yong SB, Yeh WC, Wu HJ, Chen HH, Huang JY, Chang TM, et al. Impact of mycoplasma pneumonia infection on urticaria: A nationwide, population-based retrospective cohort study in Taiwan. PLoS One. 2019 Dec;14(12):e0226759.	1				1								
23 Young S, Fernandez AP. Skin manifestations of SARS COV 2. Cleveland Clin J Med. (2020). doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc031. [Epub ahead of print].	2		1					1					
23 Zengarini C, Orioni G, Cascavilla A, et al. Histological pattern in SARS COV 2 induced viral rash. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020.	6		1	1		1	1	1	1				
23 Zhang Y, Cao W, Xiao M et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2020; 41: E006.	6		1				1	1		1	1		1
23 Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with SARS CoV 2. N Engl J Med. 2020;382:e38. [PMID: 32268022]	2						1			1			
23 Zhang, X. Dong, Y. Cao, Y. Yuan, Y. Yang, Y. Yan, et al., Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China, Allergy (February 19) (2020), doi: http://dx.doi.org/10.1111/all.14238 [Epub ahead of print].	1										1		
23 Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al. Overly exuberant innate immune response to SARS-CoV-2 infection. SSRN Electronic J. 2020; DOI: 10.2139/ssrn.3551623.	1				1								
23 Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. (2020) 382:727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017	1							1					

Referencia	Conteo	Rahimi H y Tehranchini a Z, 2020 (n: 17)	Conforti C et al, 2020 (n: 84)	Daneshgarian G et al, 2020 (n: 33)	Genovesi G et al, 2021 (n: 70)	Shams S et al, 2021 (n: 38)	Wang C y Worswick S, 2021 (n: 58)	Jamshidi P et al, 2021 (n: 53)	Carrascosa J et al, 2020 (n: 34)	Naderi-Azad S y Vender R, 2020 (n: 13)	Sachdeva M et al, 2020 (n: 17)	Singh H et al, 2020 (n: 39)	Zhao Q et al, 2020 (n: 51)	
237	Zhu Y. The skin of SARS COV 2 patients become black, do not ignore pharmacological causes. Health News 2020. https://www.sohu.com/a/389573042_377345 (last accessed 20 April 2020).	1											1	
238	Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andres E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with SARS CoV 2. N Engl J Med. (2020) 382:e43. doi: 10.1056/NEJMc2010472	1						1						
		507	17	84	33	70	38	58	53	34	13	17	39	51