



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Vacunas frente a SARS-CoV-2 y piel

C. Galván-Casas^{a,*}, A. Català^b y C. Muñoz-Santos^c



^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

^b Servicio de Dermatología, Sede Plató, Hospital Clínic, Barcelona, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona, España

Recibido el 11 de mayo de 2021; aceptado el 13 de mayo de 2021

Disponible en Internet el 27 de mayo de 2021

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Vacunas contra
SARS-CoV-2;
Vacunas;
Reacciones cutáneas

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.

© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

COVID-19;
SARS-CoV-2 vaccines;
Skin reactions

SARS-CoV-2 Vaccines and the Skin

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

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: galvancasascristina@gmail.com (C. Galván-Casas).

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.

© 2021 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

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 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^{1,2}.

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-CoV³, 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 impensable¹.

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 enfermedad⁴ de la misma forma que pueden ser las generadas por las vacunas⁵. 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 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^{1,6}.

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^{6,7}. 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 innata⁸. El desequilibrio de estas respuestas pueden originar reacciones inflamatorias⁶ 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](#).

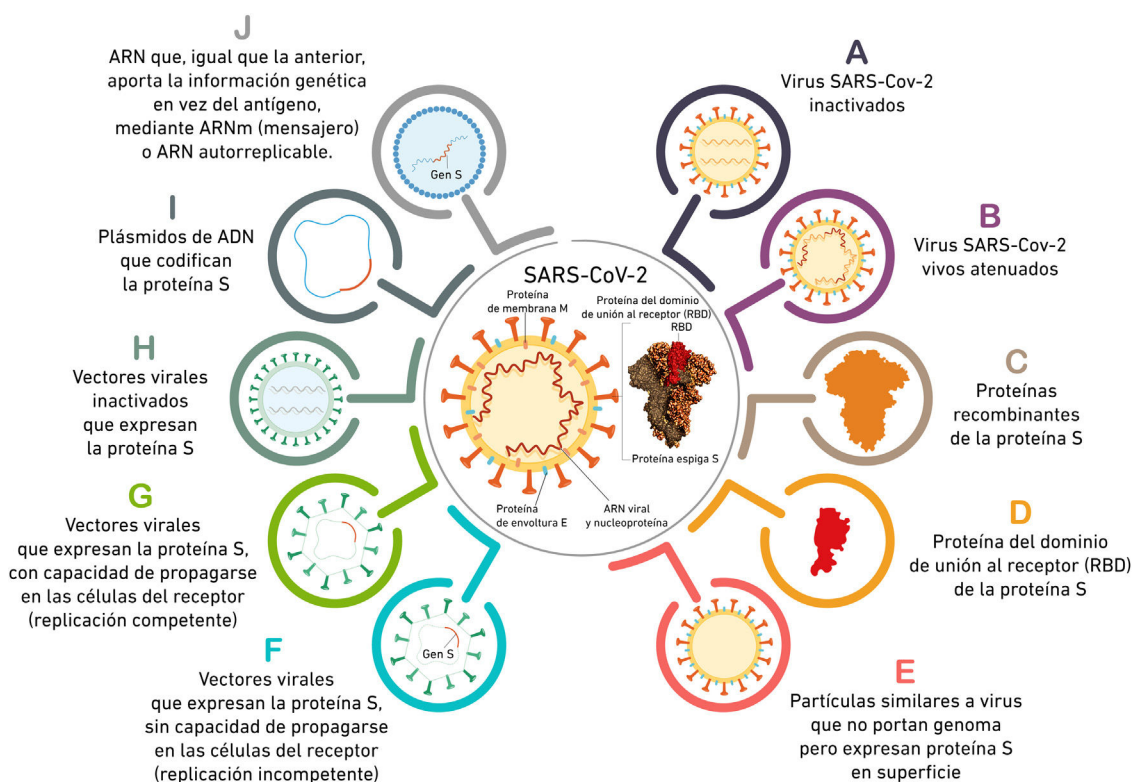


Figura 1 Diferentes formas que las vacunas usan para introducir un antígeno.

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](#).

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 2⁹⁻¹²](#).

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 antineumocócica¹³.

Los primeros casos publicados⁸ 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 compuestos¹⁴. 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^{15,16}. 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» 1A9¹⁷.

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 vacunas¹⁸ 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^{19,20}. 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 baja²¹.

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

Tabla 1 Características comparativas de los diferentes tipos de vacunas

| Tipo de vacuna | Nombre/Compañía/ País | Composición | Características especiales | Ventajas | Inconvenientes |
|------------------------------|--|--|---|--|--|
| Virus SARS-Cov-2 inactivados | CoronaVac [®] (Sinovac Biotech [®] , China) | Cultivo celular de SARS-CoV-2 e inactivación del virus por métodos químicos o físicos | La respuesta inmunitaria se dirige a las proteínas S, M, E y N | Más seguras que las vacunas vivas atenuadas, no pueden causar enfermedad y generan menos reacciones | Generan menor respuesta inmune |
| | Covaxin [®] (Bharat Biotech [®] , India) | (formaldehído, calor o luz ultravioleta) | Utilizan adyuvantes para potenciar su efecto (hidróxido de aluminio) | | Reacciones locales a hidróxido de aluminio |
| Vectores virales | Vaxzevria [®] (Oxford/AstraZeneca [®] , Reino Unido) | 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 | Conservación a temperatura de refrigeración normal, lo que facilita la logística y distribución en países en desarrollo. | Riesgo de pérdida de eficacia si son neutralizados por inmunidad preexistente. Para evitarlo usan vectores infrecuentes en humanos o con baja capacidad inmunogénica |
| | Ad26Cov2-S (Janssen [®] , Estados Unidos) | | Administración intramuscular | | |
| | Sputnik-V [®] (Gamaleya [®] , Rusia) | | Administración intramuscular | | |
| 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 (RBD) | Obtenidas por ingeniería genética, cuenta con la experiencia de otras vacunas autorizadas (hepatitis B, HPV, gripe) | Fabricación es más sencilla | Generan menor respuesta inmune |
| | | | Utilizan adyuvantes para potenciar su efecto (MATRIX-M) | | |
| | | | Administración Intramuscular | | |

Tabla 1 (continuación)

| Tipo de vacuna | Nombre/Compañía/ País | Composición | Características especiales | Ventajas | Inconvenientes |
|----------------|---|--|---|--|---|
| 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 anafilaxia Administración intramuscular | No tienen capacidad de producir enfermedad (como las de virus atenuados) No tienen capacidad de integrarse en el genoma del huésped (como las de ADN) Generan una respuesta inmune más intensa y duradera Estimulan el sistema inmune innato. ARNm y carrier lipídico actúan como adyuvante | Inestabilidad Difíciles condiciones de conservación Capacidad de estimular el sistema inmune innato, con producción de INF1 y eventual disminución de eficacia ^{32,33} |



Figura 2 Secuencia de inmunogenicidad de la vacuna.

de angiotensina II proinflamatoria y angiotensina I antiinflamatoria. La unión de la proteína S inducida por la vacuna a ACE2 inclinaría la balanza hacia la inflamación. Esta hipótesis justificó, 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 complicación en la primera.

Es importante tener en cuenta que, siendo muy pocos de momento, todos los casos comunicados han tenido buena evolución independientemente del tratamiento pautado, que ha sido muy diverso. Así, se han descrito casos que

se trataron con antihistamínicos, antibióticos o corticoides sistémicos, corticoides y 5-fluorouracilo intralesional e inyecciones de hialuronidasa. Sin duda, es necesario un conocimiento más profundo y una experiencia más amplia, antes de obtener conclusiones.

Otras erupciones cutáneas

Igual que sucedió con la COVID-19, se han descrito una gran variedad de manifestaciones cutáneas de aparición coincidente con la vacunación y sin otra causa aparente. Erupciones morbiliformes¹⁵, urticarianas¹⁷, máculo-papulares²²,

Tabla 2 Efectos secundarios descritos en los ensayos clínicos**Sistémicos**

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

Locales

Extremadamente frecuentes: dolor y sensibilidad en el sitio de inyección (84,2% de los participantes tras la primera dosis)

Menos frecuente: eritema y edema¹¹

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®)

Otros efectos secundarios cutáneos

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®)

**Figura 3** Brazo-COVID (COVID-Arm).

liquen plano^{23,24}, eritema multiforme²⁵ y reactivaciones de herpes zóster²⁶. Estos datos los corrobora la publicación reciente de 414 reacciones tras la vacuna Moderna® y Pfizer® comunicadas por distintos profesionales de la salud, a través del registro de manifestaciones cutáneas del SARS-CoV-2 de la Academia Americana de Dermatología. 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 perniosis²⁷.

Otras manifestaciones

Se han descrito adenopatías supraclaviculares autolimitadas, que se han relacionado con la inyección en un lugar inadecuado, más alto del recomendado (2-3 dedos bajo el acromion)²⁸ y reacciones anafilácticas poco frecuentes y sin ningún desenlace fatal²⁹ pero en un porcentaje mayor al de las vacunas habituales (4,2 frente a un caso por millón).

La CDC ha hecho recomendaciones para las vacunas de ARNm, sobre cuándo dar luz verde, actuar con precaución o evitar administrarlas, que se resumen en la figura 5. Aunque la mayoría de los pacientes que han tenido reacciones anafilácticas tienen antecedentes de alergia³⁰, los pacientes atópicos, con urticaria y con eccema, si bien deben estar correctamente tratados en el momento de la vacuna, no deben retrasar la vacunación ni tienen un riesgo aumentado de reacciones alérgicas graves³¹.

Estudio vacunas COVID-piel

De la misma manera que sucedió con la emergencia de la COVID-19, la administración masiva a la población de una vacuna de nueva creación y tecnología está sacando a la luz una gran variedad de manifestaciones cutáneas. Como dermatólogos, tenemos la misión de estar pendientes, analizar, categorizar, valorar el significado y las consecuencias de cada una y comunicar nuestros hallazgos a las unidades de farmacovigilancia y a la comunidad científica.

Con este fin y con el apoyo de la Academia Española de Dermatología, muchos dermatólogos del país nos proponemos recoger el máximo número posible de efectos secundarios dermatológicos.

Por el momento, la mayoría de los más de 100 casos comunicados corresponden a mujeres y a la vacuna de Pfizer®. Se han comunicado un número equivalente tras la primera y tras la segunda dosis. Las manifestaciones más habituales están siendo el «brazo-covid», las erupciones urticariales y la reactivación de un herpes zóster. Información: vacunascovidpiel@gmail.com; <https://aedv.es/reacciones->



Figura 4 Reacción inflamatoria tardía en zona de relleno dérmico (por vacuna no-COVID). Cortesía Dr. José Luis Martínez Amo.

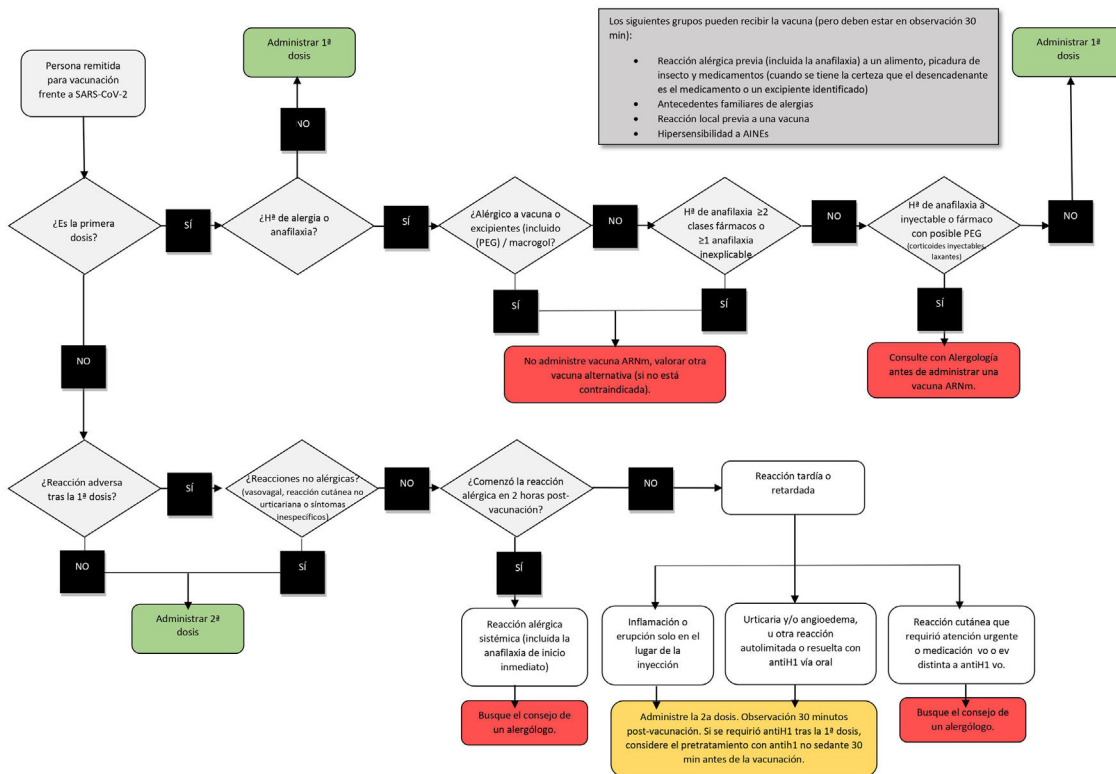


Figura 5 Algoritmo de decisión. Reacciones a vacunas COVID-19.

cutaneas-tras-la-administracion-de-vacunas-frente-a-sars-cov-2/

Conclusión

Las vacunas tienen un perfil de seguridad contrastado. Sin embargo, presentan reacciones sistémicas y locales que debemos conocer.

La categorización correcta de las reacciones cutáneas a las vacunas permitirá ofrecer una adecuada información a nuestros pacientes, evitar rechazos 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. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586:516–27, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>.
2. Boutron I, Chaimani A, Meerpohl JJ, Hróbjartsson A, Devane D, Rada G, et al. The COVID-NMA Project: Building an evidence ecosystem for the COVID-19 pandemic. *Ann Intern Med*. 2020;173:1015–7, <http://dx.doi.org/10.7326/M20-5261>.
3. Rahimi A, Mirzazadeh A, Tavakolpour S. 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*. 2021;113:1221–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.059>.
4. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario AG, et al. Classification of the cutaneous manifestations of coVid-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183:71–7, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19163>.
5. Kantor J. May 2021: Heterogeneity in reported skin manifestations of COVID-19 and vaccines. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1251, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.022>.
6. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:237, <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>.
7. Pollet J, Chen W-H, Strych U. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;170:71–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.001>.
8. Hervé C, Laupèze B, del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *Npj Vaccines*. 2019;4:39, <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. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lokhart S, et al., C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603–15, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
12. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al., COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403–16, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
13. Recher M, Hirsiger JR, Bigler MB, Iff M, Lemaître B, Scherer K, et al. Immune system correlates of extensive limb swelling in response to conjugated pneumococcal vaccination. *Npj Vaccines*. 2018;3:17, <http://dx.doi.org/10.1038/s41541-018-0059-3>.
14. Pitlick MM, Sitek AN, Kinate SA, Joshi AY, Park MA. Polyethylene glycol and polysorbate skin testing in the evaluation of COVID-19 vaccine reactions: Early report. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:735–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2021.03.012>.
15. Wei N, Fishman M, Wattenberg D, Gordon M, Lebwohl M. "COVID arm": A reaction to the Moderna vaccine. *JAAD Case Rep*. 2021;10:92–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.2021.02.014>.
16. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, Robinson LB, Wolfson AR, Foreman RK, et al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2021;384:1273–7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2102131>.
17. Fernandez-Nieto D, Hammerle J, Fernandez-Escribano M, Moreno-del-Real CM, García-Abellas P, Carretero-Barrio I, 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. Humphrey S, Jones DH, Carruthers JD, Carruthers A, Beleznyay K, Wesley N, 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*. 2020;83:86–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.066>.
19. Rowland-Warmann M. 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. Munavalli GG, Guthridge R, Knutsen-Larson S, Brodsky A, Matthew E, Landau M. 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;1–15, <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-021-02190-6>.
21. Munavalli GG, Knutsen-Larson S, Lupo MP, Geronemus RG. 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*. 2021;10:63–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.2021.02.018>.
22. Ackerman M, Henry D, Finon A, Binois R, Esteve E. 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. Burlando M, Russo R, Cozzani E, Parodi A. COVID-19 «second wave» and vaccines: The dermatologists' perspective. *Int J Dermatol*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.15547>.
24. Hiltun I, Sarriugarte J, Martínez-de-Esproncada I, Garcés A, Llanos C, Vives R, et al. Lichen planus arising after COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17221>.
25. Gambichler T, Scholl L, Ocker L, Stranzenbach R. 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. Bostan E, Yalici-Armagan B. Herpes zoster following inactivated COVID-19 vaccine: A coexistence or coincidence? *J Cosmet Dermatol*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.14035>.
27. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff J, Mustafa D, Tyagi A, 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. Fernández-Prada M, Rivero-Calle I, Calvache-González A, Martín-Torres F. 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*. 2021;26, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.10.2100193>.
29. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US—December 14, 2020–January 18, 2021. *JAMA*. 2021;325:1101, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1967>.
30. Corbeddu M, Diociaiuti A, Vinci MR, Santoro A, Camisa V, Zaffina S, 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. Ring J, Worm M, Wollenberg A, Thyssen JP, Jakob T, Klimek L, 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. Iavarone C, O'hagan DT, Yu D, Delahaye NF, Ulmer JB. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:871–81, <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2017.1355245>.
33. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Front Immunol*. 2019;10:594, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00594>.