

# Manifestaciones cutáneas en pacientes COVID-19: Revisión narrativa

(Cutaneous manifestations in COVID-19 patients: Narrative review)

Jessica Magali Herrera Abarca\*(1) <http://orcid.org/0000-0001-9066-3278>, jekita1000@hotmail.com  
Angel Javier Peñafiel Chávez(1) <http://orcid.org/0000-0002-5483-8680>, angel.penafiel@esPOCH.edu.ec  
Mauricio Tomás Rivas Contreras(2) <http://orcid.org/0000-0002-8432-324X>, mauriciotomasrivas@gmail.com

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

(2) Clínica de Especialidades Dermatológicas del Norte, Ovalle, Chile

\*Correspondencia: Dra. Jessica Magali Herrera Abarca, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur km 1 ½ ECU60155, Riobamba, Ecuador, correo electrónico: jekita1000@hotmail.com

Recibido el 30.03.2020. Aceptado el 20.07.2020

## RESUMEN

**Introducción:** Existe un creciente interés en el estudio de manifestaciones cutáneas en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Actualmente no se sabe si el virus es el responsable de la aparición de manifestaciones cutáneas. **Objetivo:** Realizar un análisis descriptivo de reportes de caso de pacientes con manifestaciones cutáneas inexplicables y diagnóstico de COVID-19. **Metodología:** Se trata de una revisión narrativa. La búsqueda bibliográfica se realizó utilizando las palabras clave "manifestaciones cutáneas y COVID-19" y "piel y COVID 19". Los motores de búsqueda utilizados para identificar los artículos incluyeron PubMed, SciELO, Intramed y PsycInfo. **Resultados:** Se identificó 20 artículos de reporte de casos, de los cuales 12 cumplieron con los criterios de inclusión. Se complementó la búsqueda con una revisión de la literatura. **Discusión:** En pacientes con COVID-19 se ha identificado varios patrones dermatológicos, lo que incluye erupción eritematosa, lesiones vesiculares, máculas purpúricas milimétricas en flexuras, placas purpúricas, urticaria, exantema morbiliforme, lesiones isquémicas acrales, "alopecia androgénica". Estos patrones pueden servir como ayuda diagnóstica y también para investigación de terapias alternativas. **Conclusión:** Se determina que no hay suficientes casos descritos para relacionar ambas patologías.

**Palabras clave:** COVID-19, manifestaciones cutáneas, andrógenos, dermatología

## ABSTRACT

**Introduction:** There is growing interest in the study of skin manifestations in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). It is currently not known whether the virus is responsible for the appearance of skin manifestations. **Objective:** To carry out a descriptive analysis of case reports of patients with unexplained skin manifestations and a diagnosis of COVID-19. **Method:** This is a narrative review based on the review of literature using the keywords "skin manifestations and COVID-19" and "skin and COVID 19". Search engines used to identify articles included PubMed, SciELO, Intramed and PsycInfo. **Results:** In this review, 20 scientific articles were collected, of which 16 were selected for the study, and only 12 met the inclusion criteria. Bibliographic search was complemented with a review of the literature. **Discussion:** Several dermatological patterns have been identified in patients with COVID-19, including erythematous rash, gallbladder lesions, millimeter purpuric macules in flexures, purpuric plaques, urticaria, morbilliform exanthema, ischemic acral lesions, "androgenetic alopecia", these patterns could serve as diagnostic aid and also for research of alternative therapies. **Conclusions:** It is determined that there are not enough cases described to relate both pathologies.

**Keywords:** COVID-19, skin manifestations, androgens, dermatology

## 1. Introducción

En diciembre de 2019, se informó sobre nuevos casos de neumonía sin explicación en Wuhan, China. El patógeno, un nuevo coronavirus llamado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARSCoV-2), el cual se aisló en muestras de tracto respiratorio inferior de pacientes infectados. La patología resultante fue la enfermedad que se denominó COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019).(1)

Para el 15 de febrero, COVID-19 se extendió rápidamente por toda China y en todo el mundo, hasta que se anunció una condición pandémica el 11 de marzo del 2020.(2) En Ecuador el 20 de febrero se identificó el primer caso importado desde España, desde esa fecha ha habido un incremento importante de casos, la provincia de Guayas ha sido la más afectada, aunque Chimborazo también registra un aumento de infectados sobre todo en la ciudad de Riobamba.(3)

La sospecha de COVID-19 se produce principalmente por signos clínicos (fiebre, fatiga, tos seca, anorexia, disnea, rinorrea, ageusia, anosmia), alteraciones de parámetros vitales (temperatura, oximetría de pulso, saturación) y hallazgos radiológicos en rayos X, tomografía computarizada del tórax).(4) Los resultados de laboratorio a menudo muestran linfopenia y elevación de LDH, mientras que el hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo permiten el aislamiento del virus, y confirmar el diagnóstico.

La piel, incluyendo las mucosas, es un órgano que con mucha frecuencia presenta infecciones virales. Estas infecciones pueden estar localizadas primariamente en la piel o manifestarse a nivel cutáneo-mucoso como parte de un cuadro general. Es importante describir que en meses recientes ha surgido un creciente interés en el estudio de la aparición de manifestaciones cutáneas en pacientes infectados por COVID-19 pues aún se desconoce si el virus es el causante de la aparición de manifestaciones cutáneas o se trata más bien de una casualidad.

No existe una clasificación previa ni una descripción de las manifestaciones cutáneas de COVID-19. La importancia de esta información radica en que podría resultar útil en el reconocimiento de pacientes sintomáticos. También

podría ser útil para el control epidemiológico, al permitir identificar casos especialmente en áreas donde las pruebas de diagnóstico son escasas. Ante esta situación nos preguntamos ¿La información recogida actualmente es suficiente para determinar si hay relación entre COVID-19 y manifestaciones cutáneas? ¿podría servir la identificación de manifestaciones cutáneas de ayuda diagnóstica?

El objetivo de este estudio es brindar un análisis descriptivo actualizado de casos reportados en la literatura de pacientes con manifestaciones cutáneas inexplicables y diagnóstico de COVID-19. A través del presente trabajo se intenta definir los patrones morfológicos cutáneos asociados con COVID-19, considerando datos demográficos, cronología y pronóstico.

## 2. Metodología

### 2.1 Tipo de estudio

El presente es una revisión narrativa. La búsqueda bibliográfica se realizó usando las palabras clave: “manifestaciones cutáneas y COVID-19” y “piel y COVID 19”. Se usaron los siguientes motores de búsqueda: PubMed, Scielo, IntraMed y PsycInfo.

### 2.2 Criterios de inclusión y exclusión de estudios

Se incluyeron artículos actualizados completos a los que se pudo acceder, se excluyeron a publicaciones que abordaban otras afectaciones cutáneas no relevantes para este estudio sin descripción de las lesiones y/o fotografías reales y que se encuentre en otro idioma diferente al inglés o español.

## 3. Resultados

Se identificaron 20 artículos, ninguno de ellos de autoría ecuatoriana, con fecha de búsqueda enero-abril 2020, tanto en inglés como en español. Se realizó una lectura de todos los resúmenes, de los cuales se seleccionaron 16, los otros cuatro fueron excluidos por no ser relevantes para el estudio. De los 16 artículos, tres no fueron considerados dado que no se logró acceder al artículo completo, mientras que 1 no se encontraban disponible en idioma inglés o español. Finalmente en el estudio se incluyeron 12 artículos con reportes de caso.



Imagen 1-2. Máculas eritemato-purpúricas.

Se identificaron varios casos de pacientes con COVID-19 con manifestaciones cutáneas, los cuales provenían de España, Italia, China y Medio Oriente. Los pacientes presentaron varios patrones como: erupción eritematosa, lesiones parecidas a la varicela - vesículas, máculas eritemato purpúricas milimétricas en las flexuras a nivel periaxilar, placas purpúricas, urticaria, exantema morbiliforme, pápulas rojo púrpura en los dedos, lesiones isquémicas acrales, pérdida de cabello "alopecia androgénica". La mayoría al inicio y en la mitad de la infección. Todos los pacientes recibieron diferentes tratamientos para COVID-19, no hay información completa de los pacientes en donde se pueda descartar la asociación a otras enfermedades de base o a otras infecciones virales.

#### 4. Discusión

##### 4.1 Erupción cutánea y petequias

El artículo de Joob et al.(4) plantea la hipótesis de que la infección por COVID-19 podría presentar con una erupción cutánea y petequias (Imagen 1-2). Durante el brote de COVID-19 en China, estudios clínicos obviamente no se centraron en las manifestaciones cutáneas de COVID-19. Sin embargo, es probable haya existido. La falta de consulta especializada por dermatología pudo limitar que se haya podido relacionar más casos y poder ampliar la información y descripción precisa de las lesiones.



Imagen 2-3. Erupción eritematosa en pliegues.

##### 4.2 Erupción eritematosa, urticaria y lesiones parecidas a la varicela (vesículas)

Recientemente, Recalcati et al.(5) informaron las manifestaciones cutáneas de la infección por COVID-19 en Italia, y describió 3 patrones principales: erupción eritematosa, urticaria y lesiones parecidas a la varicela (vesículas).

##### 4.3 Placas purpúricas

Otro estudio de Cuahe y col.(4) mostró un cuadro clínico de erupción cutánea en la axila de un paciente (Imagen 2-3). Como una nueva infección viral emergente, la presentación dermatológica es interesante característica clínica. Sin embargo, también existe la posibilidad que podría haber otras formas de erupción cutánea con COVID-19.

En un informe anterior sobre clásica infección por coronavirus, la erupción puede ser recurrente y las "placas purpúricas" son clínicas.(6) En el caso clínico de Cuahe et al., la erupción podría ser coincidencia o una erupción cutánea inducida por COVID-19 real. Si la lesión descrita por Cuahe et al. se relaciona con el proceso fisiopatológico de COVID-19 deben estudiarse más a fondo.

Otro estudio que evaluó a 88 pacientes de Italia, encontró que 18 de los 88 pacientes desarrollaron manifestaciones cutáneas, pero solo 8 lo hicieron al inicio de la enfermedad. La mayoría de los casos tenían una erupción eritematosa (Imagen 4), 3 pacientes tenían diseminación generalizada (urticaria) y 1 paciente desarrolló





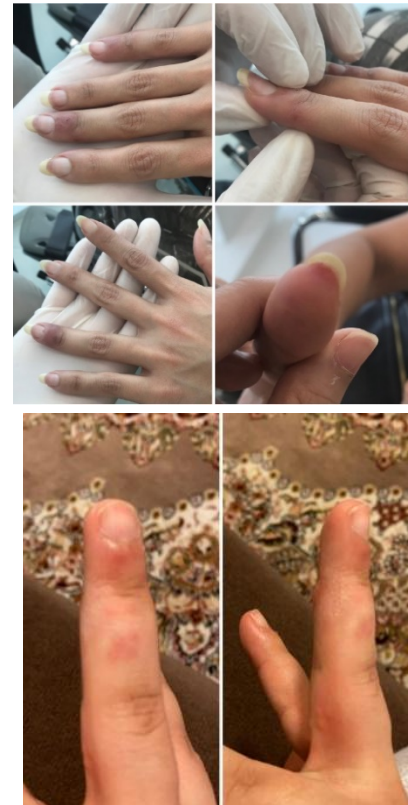
**Imagen 4.** Erupción de placas eritematosas diseminadas pruriginosas afectación facial y acral.

lesiones vesiculosas como la varicela.(5) Otros casos de COVID-19 se presentaron con fiebre y exantema morbiliforme como síntomas principales de presentación.(7) El exantema morbiliforme puede presentarse en cualquier otro tipo de infección viral e incluso como resultado del uso de cualquier medicamento sobre todo anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y antibióticos.

#### 4.4 Petequias

Mientras que Joob y Wiwanitkit reportaron un caso de COVID-19 que inicialmente presentó una erupción cutánea petequeal.(4) Las características patológicas de COVID-19 se evaluaron mediante autopsias mínimamente invasivas de pulmón, vasos sanguíneos, piel y otros órganos. Degeneración y necrosis del parénquima, se observó la formación de trombos hialinos en pequeños vasos en los pulmones, así como otros órganos.(8) Esta podría ser la patología subyacente en estos casos y también podría explicar la agrupación de casos de isquemia acral notificados en Italia durante la línea de tiempo del brote de COVID-19.(9)

El autor reportó unas pocas docenas de casos, inicialmente presentaron manifestaciones cutáneas como pápulas rojo púrpúricas en pies y manos que evolucionaron hacia ampollas hemorrágicas o desarrollaron una costra negra (Imagen 5-6). Sin embargo, las pruebas de laboratorio del caso informado no estaban disponi-



**Imagen 5-6.** Lesiones isquémicas acrales.



**Imagen 7-8.** Pápulas eritematosas amarillentas en ambos talones, endurecidas muy pruriginosas.

bles, excepto dos de los casos que se confirmaron COVID-19 por RT-PCR.(10) presentando lesiones cutáneas. Hunts y Koziatek reportaron un caso de COVID-19 que presentó pápulas rojo púrpúricas en áreas acrales (Imagen 7-8) en un asintomático RT-PCR posi-



**Imagen 9. Erupción urticariforme.**

vo. Las lesiones isquémicas acrales pueden ser una presentación rara de un COVID-19 sintomático. La posibilidad debe tenerse en cuenta.

Se ha informado una erupción cutánea en 2 de 1.099 pacientes que se presentan con la enfermedad por Coronavirus 2019 en China.(11), como en 14 de 48 pacientes con la misma enfermedad en Italia, pero desafortunadamente sin más Descripción de su semiología.(5) Los síntomas están surgiendo particularmente fuera de la esfera respiratoria, como la anosmia y la ageusia.(12), que son síntomas publicados recientemente por otorrinolaringología. Sobre la manifestación de la piel, pocos casos de erupciones en pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio se describió en dos cohortes chinas.(11, 13)

En otro artículo descriptivo que se reporta un caso de España de una mujer de 28 años hay lesiones diferentes al informe del Dr. Recalcati. (5), las lesiones que describieron no parecen erupción morbiliforme, sino urticaria o vesículas parecidas a la varicela; respetan el tronco y son intensamente pruriginosos (Imagen 9). El informe es un caso leve de enfermedad de COVID-19 sin antecedentes de consumo de drogas en los últimos 10 días. Las manifestaciones cutáneas observadas podrían estar relacionadas con la infección viral COVID-19 o con la respuesta inmune. Es importante informar las manifestaciones cutáneas de esta nueva infección, por un dermatólogo o un médico entrenado para describir correctamente las lesiones, eso

puede ayudar a prestar atención, diagnosticar mejor y comprender la enfermedad.

#### 4.5 Alopecia androgénica

Otro estudio informa una observación preliminar de la alta frecuencia de pérdida de cabello de patrón masculino entre los pacientes ingresados con COVID-19, y sugiere que la expresión de andrógenos podría ser una pista de la gravedad de COVID-19. Durante la continua pandemia de SARS-CoV-2 (COVID-19), varios estudios han informado una diferencia significativa en la tasa de casos graves entre mujeres y hombres adultos (42% frente a 58%).(11) Entre niños menores de 14 años, se informó que la tasa de casos graves era extremadamente baja.(11)

Para explicar esta diferencia, se han propuesto varias teorías, incluidos el hábito de fumar y el estilo de vida. Sin embargo, ninguna teoría se ajusta tanto a la diferencia de género en casos graves como a la reducción del riesgo en niños prepúberes. Una investigación anterior sobre la alopecia androgénica masculina (AGA) nos ha llevado a investigar una asociación entre los andrógenos y la patogénesis de COVID-19.(14) En sujetos normales, la expresión de andrógenos demuestra una variación significativa entre hombres y mujeres, así como entre adultos y niños prepúberes.

El SARS-CoV-2 infecta principalmente los neumocitos tipo II en el pulmón humano. El SARS-CoV-2 ingresa a los neumocitos, al anclarse al receptor de superficie celular ACE2 antes de la unión al receptor, las proteínas con espinas virales se someten a cebado proteolítico por la proteasa transmembrana, la serina 2 (TMPRSS2).(15–17) La inhibición o derribo de TMPRSS2 reduce la capacidad de SARS-CoV-1 (un virus relacionado con SARS-CoV-2) para infectar células in vitro.(18) Además, TMPRSS2 también facilita la entrada de la gripe A y la gripe B en las células de las vías respiratorias humanas primarias y los neumocitos tipo II.(19)

El gen TMPRSS2 humano tiene un elemento de respuesta a andrógenos de 15 pb y en humanos, los andrógenos son los únicos promotores de transcripción conocidos para el gen

TMPRSS2.(20-22) En un estudio de células de cáncer de próstata estimuladas por andrógenos (LNCaP), el aumento de la expresión de ARNm de TMPRSS2 estuvo mediado por el receptor de andrógenos.(22) Además, el receptor ACE2, también crítico para la infectividad viral del SARS-CoV-2, se ve afectado por las hormonas sexuales masculinas con mayor actividad encontrada en los hombres.(23)

La alopecia androgénica (AGA), a menudo denominada pérdida de cabello de patrón masculino es la forma más común de pérdida de cabello entre los hombres.(24) El desarrollo de la alopecia androgénica está mediada por andrógenos y depende de las variantes genéticas encontradas en el gen del receptor de andrógenos ubicado en el Cromosoma X. Presumimos que los hombres con AGA tienen más probabilidades de ser hospitalizados por complicaciones COVID-19 en comparación con los controles. Para explorar esta asociación potencial, realizaron un estudio observacional preliminar de la prevalencia de pacientes con AGA entre pacientes hospitalizados con COVID-19 en dos hospitales terciarios españoles entre el 23 de marzo y el 6 de abril de 2020, el diagnóstico de AGA fue realizado clínicamente por un dermatólogo.

En total, se analizaron 41 varones caucásicos ingresados en los hospitales con diagnóstico de neumonía bilateral por SARS-CoV-2. La edad media de los pacientes fue de 58 años (rango 23-79). Entre ellos, 29 (71%) fueron diagnosticados con AGA clínicamente significativo (escala Hamilton-Norwood superior a 2) y 12 (29%) tenían signos relevantes clínicamente irrelevantes de AGA (escala Hamilton-Norwood 1 o 2). 16 (39%), se clasificaron como AGA grave (escala de Hamilton-Norwood 4 a 7).

Se desconoce la prevalencia precisa de AGA entre los varones caucásicos españoles que de otro modo estarían sanos; sin embargo, según la literatura publicada.(25, 26) La prevalencia esperada de una población caucásica similar por edad es de aproximadamente 31-53%. Debido a la carga ejercida sobre los departamentos de emergencia que participan en este estudio, el estudio se limitó solo al diagnóstico

visual; por lo tanto, no hubo información disponible sobre el uso de anti andrógenos, cáncer de próstata o hiperplasia prostática benigna. Así, si un estudio posterior demuestra que una porción significativa de esta población ya fue tratada con moduladores de andrógenos, alteraría la conclusión de esta comunicación. Después de esta observación preliminar, planean realizar un estudio controlado para determinar si existe una correlación entre los andrógenos y la gravedad de la enfermedad COVID-19.

Si el AGA se confirma como un factor de riesgo para una mayor gravedad de la infección por COVID-19, entonces se podría hipotetizar que la terapia anti androgénica puede reducir el riesgo de desarrollar síntomas graves después de la infección por COVID-19. Si bien hasta la fecha no se ha estudiado ninguna terapia anti androgénica para COVID-19, la atención reciente al fármaco antipalúdico hidroxiquina es de interés. Se ha demostrado que el fosfato de cloroquina, un análogo de la hidroxiquina reduce la testosterona en los roedores.(27) Además, se está estudiando una combinación de hidroxiquina e itraconazol para el tratamiento del cáncer de próstata (NCT03513211).(28) Aunque los datos que respaldan el uso de hidroxiquina para el tratamiento de COVID-19 es limitado y los posibles efectos secundarios negativos en pacientes con COVID-19 son desconocidos, la conexión con los andrógenos puede resultar importante. Finalmente, la FDA de los EE.UU. recientemente otorgó acceso ampliado de uso de emergencia para el óxido nítrico como tratamiento para COVID-19. Se demostró que el uso de óxido nítrico inhibe la actividad del receptor de andrógenos en el cáncer de próstata.(29)

Si esta teoría resulta correcta, se podrían emplear medicamentos anti andrógenos, como finasterida, dutasterida, espironolactona, enzalutamida, y posiblemente cannabidiol. Se puede concluir en base a este último estudio que se debe investigar la posible asociación entre los andrógenos y la gravedad de la enfermedad COVID-19 justifica un mayor mérito. Si se confirma dicha asociación, los anti-andrógenos podrían evaluarse como un tratamiento potencial para la infección por COVID-19.



## 5. Conclusiones

Considerando toda la información recogida actual ante la presencia de manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19, se determina que no hay suficientes casos descritos por un especialista dermatólogo con ojos entrenados para relacionar ambas patologías. Dentro del análisis se describen varios patrones dermatológicos que podemos considerarlos como ayuda diagnóstica en pacientes con COVID-19, obteniendo mayor sensibilidad en el diagnóstico si se informan más casos similares. Al parecer hay estudios que podrían servir para la investigación de posibles tratamientos, como la terapia androgénica ya que esta puede reducir el riesgo a desarrollar síntomas graves en pacientes infectados por COVID-19. La muestra de pacientes en los artículos analizados no sería suficiente para establecer diferencias entre manifestaciones cutáneas virales comunes y por COVID-19. La erupción cutánea puede ser mayor en los pacientes con COVID-19, debido a la misma infección o a los medicamentos usados, pero al no contar con un especialista o médico entrenado que reconozca y describa las lesiones correctamente podemos tener un sub diagnóstico de las mismas.

## Agradecimientos

Un agradecimiento especial a la Facultad de Salud Pública carrera de Medicina por siempre fomentar a la investigación científica y permitir generar más conocimiento ante la nueva enfermedad que azota a todo el mundo.

## Conflicto de interés

Los autores no tienen conflicto de intereses

## Limitación de responsabilidad

El análisis de este artículo de revisión bibliográfica es de entera responsabilidad de los autores.

## Fuentes de apoyo

Este artículo fue autofinanciado por los autores.

## Referencias bibliográficas

1. Jin YH, Cai L, Cheng ZS et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7:4. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40779-020-0233-6#citeas>
2. Oon-Tek Ng, Kalisvar M, Po-Ying C, et al. SARS-CoV-2 Infection among travelers returning from Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1476-1478. doi: 10.1056/NEJMc2003100. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2003100>
3. Servicio Nacional de Gestión de Riesgos y Emergencias. Informes de Situación e Infografías – COVID 19 – desde el 29 de Febrero del 2020. [Internet]. Ecuador: Servicio Nacional de Gestión de Riesgos y Emergencias; 2020 [citado 2020 Marzo 31]. 1 p. Disponible en: <https://www.ges9onderiesgos.gob.ec/wp-content/uploads/2020/03/INFOGRAFIA-NACIONALCOVI-19-COE-NACIONAL-31032020-17h00.pdf>
4. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):e177. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.036. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213305/>
5. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):e212-e213. doi:10.1111/jdv.16387. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215952/>
6. Chesser H, Chambliss JM, Zwemer E. Acute Hemorrhagic Edema of Infancy after Coronavirus Infection with Recurrent Rash. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017:5637503. doi: 10.1155/2017/5637503. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28243478/>

7. Hunt M, Koziatek C. A Case of COVID-19 Pneumonia in a Young Male with Full Body Rash as a Presenting Symptom. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2020;4(2):219-221. doi: 10.5811/cpcem.2020.3.47349. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282312/>
8. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing li xue za zhi = Chinese Journal of Pathology.* 2020 May;49(5):411-417. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/32172546>
9. Mazzotta F., Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Dermatología Pediátrica.* Online ahead of print. Disponible en: <https://www.ejpd.com/images/acroischemia-ENG.pdf>
10. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 19 in China. *N Engl J Med* 2020; Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
11. Lüers JC, Klußmann JP, Guntinas-Lichius O. Die COVID-19-Pandemie und das HNO-Fachgebiet: Worauf kommt es aktuell an? [The COVID-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?]. *Laryngorhinootologie.* 2020;99(5):287-291. doi:10.1055/a-1095-2344. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215896/>
12. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-1741. doi:10.1111/all.14238. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077115/>
13. Goren A, McCoy J, Wambier CG, et al. What does androgenetic alopecia have to do with COVID-19? An insight into a potential new therapy [published online ahead of print, 2020 Apr 1]. *Dermatol Ther.* 2020;e13365. doi:10.1111/dth.13365. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32237190/>
14. Shieh WJ, Hsiao CH, Paddock CD, et al. Immunohistochemical, in situ hybridization, and ultrastructural localization of SARS-associated coronavirus in lung of a fatal case of severe acute respiratory syndrome in Taiwan. *Hum Pathol.* 2005;36(3):303-309. doi:10.1016/j.humpath.2004.11.006. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7112064/>
15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* March 2020:1-10. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/>
16. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, Steffen I et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol.* 2011 May;85(9):4122-34. doi: 10.1128/JVI.02232-10. Disponible en: <https://jvi.asm.org/content/85/9/4122>
17. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol.* 2014;88(2):1293-1307. doi:10.1128/JVI.02202-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24227843/>
18. Limburg H, Harbig A, Bestle D, et al. TMPRSS2 Is the Major Activating Protease of Influenza A Virus in Primary Human Airway Cells and Influenza B Virus in Human Type II Pneumocytes. *Schultz-Cherry S, ed. J Virol.* 2019;93(21). doi:10.1128/JVI.00649-19. Disponible en: <https://jvi.asm.org/content/93/21/e00649-19>



19. Lucas JM, Heinlein C, Kim T, et al. The Androgen-Regulated Protease TMPRSS2 Activates a Proteolytic Cascade Involving Components of the Tumor Microenvironment and Promotes Prostate Cancer Metastasis. *Cancer Discov.* 2014;4(11):1310-1325. doi:10.1158/2159-8290.CD-13-1010. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25122198/>
20. National Institutes of Health. TMPRSS2 transmembrane serine protease 2 [ Homo sapiens (human) ] Gene ID: 7113. Gene ID: 7113, updated on 13-Mar-2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7113>
21. Lin B, Ferguson C, White JT, et al. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res.* 1999;59(17):4180-4184. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10485450/>
22. Dalpiaz PLM, Lamas AZ, Caliman IF, et al. Sex Hormones Promote Opposite Effects on ACE and ACE2 Activity, Hypertrophy and Cardiac Contractility in Spontaneously Hypertensive Rats. Bader M, ed. *PLoS One.* 2015;10(5): e0127515. doi:10.1371/journal.pone.0127515. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444272/>
23. Gan DCC, Sinclair RD. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2005;10(3):184-189. doi:10.1111/j.1087-0024.2005.10102.x. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16382660/>
24. Severi G, Sinclair R, Hopper JL, English DR, McCredie MR, Boyle P, Giles GG. Androgenetic alopecia in men aged 40-69 years: prevalence and risk factors. *Br J Dermatol.* 2003; 149(6): 1207-1213. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14674898/>
25. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: Types and incidence. *Ann N Y Acad Sci.* 1951;53:708-728. Disponible en: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1749-6632.1951.tb31971.x>
26. Nicola WG, Khayria MI, Osfor MM. Plasma testosterone level and the male genital system after chloroquine therapy. *Boll Chim Farm.* 1997;136(1):39-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9080720/>
27. St Vincent's Hospital. Phase I/II Study of Hydroxychloroquine With Itraconazole With Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *ClinicalTrials.gov.* Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03513211>
28. Cronauer M V., Ince Y, Engers R, et al. Nitric oxide-mediated inhibition of androgen receptor activity: Possible implications for prostate cancer progression. *Oncogene.* 2007;26(13):1875-1884. doi:10.1038/sj.onc.1209984. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301221/>
29. Sharma, M. , Hudson, J. , Adomat, H. , Guns, E. and Cox, M. (2014) In Vitro Anticancer Activity of Plant-Derived Cannabidiol on Prostate Cancer Cell Lines. *Pharmacology & Pharmacy*, 5, 806-820. doi: 10.4236/pp.2014.58091. Disponible en: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=47691>