

UCB, avanzando juntos en Dermatología

ES-N-DA-P50-2100104

abbvie

## Apartados

Graphical abstract

Resumen

Palabras clave

Abstract

Keywords



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

DOI: 10.1016/j.ad.2021.05.011

Open Access

## Vacunas frente a SARS-CoV-2 y piel

SARS-CoV-2 Vaccines and the Skin

C. Galván-Casas<sup>a</sup>, A. Català<sup>b</sup>, C. Muñoz-Santos<sup>c</sup><sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Sede Plató, Hospital Clínic, Barcelona, España<sup>c</sup> Servicio de Dermatología, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona, España

Este artículo ha recibido

11214

Visitas

(Actualización diaria de datos)

Under a Creative Commons [license](#)

## Información del artículo

Resumen

Texto completo

Bibliografía



Descargar PDF



Estadísticas



RESUMEN

Las vacunas contra el SARS-CoV-2 son las primeras vacunas que han sido usadas en humanos contra coronavirus y su desarrollo se ha producido en un tiempo récord. En los análisis de seguridad de los ensayos clínicos previos a su aprobación y en la fase postautorización en la población, se han descrito efectos secundarios dermatológicos. La descripción y categorización de las manifestaciones cutáneas de la COVID-19 fueron importantes para el conocimiento de la enfermedad y de la misma forma pueden serlo las generadas por las vacunas. En este artículo hacemos un repaso a las características de los diferentes tipos de vacunas disponibles y en desarrollo, su modo de interacción con el sistema inmune, las consecuentes manifestaciones clínicas que pueden generar, con especial interés en los efectos secundarios dermatológicos hasta el momento descritos, y las actitudes terapéuticas recomendadas ante cada una de estas reacciones.

Palabras clave:

Suscríbese a la *newsletter*

Introduzca su email

Contenido especial  
sobre COVID-19

- > Un caso de pitiriasis liquenoide crónica en una paciente infectada por COVID-19
- > Comparación de 2 técnicas de bloqueo anestésico en el tratamiento quirúrgico de onicocriptosis del primer dedo del pie
- > Incontinencia pigmenti: ¿es una entidad más grave en los varones? Reporte de 2 casos
- > Malformación venosa verrugosa y sobrecrecimiento: a

COVID-19

Vacunas contra SARS-CoV-2

Vacunas

Reacciones cutáneas

propósito de 2 casos

Ver más

## ABSTRACT

Vaccines against the severe acute respiratory coronavirus 2, which are the first to be used in humans against any coronavirus, were developed and produced in record time. Dermatologic adverse effects appeared during clinical trials and have also been described in the population since approval. Just as descriptions and categorization of skin manifestations of the coronavirus disease 2019 proved important for understanding the disease itself, characterizing the effects of vaccines may also further that goal. This paper reviews the properties of the different types of vaccines currently available and under development and describes how they interact with the immune system and the clinical signs they may cause. We focus on dermatologic adverse effects reported to date and recommendations for managing them.

## Keywords:

COVID-19

SARS-CoV-2 vaccines

Skin reactions



Inoculación de la vacuna, estímulo inmunogénico. Los adyuvantes aumentan esta reactividad local

Los macrófagos y los mastocitos inician una respuesta con liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), quimiocinas, complemento (C3a y C5a) y vasodilatadores (aminas vasoactivas y bradisinina). Los mediadores vuelven a su nivel basal en 72 horas.

Los neutrófilos y los monocitos infiltran los tejidos expuestos y vuelven a su nivel basal tras 5-7 días. Los ganglios linfáticos de drenaje también expresan citocinas y quimiocinas unas horas tras la inyección. Las células dendríticas, eosinófilos, células NK y linfocitos, se reclutan más tarde.

Los mediadores y productos de inflamación circulantes actúan también en órganos distantes y pueden causar efectos sistémicos

Estas fases pueden acompañarse de los siguientes síntomas: dolor, calor, hinchazón, eritema, adenopatía axilar dolorosa, fiebre, fatiga, cefalea, artralgias, sensación gripal o erupciones cutáneas.

## TEXTO COMPLETO

## Introducción

Las lecciones aprendidas de otras epidemias (Ébola, SARS-CoV y MERS-CoV) y la coordinación internacional del conocimiento generado han facilitado la respuesta global a la pandemia COVID-19. La iniciativa internacional de investigación COVID-NMA, surgida del plan I+D de la OMS, ha facilitado la

Estudio de **eficacia y seguridad a largo plazo de ixekizumab**: un análisis a 5 años del ensayo UNCOVER-3

ACCEDE AHORA



taltz  
(ixekizumab)

PP-IXES-1180

## Herramientas

- > Imprimir
- > Enviar a un amigo
- > Exportar referencia
- > CrossMark
- > Mendeley
- > Estadísticas

PLUMX

## Artículos recomendados

¿Son las alteraciones en la mucosa oral un signo de...

Actas Dermosifiliogr. 2021;112:640-4

Manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19:...

Actas Dermosifiliogr. 2021;112:314-23

Manifestaciones cutáneas en el contexto de la infección...

Actas Dermosifiliogr. 2020;111:734-42

valoración conjunta de un número elevado de ensayos clínicos y de evidencias sobre la prevención, el tratamiento y las vacunas frente a la enfermedad. Esto ha posibilitado el avance del conocimiento, la toma de decisiones y la consecución de una vacuna, herramienta imprescindible para el control de la pandemia, en un tiempo récord<sup>1,2</sup>.

Aunque estaban en desarrollo, hasta el momento no se había utilizado ninguna vacuna eficaz en humanos contra coronavirus (CoV). Con SARS-CoV se alcanzó un desarrollo preclínico que se paralizó por la desaparición del virus como amenaza para la salud. Pero la similitud de la secuencia genómica de SARS-CoV-2 y SARS-CoV<sup>3</sup>, redujo el tiempo dedicado al diseño. Pronto empezaron los ensayos fase I/II y, en base al análisis intermedio de sus resultados, se iniciaron, de manera acelerada y con ensayos en paralelo, los de fase II. Antes de finalizar los estudios, ya empezaron a producirse varias vacunas candidatas. Todo ello ha posibilitado su disponibilidad para la inoculación a la población con una rapidez impensable<sup>1</sup>.

La tecnología novedosa empleada y la rapidez del proceso no implica que se hayan pasado por alto los controles necesarios de seguridad. Pero era esperable que, como estamos viendo, con el uso clínico vayan irrumpiendo efectos secundarios no encontrados o no categorizados suficientemente durante el periodo preclínico. Las manifestaciones cutáneas y su categorización fueron importantes para el entendimiento de la enfermedad<sup>4</sup> de la misma forma que pueden ser las generadas por las vacunas<sup>5</sup>. En muchas de estas manifestaciones dermatológicas asociadas a la COVID-19 no se encontró el virus o su acción citopática directa y pueden estar relacionadas con la respuesta inmunitaria del huésped.

En los documentos de autorización de todas las vacunas disponibles se informa de la presencia de efectos secundarios dermatológicos y, tras su uso clínico, siguen apareciendo publicaciones de reacciones cutáneas variadas. Como dermatólogos, es importante conocer las características de los distintos tipos de vacunas, su interacción con el huésped y el rango de reacciones sistémicas y dermatológicas que podemos encontrar.

## Las vacunas frente a SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 se introduce en la célula huésped uniéndose a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) a través de su proteína «spike» de superficie (S). La liberación del ARN conduce a la replicación, transcripción y síntesis del ARN viral y las proteínas estructurales resultantes (ARN viral, proteínas de la nucleocápside [N], de membrana [M], de envoltura [E] y S) forman el virión maduro, capaz de liberarse de la célula huésped para infectar a



Multimedia



Placa cefálica en esclerosis tuberosa: tratamiento con rapamicina al 0,2%

Más imágenes >



Publique en

Actas Dermo-Sifiliográficas

- > Guía para autores
- > Envío de manuscritos
- > Ética editorial



Actas Dermo-Sifiliográficas se adhiere a los principios y procedimientos dictados por el Committee on Publication Ethics (COPE) [www.publicationethics.org](http://www.publicationethics.org).

otras.

En el huésped, SARS-CoV-2 induce una respuesta inmune innata, con participación de IFN-I y otras citocinas proinflamatorias y una respuesta inmune adaptativa, en la que los linfocitos T CD4+ y CD8+ reaccionan contra las proteínas virales S, M y N, Nsp y ORF3a. En la mucosa de la vía respiratoria alta, el contacto con el virus induce la formación de IgA secretora. A nivel sistémico, la IgG específica contra las proteínas S y la proteína de su dominio de unión al receptor (RBD) es reclutada desde el suero hacia la vía respiratoria baja. Las respuestas de IgM e IgA sérica son menos intensas<sup>1,6</sup>.

Las vacunas entrenan al sistema inmunológico usando antígenos inofensivos del SARS-CoV-2 para estimular una respuesta inmunitaria sin causar enfermedad. Las de administración intramuscular inducen fundamentalmente una inmunidad humoral pero no son capaces de mejorar la respuesta local. Las administradas vía intranasal inducen una inmunidad local dependiente de IgA, potencialmente esterilizadora, pero inducen una inmunidad sistémica menos eficaz. Algunas vacunas utilizan adyuvantes para activar los receptores celulares e inducir una respuesta inmune innata local y en los ganglios linfáticos regionales, o para polarizar el tipo de respuesta inmune deseado. Mejoran la respuesta inmune, aunque también aumentan las reacciones a la vacuna<sup>6,7</sup>. Se formulan con adyuvantes tanto las de virus inactivado como las basadas en proteínas.

Cada vacuna introduce un tipo de antígeno, desencadena una respuesta inmune específica que, a su vez, genera la memoria inmunitaria que permite combatir al SARS-CoV-2 ante futuras exposiciones. Este antígeno es procesado por las células presentadoras de antígeno y presentado a las células T CD8+ y CD4+. Las citocinas Th1 también estimulan a las células T CD8+ y las citocinas Th2 inducen la producción de anticuerpos neutralizantes por parte de las células B.

Todas las vacunas inducen algún nivel de inflamación desencadenada por la activación de la inmunidad innata<sup>8</sup>. El desequilibrio de estas respuestas pueden originar reacciones inflamatorias<sup>6</sup> que pueden manifestarse en la piel.

Los anticuerpos antiproteína S inhiben la unión SARS-CoV-2 - ACE-2 por lo que el desarrollo de vacunas se ha centrado en antígenos derivados de la proteína S. Las diferentes formas que usan las vacunas para introducir el antígeno se detallan en la [figura 1](#). Y las diferentes características de las principales vacunas disponibles y en desarrollo se muestran en la [tabla 1](#).



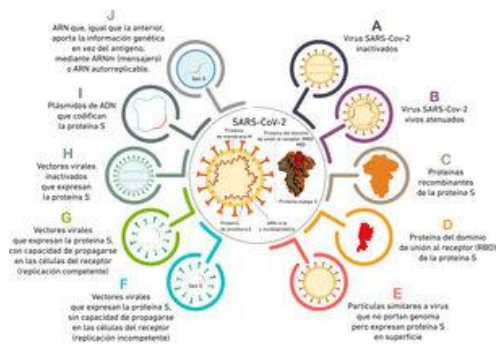


Figura 1.

Diferentes formas que las vacunas usan para introducir un antígeno.

(0,59MB).

Tabla 1.

Características comparativas de los diferentes tipos de vacunas

Tipo de vacuna	Nombre/Compañía/País	Composición	Características especiales	Ventajas
Virus SARS-Cov-2 inactivados	CoronaVac® (Sinovac Biotech®, China) Covaxin® (Bharat Biotech®, India)	Cultivo celular de SARS-CoV-2 e inactivación del virus por métodos químicos o físicos (formaldehído, calor o luz ultravioleta)	La respuesta inmunitaria se dirige a las proteínas S, M, E y N Utilizan adyuvantes para potenciar su efecto (hidróxido de aluminio) Administración intramuscular	Más seguras Las vacunas atenuadas pueden causar enfermedades generan pocas reacciones
Vectores virales	Vaxzevria® (Oxford/AstraZeneca®, Reino Unido) Ad26Cov2-S (Janssen®, Estados Unidos) Sputnik-V® (Gamaleya®, Rusia)	Utilizan otro virus, modificado para expresar un antígeno del SARS-CoV-2	AstraZeneca usa un adenovirus de chimpancé diseñado para expresar proteína S e inhabilitado para la replicación in vivo Administración intramuscular	Conservación a temperatura refrigeración normal, lo facilita la logística y distribución en países en desarrollo.
Proteínas recombinantes	NVX-CoV2373 (Novavax®), Estados Unidos	Utilizan proteínas del virus creadas artificialmente, como la proteína del dominio de unión al receptor de la proteína S	Obtenidas por ingeniería genética, cuenta con la experiencia de otras vacunas autorizadas (hepatitis B, HPV, gripe) Utilizan adyuvantes para potenciar su efecto (MATRIX-130)	Fabricación sencilla

		(RBD)	M)Administración Intramuscular	
Vacunas ARN	BNT162/Comirnaty® (Pfizer®/BioNTech®, Alemania, Estados Unidos)mRNA 1273 (Moderna®, Estados Unidos)	Contienen ARN mensajero (ARNm) que enseña a las células a producir la proteína que desencadena una respuesta inmunitaria ante una infección (induce la producción ribosomal de proteínas que codifican el antígeno)Las vacunas ARN autorreplicables contienen un complejo de ARN-polimerasa que amplifica el ARNm y produce mayor cantidad de antígeno	Reacciones adversas más frecuentes (ARNm potente activador de la inmunidad)Especial precaución en personas con antecedentes de alergia y anafilaxiaAdministración intramuscular	No tienen capacidad producir enfermedades de virus atenuados tienen capacidad de integrar genoma de huésped (código de ADN)Guanosina una respuesta inmune más intensa y duraderaEl sistema innato. ARN carrier lipídico actúan como adyuvante

## Reactogenicidad de las vacunas

La reactogenicidad, o manifestación física de la respuesta inflamatoria, puede presentarse como una reacción local en el punto de inyección (dolor, calor, enrojecimiento, hinchazón, induración) y/o con la presencia de síntomas sistémicos (fiebre, mialgia, dolor de cabeza...). La sucesión de reacciones inducidas desde el contacto con la vacuna se detallan en la [figura 2](#).



Figura 2.

El perfil de tolerabilidad e inmunogenicidad de las vacunas varía según el tipo de antígeno y el adyuvante empleados. Las vacunas de ARN (potente activador de la inmunidad innata) inducen frecuentes reacciones adversas, aunque leves. Otros factores que modifican estos efectos son la edad (más reactogenicidad en jóvenes), un índice alto de masa corporal (quizá relacionado con una mala técnica de administración por inyección subcutánea), la inmunidad preexistente, la vía y punto de administración, la técnica de inyección, el sexo (mayor reactogenicidad en mujeres), algunos factores genéticos o raciales y la ansiedad.

## Efectos secundarios de las vacunas COVID-19

Los ensayos clínicos previos a la aprobación de las vacunas disponibles notificaron efectos secundarios, entre los que se encuentran reacciones cutáneas, en ocasiones poco detalladas, que se resumen en la [tabla 2<sup>9-12</sup>](#).

Tabla 2.

Efectos secundarios descritos en los ensayos clínicos

<i>Sistémicos</i>
Muy frecuentes: cefalea, fatiga y artromialgias
Menos frecuentes: fiebre, adenopatías, náuseas/vómitos, diarrea y escalofríos
Con las vacunas de Moderna® y Pfizer® son más frecuentes tras la segunda dosis y con AstraZeneca®, tras la primera
<i>Locales</i>
Extremadamente frecuentes: dolor y sensibilidad en el sitio de inyección (84,2% de los participantes tras la primera dosis)
Menos frecuente: eritema y edema <sup>11</sup>
La inflamación local mayor de 2,5 cm se consideró efecto secundario y mayor a 10 cm, se consideró grave
Reacciones locales retardadas (una semana o más tras la inyección) 0,8% de los participantes tras la primera dosis; 0,2% tras la segunda. (Moderna®)
<i>Otros efectos secundarios cutáneos</i>
Rosácea y celulitis (AstraZeneca®)
Urticaria (uno), rash máculo-papular (uno), reacciones de hipersensibilidad no anafilácticas (1,5% de vacunados) y edema en zonas de rellenos dérmicos (3) (Moderna®)
Reacciones de hipersensibilidad no anafiláctica en el 0,63% (Pfizer®)
Urticaria (5) y urticaria con angioedema (uno), 7 y 4 días tras recibir la vacuna (Janssen®)

Los efectos secundarios cutáneos que han sido publicados poscomercialización son, en parte, los mismos a los descritos en los ensayos clínicos. Entre ellos se

incluyen:

### **Brazo-COVID (COVID-Arm) (fig. 3)**

Es la reacción comunicada con más frecuencia. Se trata de la aparición de unas placas eritematosas y edematosas de distintos tamaños en la zona donde se recibió la vacuna. Estas erupciones se han descrito con otras vacunas, como la combinada antineumocócica<sup>13</sup>.



Figura 3.

Brazo-COVID (COVID-Arm).

(0,11MB).

Los primeros casos publicados<sup>8</sup> aparecieron 7 a 10 días después de la primera dosis de Moderna®, que se atribuyó inicialmente a una reacción de hipersensibilidad al polietilenglicol contenido en la vacuna. Sin embargo, en otra serie, la prueba intradérmica con polietilenglicol-polisorbato solo mostró una positividad en un paciente con una reacción que se presentó únicamente tras la segunda dosis. Esto no apoya como causa una reacción IgE mediada a estos compuestos<sup>14</sup>. Otro estudio apoya como causa una reacción de hipersensibilidad retardada o mediada por células T, en base al cuadro histopatológico, que mostraba la presencia de unos infiltrados linfocíticos perivasculares y perifoliculares superficiales con mastocitos y eosinófilos dispersos<sup>15,16</sup>. En un estudio retrospectivo se analizaron las reacciones cutáneas



en un grupo de trabajadores sanitarios vacunados con Pfizer®. Un 2,1%, presentaron una reacción local retardada, tanto tras la primera dosis como tras la segunda. Como se describe en otras series, en la mitad de los casos la reacción se repitió tras la segunda dosis. Dos fueron biopsiados, encontrándose un infiltrado linfocitario perivascular superficial y profundo, con vasos dilatados, neutrófilos intraluminales e inmunohistoquímica negativa para la proteína SARS-CoV-2 «spike» 1A9<sup>17</sup>.

Todos los casos comunicados se resolvieron con tratamiento conservador, como la aplicación local de frío, corticoides tópicos y/o mediante la toma de antihistamínicos. No se han comunicado reacciones adversas graves tras la segunda dosis, por lo que no se recomienda modificar la pauta.

### **Reacciones inflamatorias en las áreas con rellenos dérmicos de ácido hialurónico (fig. 4)**

Es conocida la aparición de eritema, edema y nódulos en zonas que anteriormente habían sido sometidas a rellenos dérmicos tras procesos como infecciones virales o vacunas<sup>18</sup> e, igualmente, se ha descrito coincidiendo con la infección por SARS-CoV-2 y algunos casos aislados tras la vacunación frente a la COVID-19<sup>19,20</sup>. Teniendo en cuenta el número de vacunas administradas globalmente y el número de personas portadoras de rellenos dérmicos, parece probable que su frecuencia sea muy baja<sup>21</sup>.



Figura 4.

Reacción inflamatoria tardía en zona de relleno dérmico (por vacuna no-COVID). Cortesía Dr. José Luis Martínez Amo.

(0,09MB).

Como mecanismo fisiopatológico se postula una cascada de acontecimientos que comienza por una fagocitosis deficiente del ácido hialurónico, la formación de «biofilm» alrededor del material de relleno, la activación de células T y la formación de fibrosis y de granulomas. Estas alteraciones favorecen la presencia de células T Th1/CD8+ y las altas concentraciones de ACE2 en las células residentes. Esto ocasionaría una alteración de la regulación entre la producción de angiotensina II proinflamatoria y angiotensina I antiinflamatoria. La unión de la proteína S inducida por la vacuna a ACE2

inclinara la balanza hacia la inflamaci3n. Esta hip3tesis justific3, en 5 casos, el tratamiento de estas reacciones bloqueando la angiotensina II con un IECA, obteniendo buenos resultados. Recomiendan lisinopril 5 mg/día, doblar la dosis si en 72 h no se obtiene mejoría y pretratar antes de la segunda dosis a los pacientes que tuvieron esta complicaci3n en la primera.

Es importante tener en cuenta que, siendo muy pocos de momento, todos los casos comunicados han tenido buena evoluci3n independientemente del tratamiento pautado, que ha sido muy diverso. As3, se han descrito casos que se trataron con antihistam3nicos, antibi3ticos o corticoides sist3micos, corticoides y 5-fluorouracilo intralesional e inyecciones de hialuronidasa. Sin duda, es necesario un conocimiento m3s profundo y una experiencia m3s amplia, antes de obtener conclusiones.

### **Otras erupciones cut3neas**

Igual que sucedi3 con la COVID-19, se han descrito una gran variedad de manifestaciones cut3neas de aparici3n coincidente con la vacunaci3n y sin otra causa aparente. Erupciones morbiliformes<sup>15</sup>, urticarianas<sup>17</sup>, m3culo-papulares<sup>22</sup>, liquen plano<sup>23,24</sup>, eritema multiforme<sup>25</sup> y reactivaciones de herpes z3ster<sup>26</sup>. Estos datos los corrobora la publicaci3n reciente de 414 reacciones tras la vacuna Moderna® y Pfizer® comunicadas por distintos profesionales de la salud, a trav3s del registro de manifestaciones cut3neas del SARS-CoV-2 de la Academia Americana de Dermatolog3a. No se encontraron reacciones graves y la mitad de los pacientes con reacciones tras la primera dosis no las presentan tras la segunda. Añaden reacciones diferentes, observadas tanto tras la primera como tras la segunda dosis, como eritromelalgia y perniosis<sup>27</sup>.

### **Otras manifestaciones**

Se han descrito adenopat3as supraclaviculares autolimitadas, que se han relacionado con la inyecci3n en un lugar inadecuado, m3s alto del recomendado (2-3 dedos bajo el acromion)<sup>28</sup> y reacciones anafil3cticas poco frecuentes y sin ning3n desenlace fatal<sup>29</sup> pero en un porcentaje mayor al de las vacunas habituales (4,2 frente a un caso por mill3n).

La CDC ha hecho recomendaciones para las vacunas de ARNm, sobre cu3ndo dar luz verde, actuar con precauci3n o evitar administrarlas, que se resumen en la [figura 5](#). Aunque la mayor3a de los pacientes que han tenido reacciones anafil3cticas tienen antecedentes de alergia<sup>30</sup>, los pacientes at3picos, con urticaria y con eccema, si bien deben estar correctamente tratados en el momento de la vacuna, no deben retrasar la vacunaci3n ni tienen un riesgo



innecesarios a la vacunación, disminuir los efectos secundarios graves en los individuos predispuestos y ahondar en los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la reacción inmunitaria al SARS-CoV-2.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.










---

### AGRADECIMIENTOS

A la Academia Española de Dermatología por su apoyo, a Álvaro Frías Sánchez por la elaboración de los gráficos y a José Luis Martínez Amo por ceder la figura4.

---

### BIBLIOGRAFÍA

- [1] F. Krammer.  
SARS-CoV-2 vaccines in development.  
Nature., 586 (2020), pp. 516-527  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>  | [Medline](#) 
- [2] I. Boutron, A. Chaimani, J.J. Meerpohl, A. Hróbjartsson, D. Devane, G. Rada, *et al.*  
The COVID-NMA Project: Building an evidence ecosystem for the COVID-19 pandemic.  
Ann Intern Med., 173 (2020), pp. 1015-1017  
<http://dx.doi.org/10.7326/M20-5261>  | [Medline](#) 
- [3] A. Rahimi, A. Mirzazadeh, S. Tavakolpour.  
Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection.  
Genomics., 113 (2021), pp. 1221-1232  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.059>  | [Medline](#) 
- [4] C. Galván Casas, A. Català, G. Carretero Hernández, P. Rodríguez-Jiménez, D. Fernández-Nieto, A.G. Rodríguez-Villa Lario, *et al.*  
Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases.  
Br J Dermatol., 183 (2020), pp. 71-77  
<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19163>  | [Medline](#) 
- [5] J. Kantor.  
May 2021: Heterogeneity in reported skin manifestations of COVID-19 and vaccines.  
J Am Acad Dermatol., 84 (2021), pp. 1251  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.022> 

- [6] Y. Dong, T. Dai, Y. Wei, L. Zhang, M. Zheng, F. Zhou.  
A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates.  
Signal Transduct Target Ther., 5 (2020), pp. 237  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y> ↗ | [Medline](#) ↗
- [7] J. Pollet, W.-H. Chen, U. Strych.  
Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics.  
Adv Drug Deliv Rev., 170 (2021), pp. 71-82  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.001> ↗ | [Medline](#) ↗
- [8] C. Hervé, B. Laupèze, G. del Giudice, A.M. Didierlaurent, F. Tavares da Silva.  
The how's and what's of vaccine reactogenicity.  
Npj Vaccines., 4 (2019), pp. 39  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41541-019-0132-6> ↗
- [9] EMA European Medicines Agency. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). [Consultado 01 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
- [10] EMA European Medicines Agency. EMA recommends COVID-19 Vaccine Janssen for authorisation in the EU. [Consultado 01 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu>
- [11] F.P. Polack, S.J. Thomas, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lokhart, C4591001 Clinical Trial Group., *et al.*  
Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine.  
N Engl J Med., 383 (2020), pp. 2603-2615  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577> ↗ | [Medline](#) ↗
- [12] L.R. Baden, H.M. El Sahly, B. Essink, K. Kotloff, S. Frey, R. Novak, COVE Study Group., *et al.*  
Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine.  
N Engl J Med., 384 (2021), pp. 403-416  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389> ↗
- [13] M. Recher, J.R. Hirsiger, M.B. Bigler, M. Iff, B. Lemaître, K. Scherer, *et al.*  
Immune system correlates of extensive limb swelling in response to conjugated pneumococcal vaccination.  
Npj Vaccines., 3 (2018), pp. 17  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41541-018-0059-3> ↗ | [Medline](#) ↗
- [14] M.M. Pitlick, A.N. Sitek, S.A. Kinate, A.Y. Joshi, M.A. Park.  
Polyethylene glycol and polysorbate skin testing in the evaluation of COVID-19 vaccine reactions: Early report.  
Ann Allergy Asthma Immunol., 126 (2021), pp. 735-738  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2021.03.012> ↗ | [Medline](#) ↗
- [15] N. Wei, M. Fishman, D. Wattenberg, M. Gordon, M. Lebowhl.  
“COVID arm”: A reaction to the Moderna vaccine.  
JAAD Case Rep., 10 (2021), pp. 92-95  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdcr.2021.02.014> ↗ | [Medline](#) ↗
- [16] K.G. Blumenthal, E.E. Freeman, R.R. Saff, L.B. Robinson, A.R. Wolfson, R.K. Foreman, *et al.*  
Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2.  
N Engl J Med., 384 (2021), pp. 1273-1277  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2102131> ↗ | [Medline](#) ↗

- [17] D. Fernandez-Nieto, J. Hammerle, M. Fernandez-Escribano, C.M. Moreno-del-Real, P. García-Abellas, I. Carretero-Barrio, *et al.*  
Skin manifestations of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in healthcare workers. «COVID-arm»: A clinical and histological characterization.  
J Eur Acad Dermatol Venereol., (2021),  
<http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17250> ↗
- [18] S. Humphrey, D.H. Jones, J.D. Carruthers, A. Carruthers, K. Belezny, N. Wesley, *et al.*  
Retrospective review of delayed adverse events secondary to treatment with a smooth, cohesive 20-mg/mL hyaluronic acid filler in 4500 patients.  
J Am Acad Dermatol., 83 (2020), pp. 86-95  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.066> ↗ | [Medline](#) ↗
- [19] M. Rowland-Warmann.  
Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following novel Coronavirus infection – a case report.  
J Cosmet Dermatol., (2021),  
<http://dx.doi.org/10.1111/jocd.14074> ↗
- [20] G.G. Munavalli, R. Guthridge, S. Knutsen-Larson, A. Brodsky, E. Matthew, M. Landau.  
COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: A challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment.  
Arch Dermatol Res, (2021), pp. 1-15  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00403-021-02190-6> ↗
- [21] G.G. Munavalli, S. Knutsen-Larson, M.P. Lupo, R.G. Geronemus.  
Oral angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of delayed inflammatory reaction to dermal hyaluronic acid fillers following COVID-19 vaccination-a model for inhibition of angiotensin II-induced cutaneous inflammation.  
JAAD Case Rep., 10 (2021), pp. 63-68  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.02.018> ↗ | [Medline](#) ↗
- [22] M. Ackerman, D. Henry, A. Finon, R. Binois, E. Esteve.  
Persistent maculopapular rash after the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine.  
J Eur Acad Dermatol Venereol., (2021),  
<http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17248> ↗
- [23] M. Burlando, R. Russo, E. Cozzani, A. Parodi.  
COVID-19 «second wave» and vaccines: The dermatologists' perspective.  
Int J Dermatol., (2021),  
<http://dx.doi.org/10.1111/ijd.15547> ↗
- [24] I. Hiltun, J. Sarrugarte, I. Martínez-de-Espronedá, A. Garcés, C. Llanos, R. Vives, *et al.*  
Lichen planus arising after COVID-19 vaccination.  
J Eur Acad Dermatol Venereol., (2021),  
<http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17221> ↗
- [25] T. Gambichler, L. Scholl, L. Ocker, R. Stranzenbach.  
Prompt onset of erythema multiforme following the first BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination.  
J Eur Acad Dermatol Venereol., (2021),  
<http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17225> ↗
- [26] E. Bostan, B. Yalici-Armagan.  
Herpes zoster following inactivated COVID-19 vaccine: A coexistence or coincidence?.  
J Cosmet Dermatol., (2021),

<http://dx.doi.org/10.1111/jocd.14035> ↗

- [27] D.E. McMahon, E. Amerson, M. Rosenbach, J. Lipoff, D. Moustafa, A. Tyagi, *et al.*  
Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases.  
J Am Acad Dermatol., (2021),  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.092> ↗
- [28] M. Fernández-Prada, I. Rivero-Calle, A. Calvache-González, F. Martín-Torres.  
Acute onset supraclavicular lymphadenopathy coinciding with intramuscular mRNA vaccination against COVID-19 may be related to vaccine injection technique, Spain. January and February 2021.  
Eurosurveillance., 26 (2021),  
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.10.2100193> ↗
- [29] T.T. Shimabukuro, M. Cole, J.R. Su.  
Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021.  
JAMA., 325 (2021), pp. 1101  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1967> ↗ | [Medline](#) ↗
- [30] M. Corbeddu, A. Diociaiuti, M.R. Vinci, A. Santoro, V. Camisa, S. Zaffina, *et al.*  
Transient cutaneous manifestations after administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine: An Italian single-centre case series.  
J Eur Acad Dermatol Venereol., (2021),  
<http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17268> ↗
- [31] J. Ring, M. Worm, A. Wollenberg, J.P. Thyssen, T. Jakob, L. Klimek, *et al.*  
Risk of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines among patients with allergic skin diseases – practical recommendations. A position statement of ETFAD with external experts.  
J Eur Acad Dermatol Venereol., (2021),  
<http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17237> ↗
- [32] C. Iavarone, D.T. O’hagan, D. Yu, N.F. Delahaye, J.B. Ulmer.  
Mechanism of action of mRNA-based vaccines.  
Expert Rev Vaccines., 16 (2017), pp. 871-881  
<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2017.1355245> ↗ | [Medline](#) ↗
- [33] C. Zhang, G. Maruggi, H. Shan, J. Li.  
Advances in mRNA vaccines for infectious diseases.  
Front Immunol., 10 (2019), pp. 594  
<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00594> ↗