

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

Reacciones adversas cutáneas tras la administración de vacunas contra la COVID-19

Autor:

David de los Bueis Peláez

Director/a:

Rosa María Izu Belloso

© 2023, David de los Bueis Peláez

Leioa, 25 de abril de 2023

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: en la actualidad, son 7 las vacunas contra la COVID-19 comercializadas en Europa. Debido a las campañas de vacunación masiva, los efectos adversos reportados han aumentado progresivamente, causando cierta incertidumbre en la población. Entre ellos, destacan las reacciones cutáneas tanto por su frecuencia como por lo visualmente llamativas que son.

OBJETIVOS Y METODOLOGÍA: el objetivo primario de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica exhaustiva sobre las manifestaciones cutáneas como efecto adverso de las vacunas contra la COVID-19 comercializadas en Europa. Siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA en su última actualización de 2020, se han realizado búsquedas en las bases de datos Pubmed y en el Registro de COVID-19 Cochrane, obteniendo 23 y 4 artículos respectivamente. También se ha revisado evidencia publicada en otras 12 fuentes de interés así como 13 artículos presentes en la bibliografía de las publicaciones incluidas con anterioridad.

RESULTADOS: se han descrito múltiples lesiones cutáneas tras administrar las vacunas contra la COVID-19, siendo las más frecuentes las reacciones locales en la zona de la inyección. Mayoritariamente, estos cuadros se han presentado tras inocular la primera dosis de vacunas de tipo ARNm, especialmente en personas caucásicas de edad media y sobre todo en mujeres. En general, las reacciones en la piel de tipo no alérgicas no contraindican la revacunación, aunque la evidencia es controvertida con respecto a las reacciones de hipersensibilidad y a algunas reacciones potencialmente letales.

CONCLUSIONES: la mayor tendencia de las mujeres a presentar reacciones cutáneas y la mayor reactogenicidad de las vacunas de tipo ARNm, son hallazgos que podrían estar parcialmente sesgados. A pesar de recopilarse en este trabajo las reacciones cutáneas más frecuentes y sus características, son necesarios más estudios sobre estos eventos, en vista a facilitar a los profesionales sanitarios evidencia con respecto al diagnóstico y la revacunación de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: “vacunas”, “COVID-19”, “efectos adversos”, “manifestaciones cutáneas”.

ABSTRACT

INTRODUCTION: there are currently 7 vaccines against COVID-19 marketed in Europe. Due to mass vaccination campaigns, the reported adverse effects have been progressively increasing, causing some uncertainty among health care workers and the rest of the population. Among them, skin reactions stand out both for their frequency and for how visually striking they are.

OBJECTIVES AND METODOLOGY: the primary objective of this work is to perform an exhaustive literature review on skin manifestations as an adverse effect of COVID-19 vaccines marketed in Europe. Following the recommendations of the PRISMA statement in its last update of 2020, searches have been performed in the Pubmed and COVID-19 Cochrane databases, obtaining 23 and 4 articles respectively. Evidence published in 12 other sources of interest was also reviewed and, finally, 13 articles present in the bibliography of the previously included publications were also reviewed.

RESULTS: Multiple skin lesions have been described after administration of COVID-19 vaccines, the most frequent being local reactions at the injection site. Mostly, these reactions have occurred after inoculation of the first dose of mRNA type vaccines, especially in middle-aged Caucasians and mainly in women. Generally, non-allergic skin reactions do not contraindicate revaccination, although the evidence is controversial with regard to hypersensitivity reactions and some potentially lethal reactions.

CONCLUSIONS: the greater tendency of women to present skin reactions and the greater reactogenicity of mRNA vaccines are findings that could be partially biased. Although the most frequent skin reactions and their characteristics have been compiled in this work, further studies on these events are needed to provide health professionals with evidence regarding the diagnosis and revaccination of these patients.

KEY WORDS: “vaccines”, “COVID-19”, “adverse effects”, “skin manifestations”.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SARS-COV-2 | 1 |
| 1.2. ESTRUCTURA DEL SARS-COV-2..... | 2 |
| 1.3. VACUNAS CONTRA LA COVID-19..... | 3 |
| 1.3.1. Desarrollo de las vacunas contra la COVID-19..... | 3 |
| 1.3.2. Eficacia y seguridad de las vacunas contra la COVID-19 | 5 |
| 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 6 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS | 6 |
| 3.1 PROTOCOLO, REGISTRO Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA | 6 |
| 3.1.1. Búsqueda en Pubmed | 7 |
| 3.1.2. Búsqueda en el Registro de Estudios de COVID-19 Cochrane | 9 |
| 3.1.3. Otras fuentes de información | 9 |
| 3.1.4. Imágenes clínicas | 9 |
| 3.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD (INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN) | 10 |
| 3.3. CRIBADO Y EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN | 10 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 11 |
| 4.1. ASPECTOS GENERALES DE LAS REACCIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19 | 11 |
| 4.1.1. Tipo de vacunas asociadas | 11 |
| 4.1.2. Dosis vacunal asociada (1º, 2º o ambas) | 13 |
| 4.1.3. Cronología de las lesiones..... | 13 |
| 4.1.4. Diferencias por edades y raza | 14 |
| 4.1.5. Diferencias por sexos | 14 |
| 4.1.6. Seguridad de las vacunas, y revacunación | 16 |
| 4.2. REACCIONES LOCALES EN LA ZONA DE INYECCIÓN..... | 17 |
| 4.3. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA | 18 |
| 4.3.1. Urticaria..... | 19 |
| 4.3.2. Anafilaxia..... | 21 |
| 4.4. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADAS | 23 |
| 4.4.1. COVID-arm..... | 23 |
| 4.4.2. Rash o exantema | 24 |

| | |
|--|-----------|
| 4.4.3. Reacciones cutáneas en zonas previamente tratadas con rellenos dérmicos | 25 |
| 4.5 REACCIONES GENERALIZADAS | 26 |
| 4.5.1. Eritema exudativo multiforme (EEM), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidémica tóxica (NET) | 26 |
| 4.5.2. Pitiriasis rosada | 29 |
| 4.5.3. Otras reacciones generalizadas | 31 |
| 4.6. VASCULITIS/ANGIOPATÍAS FUNCIONALES..... | 31 |
| 4.6.1. Lesiones de tipo eritema pernio o perniosis | 31 |
| 4.6.2. Púrpura trombocitopénica inmune (PTI) | 32 |
| 4.6.3. Otras lesiones vasculíticas | 34 |
| 4.7 REACTIVACIONES DE ENFERMEDADES..... | 34 |
| 4.7.1. Herpes Zoster | 34 |
| 4.7.2. Enfermedades ampollosas autoinmunes | 36 |
| 4.7.3. Reactivaciones raramente descritas..... | 37 |
| 4.8. BROTES INFLAMATORIOS DE ENFERMEDADES | 37 |
| 4.8.1. Enfermedad de Behçet | 37 |
| 4.8.2. Psoriasis | 38 |
| 4.8.3. Liquen plano y reacciones liquenoides | 39 |
| 4.8.4. Lupus Eritematoso Sistémico (LES)..... | 40 |
| 4.8.5. Otras enfermedades reumatológicas y aspectos sobre la revacunación ... | 41 |
| 4.9. REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS RARAMENTE DESCRITAS .. | 41 |
| 5. CONCLUSIONES..... | 42 |
| 6. LIMITACIONES | 43 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA..... | 44 |
| ANEXO I. FIGURAS: ESQUEMAS E IMÁGENES CLÍNICAS..... | 51 |
| ANEXO II. TABLAS. | 54 |

1. INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue alertada de la existencia de un brote de neumonías de etiología desconocida en Wuhan, ciudad situada en la provincia china de Hubei. Poco después, el 7 de enero, las autoridades chinas anunciaron la identificación del agente causal, un nuevo virus perteneciente a la familia de los coronavirus, que se denominó provisionalmente “2019 n-CoV” (1). Desde ese momento, los casos detectados de infección por este agente aumentaron exponencialmente propagándose a nivel intercontinental. El 11 de febrero de 2020, tanto la enfermedad como el agente causal recibieron sus respectivos nombres, para pasar a denominarse la enfermedad COVID-19 producida por el virus SARS-CoV-2 (Coronavirus de tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Aéreo) (2). Un mes más tarde, el 11 de marzo de 2020, la OMS declaró pandemia la COVID-19.

1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SARS-COV-2

El SARS-COV-2 es un virus perteneciente a la subfamilia Orthocoronaviridae dentro de la familia *Coronaviridae*, la cual comprende a los comúnmente conocidos como coronavirus. Esta subfamilia agrupa cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus, en función de su estructura genética. La importancia de esta clasificación radica en que son los Alphacoronavirus y los Betacoronavirus los responsables de las infecciones respiratorias en humanos (3). De hecho, la mayoría de las personas son infectadas en algún momento de su vida por un coronavirus, sobre todo durante la infancia (1), presentando habitualmente síntomas respiratorios o gastrointestinales leves (3). En la actualidad, el SARS-CoV-2 constituye el séptimo coronavirus causante de infecciones en el humano (3).

Según los datos de la OMS, a fecha de 12 de abril de 2023, los casos confirmados a nivel mundial de infección por el SARS-CoV-2 son 762.791.152, lo que refleja su gran transmisibilidad (4). La letalidad descrita es del 3'6% en mayores de 60 años (5). En cuanto a la clínica de esta infección, los síntomas más comunes son la fiebre, la tos seca y el cansancio, aunque existen múltiples síntomas menos frecuentes, así

como otras alteraciones extrapulmonares (6). Entre las afecciones de mayor gravedad, destaca la neumonía (7).

1.2. ESTRUCTURA DEL SARS-COV-2

Los coronavirus son virus de tipo ARN grandes y esféricos, con unos 100-160 nm de diámetro. Este tipo de virus contienen ácido ribonucleico (ARN) en lugar de ácido desoxirribonucleico (ADN), siendo esta última la presentación genómica de las células humanas. Igual que otros virus, estos también expresan distintas proteínas a partir de su material genético. En concreto, el SARS-CoV-2 expresa 16 proteínas no estructurales, 4 proteínas estructurales y 8 proteínas accesorias (8). Las proteínas estructurales (**Figura 1**), especialmente la proteína S, están relacionadas con el desarrollo de las vacunas contra la COVID-19, por lo que tienen especial interés para este trabajo.

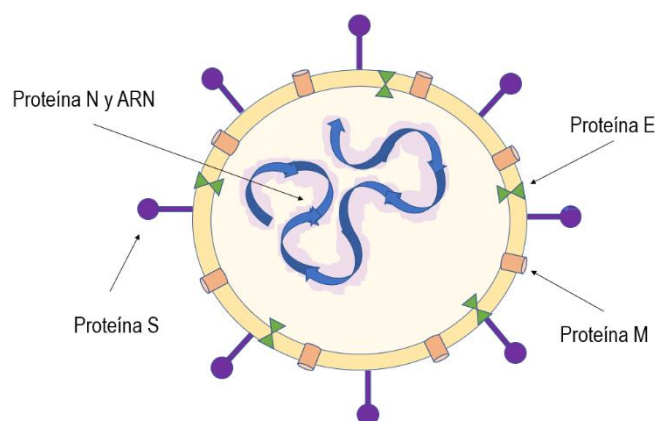


Figura 1. Proteínas estructurales del SARS-CoV-2. Fuente: elaboración propia.

Las 4 proteínas estructurales del SARS-CoV-2 son: la proteína Spike (S), la Envoltura (E), la Membrana (M) y la Nucleocápside (N). Estas proteínas se encuentran en la superficie del virus, a excepción de la proteína N, la cual se asocia al ARN viral (8). La proteína S, permite al SARS-CoV-2 unirse a los receptores de la célula humana ACE-2, mediante su dominio RBD (1), siendo determinante en su infectividad y tropismo. Por otro lado, también posibilita la fusión de la membrana viral con la membrana celular de la célula a la que infecta, liberando su genoma al interior (3). Por último, cabe destacar que esta proteína es fundamental en la estimulación de la síntesis de anticuerpos antivirales neutralizantes por parte del individuo infectado (1). Una de las formas de obtener dichos anticuerpos es mediante

el uso de vacunas, en lo que el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI) define como inmunidad artificial adaptativa (9).

1.3. VACUNAS CONTRA LA COVID-19

La transmisión incontrolada de este virus ha causado el colapso de los sistemas de sanidad en innumerables países. Ante esta crisis sanitaria, diversas estrategias de salud pública han sido desarrolladas en vista a controlar su propagación, sin unanimidad a nivel internacional y siendo insuficientes en la reducción del impacto de la enfermedad (10). En este contexto, las investigaciones sobre el desarrollo de vacunas contra la COVID-19 no tardaron en comenzar.

1.3.1. Desarrollo de las vacunas contra la COVID-19

Todas las vacunas deben pasar pruebas amplias y rigurosas que garanticen su seguridad antes de ser introducidas en un programa nacional de vacunación (11). Las fases del desarrollo habitual de las vacunas quedan reflejadas en la **Figura 2**.



Figura 2. Diseño general del proceso de investigación de las vacunas y fases de su desarrollo (12).

En diciembre de 2020, propuso la autorización de comercialización condicional a Comirnaty®, una vacuna desarrollada por BioNtech y Pfizer (13). Esto supuso que, tras la autorización por la Comisión Europea, la primera vacuna contra la COVID-19 saliera al mercado tan solo 6 meses después de los primeros casos de neumonías

detectados en Wuhan. Teniendo en cuenta que una vacuna nueva tarda entre 4 y 7 años en comercializarse desde el comienzo de su investigación, cabe preguntarse cómo han podido desarrollarse de manera tan precoz en este caso. A continuación de exponen los puntos clave que, según la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), darían respuesta a esta pregunta (14):

- 1) Se ha producido un solapamiento autorizado de las fases de investigación en la experimentación con animales y humanos (14,15), reflejado en la **Figura 3**.
- 2) Los laboratorios farmacéuticos han producido vacunas a riesgo, fabricando modelos vacunales antes de conocer los resultados de los ensayos clínicos, ni si sus propuestas iban a ser autorizadas por la EMA.
- 3) Las etapas han sufrido optimizaciones, entre otras, de tipo logístico.
- 4) La fase de investigación preclínica se ha acortado debido a la evidencia acumulada sobre otros coronavirus ya conocidos (p.ej. SARS-CoV-1 y el MERS-CoV).
- 5) Se ha propulsado la movilización de recursos por Estados de todo el mundo, organizaciones no gubernamentales y coaliciones internacionales.
- 6) Se ha producido una adaptación de las normas de la Unión Europea y de la EMA, como el sistema de evaluación continua (“Rolling review”) o la aprobación condicional de comercialización de las vacunas (16).



Figura 3. Solapamiento de fases del desarrollo de las vacunas contra la COVID-19 (14).

A la fecha de la elaboración de esta revisión, son ya 7 las vacunas contra la COVID-19 autorizadas por la Comisión Europea para su comercialización en Europa. Estas vacunas se clasifican en cuatro tipos: vacunas ARNm (BNT162b2 y mRNA-1273), vacunas con vector de adenovirus (Ad26.COV2.S y ChAdOx1 nCoV-19), vacunas inactivadas con adyuvantes (VLA2001) y vacunas basadas en proteínas (NVX-CoV2373 y Sanofi-GSK COVID-19 vaccine) (17). En la **Tabla 1 (ver Anexo II)** se recoge esta clasificación, así como las fechas de autorización de cada vacuna.

1.3.2. Eficacia y seguridad de las vacunas contra la COVID-19

La evidencia actual sugiere que estas vacunas son una medida efectiva en la prevención de la enfermedad sintomática, la progresión severa de la enfermedad y la reducción de las tasas de mortalidad (10,18,19), siendo consideradas la mejor estrategia para controlar la pandemia (10).

Al igual que el resto de los medicamentos, estas vacunas no están exentas de efectos secundarios. Los más frecuentes hasta el momento incluyen: fiebre, cansancio, dolor de cabeza, dolor muscular, escalofríos, diarrea y dolor o enrojecimiento en el lugar de la inyección (20). La rápida aparición de nuevos efectos adversos, debido a las campañas de vacunación masiva, ha causado cierta incertidumbre con respecto a su seguridad y al manejo correcto de estos medicamentos. A ello se suma la desinformación o la información exagerada que exponen algunos medios de comunicación (19,21), que lejos de promover una mirada crítica hacia las vacunas como medidas de salud pública, podrían desalentar a la sociedad a vacunarse.

En este contexto se ha desarrollado la presente revisión, con el objetivo de recopilar la evidencia publicada específicamente acerca de las reacciones dermatológicas descritas tras administrar vacunas contra la COVID-19. Se ha decidido revisar únicamente este tipo de reacciones por a su mayor frecuencia (22), así como por lo visuales y llamativas que tienden a ser, con la consiguiente preocupación que esto último puede generar tanto en el personal sanitario como en el resto de la población.

A lo largo de este trabajo, se hará referencia a las vacunas mediante sus nombres genéricos (**Tabla 1, ver Anexo II**), puesto que los nombres comerciales es posible que varíen en función de aspectos geográficos y cronológicos.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Una vez contextualizado y justificado el tema de este trabajo se procede a exponer sus objetivos:

Objetivo primario:

- 1) Realizar una revisión bibliográfica exhaustiva sobre las manifestaciones cutáneas como efecto adverso de las vacunas contra la COVID-19 autorizadas por la Comisión Europea.

Objetivos secundarios:

- 1) Definir dichas manifestaciones, describir su presentación clínica y aclarar algunos conceptos en cuanto a: su prevalencia, el perfil de los pacientes, sus características cronológicas, los mecanismos, la gravedad de los cuadros y aspectos sobre la revacunación.
- 2) Analizar si existen diferencias por edad, sexo y raza, estudiando la presencia de sesgos y limitaciones en los estudios.
- 3) Analizar las vacunas que más reacciones cutáneas producen, así como las lesiones cutáneas descritas con mayor frecuencia, estudiando la presencia de sesgos y limitaciones de los estudios.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 PROTOCOLO, REGISTRO Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la elaboración exhaustiva de esta revisión bibliográfica, se han seguido las indicaciones de la declaración PRISMA (“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses”) en su última actualización de 2020. De este modo, se ha llevado a cabo una búsqueda electrónica a través de las bases de datos internacionales PubMed (que incluye MEDLINE y PREMEDLINE) y el Registro de estudios COVID-19 Cochrane. Adicionalmente, se han consultado las páginas web de diversas entidades, descritas en el apartado 3.1.3. de este trabajo. A fin de identificar posibles estudios relevantes no recuperados de estas fuentes de información, también se ha realizado una búsqueda inversa como estrategia secundaria, mediante la cual se han obtenido 13 nuevos artículos de interés a partir

de la bibliografía de los estudios previamente seleccionados. Todo ello ha sido desarrollado por una única persona, yo mismo.

3.1.1. Búsqueda en Pubmed

Se han realizado dos búsquedas en la base de datos Pubmed, una sin hacer uso de términos MeSH y otra incluyendo estos términos. Los términos MeSH son un vocabulario controlado cuya utilidad es indexar artículos en las bases de datos Pubmed y MEDLINE. Debido a la cantidad de términos técnicos existentes en la rama biosanitaria, en ocasiones es de utilidad hacer uso de estos términos para evitar la pérdida de artículos en el proceso de búsqueda. No obstante, su uso acarrea dos problemas. Por un lado, solo permiten recuperar artículos de Pubmed indexados en MEDLINE, perdiendo los no indexados en esta última base de datos. Y, por otro lado, es posible que algunas publicaciones recientes aún no hayan pasado por el proceso de indexación y también se pierdan en el proceso de búsqueda. Por ello, teniendo en cuenta el carácter especialmente actual del tema de esta revisión, se han elaborado ambas búsquedas, una con términos MeSH y otra sin ellos.

En las búsquedas se ha hecho uso de los operadores booleanos “AND” y “OR”. También se ha aplicado el truncamiento de algunos términos, escribiendo la raíz de la palabra seguida del símbolo “*”, con el objetivo de buscar todos los términos que compartan esa misma raíz. Además, el uso de las comillas (“ ”) ha permitido la inclusión de conceptos compuestos por varias palabras. Las búsquedas y sus resultados quedan reflejados en la **Tabla 2** y **Tabla 3**.

Tabla 2. Búsquedas realizadas en la base de datos Pubmed. Fuente: elaboración propia.

| Nombre de la búsqueda | Fecha de búsqueda | Contenido de la búsqueda |
|----------------------------|-------------------|---|
| Búsqueda sin términos MeSH | Diciembre de 2022 | (COVID-19[Title/Abstract] OR SARS-COV-2[Title/Abstract]) AND (Vaccine[Title/Abstract] OR Vaccination[Title/Abstract]) AND (Skin OR "Cutaneous manifestation*" OR "cutaneous reaction*") AND ("Adverse effect*" OR "Side effect*") |

| | | |
|----------------------------|-------------------|---|
| Búsqueda con términos MeSH | Diciembre de 2022 | ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh]) AND "Vaccines"[Mesh] AND "Skin"[Mesh] AND "adverse effects" [Subheading] |
|----------------------------|-------------------|---|

Tabla 3. Resultados de las búsquedas realizadas en la base de datos Pubmed. Fuente: elaboración propia.

| Resultados | Tras aplicar los filtros* sucesivamente | Tras eliminar duplicados | Tras cribado (título y resumen) | Tras lectura de texto completo: finalmente incluidos |
|---|--|--------------------------|---------------------------------|--|
| Búsqueda sin términos MeSH | | | | |
| n = 311 | 1° Idioma: n = 305 2° Especie: n = 245 3° Tipo de artículo: n = 48 | n = 48 | n = 30 | n = 23 |
| * Filtros aplicados: Idioma (español o inglés), especie (humanos), tipo de artículo (meta-análisis, revisiones sistemáticas, revisiones y ensayos clínicos). | | | | |
| Búsqueda con términos MeSH | | | | |
| n = 24 | 1° Idioma: n = 24 2° Especie: n = 24 3° Tipo de artículo: n = 4 | n = 0 | n = 0 | n = 0 |
| * Filtros aplicados: idioma (español e inglés), especie (humanos), tipo de artículo (meta-análisis, revisiones sistemáticas, revisiones, ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorizados). | | | | |

Como se puede ver en la **Tabla 3**, la búsqueda con términos MeSH no ha aportado ninguna publicación nueva, puesto que todas ellas se encontraban duplicadas en la otra búsqueda. No obstante, esto confirma que la búsqueda sin términos MeSH es precisa, puesto que aparentemente no pierde artículos indexados en MEDLINE relevantes para esta revisión.

3.1.2. Búsqueda en el Registro de Estudios de COVID-19 Cochrane

A pesar de que la búsqueda en la Biblioteca Cochrane no ha aportado resultados de interés, el Registro de Estudios de COVID-19 Cochrane sí lo ha hecho. En este se ha realizado la siguiente búsqueda: “COVID-19 AND vaccine AND skin”, con la cual se han obtenido 644 resultados. Tras aplicar el filtro “Results available: report results”, el número de entradas se ha reducido a 600. Seguidamente, se ha seleccionado el filtro “Study type: observational”, obteniendo 578 resultados. Por último, se ha aplicado el filtro “Study design: other”, obteniendo 47 resultados. Mediante el cribado por título y resumen se han obtenido 12 publicaciones, de las cuales 8 se han descartado por no tener acceso al texto completo de forma gratuita. Finalmente, son 4 las publicaciones incluidas en esta revisión provenientes de esta base de datos.

3.1.3. Otras fuentes de información

Las siguientes páginas web también han sido consultadas para obtener información relevante sobre el tema a revisar: la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la Agencia Española de Pediatría (AEP), los Centros para el Control y Prevención de enfermedades (CDC), el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), la Comisión Europea, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), el Ministerio de Sanidad, el Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la editorial académica Elsevier, la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANM), la biblioteca electrónica SciELO y el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI).

3.1.4. Imágenes clínicas

Las imágenes clínicas utilizadas a lo largo de esta revisión se han obtenido tanto de las propias publicaciones revisadas como de la página web “Dermatoweb.net”. En todos los casos se trata de imágenes de acceso libre, por lo que no ha sido necesaria la obtención del consentimiento de los pacientes para incluirlas en este trabajo.

3.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD (INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN)

En la **Tabla 4** se muestran los criterios de inclusión y exclusión aplicados a las publicaciones seleccionadas para esta revisión.

Tabla 4. Criterios de elegibilidad aplicados a los artículos incluidos en esta revisión. Fuente: elaboración propia.

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|---|--|
| Idioma: inglés o español | Idioma: distinto al inglés o español |
| Disponibilidad: texto completo accesible de manera gratuita | Disponibilidad: texto completo no disponible de manera gratuita |
| Data: artículos publicados a partir de diciembre de 2019 | Data: artículos publicados antes de diciembre de 2019 |
| Especie: estudios basados en humanos | Especie: estudios basados en animales o estudios in-vitro |
| Tipo de artículos: meta-análisis, revisiones, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios transversales, series de casos e informes de casos ¹ | Tipo de artículos: noticias publicadas por medios de comunicación y artículos de opinión |
| Tema del artículo: cualquier efecto adverso dermatológico en relación con la administración de vacunas contra la COVID-19 y aspectos relacionados con la reactogenicidad de las vacunas | Tema: estudios basados en efectos adversos no dermatológicos, efectos del COVID-19 y estudios basados en otras vacunas distintas a las de la COVID-19. |

¹ Las series de casos e informes de casos, se han incluido únicamente cuando han aportado información valiosa, por ser estudios con menor nivel de evidencia.

3.3. CRIBADO Y EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Tras obtener los resultados brutos de las búsquedas en las bases de datos y otras fuentes, y haberse realizado un cribado de publicaciones en base a su título y su resumen, se han estudiado los textos completos al detalle de manera individual. Durante su lectura se ha evaluado de nuevo el cumplimiento de los criterios de elegibilidad y se ha extraído la información relevante de los mismos. Este proceso se recoge en la **Figura 4**. Por último, cabe destacar que, para el correcto manejo de toda esta información así como de las citas, se ha hecho uso del gestor bibliográfico “Zotero”.

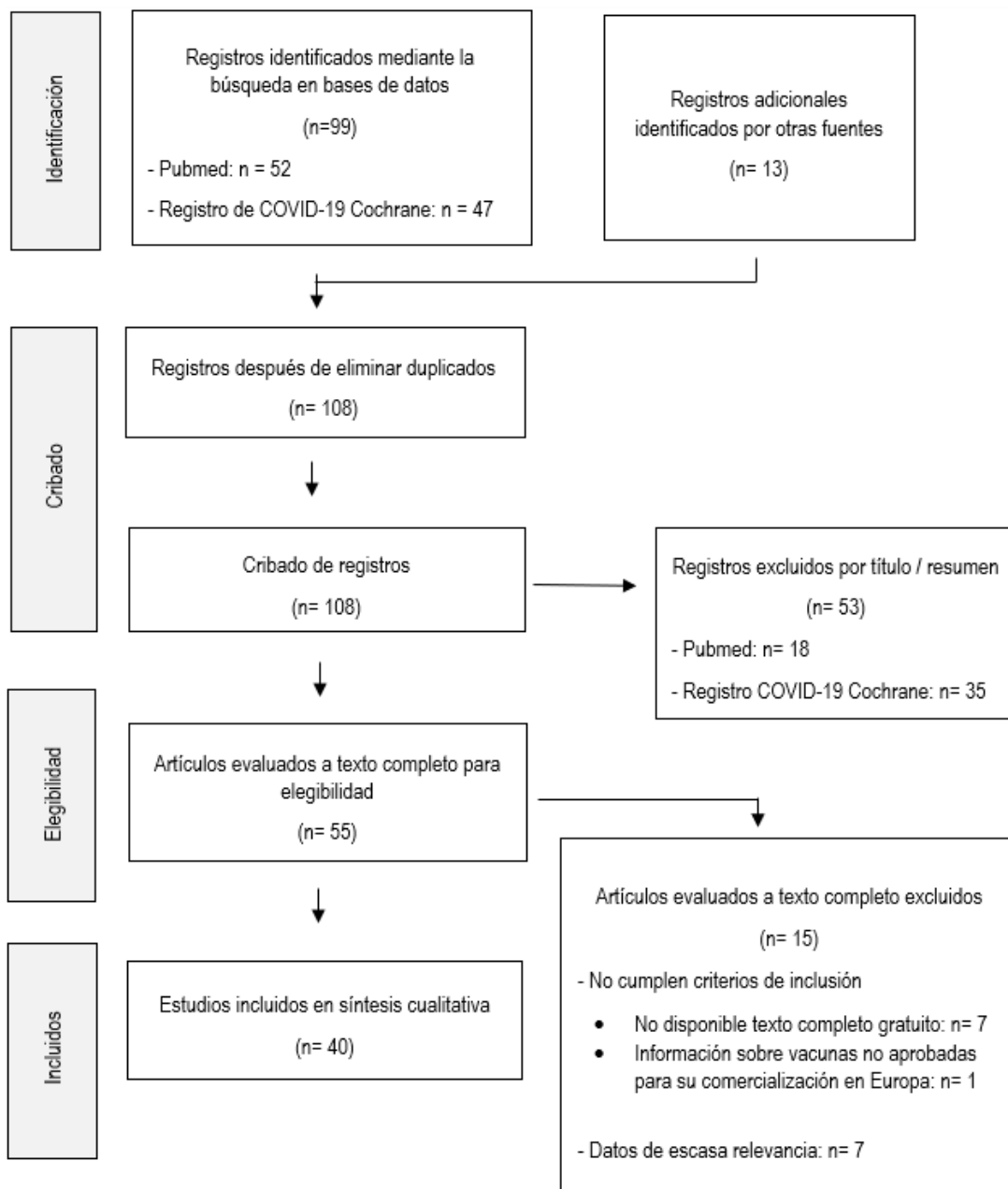


Figura 4. Diagrama de flujo PRISMA 2020. Pasos seguidos para la obtención de las publicaciones revisadas en este trabajo. Diagrama de elaboración propia.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. ASPECTOS GENERALES DE LAS REACCIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19

4.1.1. Tipo de vacunas asociadas

Las reacciones cutáneas tras recibir vacunas contra la COVID-19 son en general raras (23), aunque en comparación con otros efectos adversos son relativamente

frecuentes (22). Según la evidencia revisada en este trabajo, las vacunas que se han asociado a un mayor número de reacciones cutáneas son las dos de tipo ARNm, la BNT162b2 y la mRNA-1273 (23-27). Sin embargo, en esta revisión no se han encontrado claras diferencias entre ellas. Cabe destacar que específicamente las reactivaciones de lupus eritematoso sistémico, se han visto con mayor frecuencia tras administrar vacunas basadas en vector viral, concretamente la ChAdOx1S nCoV-19.

A la hora de discutir sobre las vacunas que más reacciones cutáneas producen, es importante tener en cuenta varios aspectos. Las vacunas de tipo ARNm son las más inoculadas a nivel mundial (28) y las primeras en comercializarse (23,26), lo que conlleva un período de farmacovigilancia mayor. Además, la mayoría de la literatura publicada se centra especialmente en el estudio de este tipo de vacunas (29), posiblemente por lo inusual que resulta la utilización de ARN el desarrollo de esta clase de fármacos. Prueba de ello es el estudio de Seirafianpour et al. (26), en el que se analizan 41 ensayos clínicos. La conclusión de estos autores es que la mayoría de las lesiones dermatológicas ocurren tras la inoculación de vacunas ARNm. Sin embargo, si analizamos la muestra de participantes que recibió cada tipo de vacuna (**Figura 5**), podemos ver la clara sobrerrepresentación de estas sobre las demás. Los propios autores del estudio sugieren que esta distribución poco equitativa podría influir en los resultados observados (26).

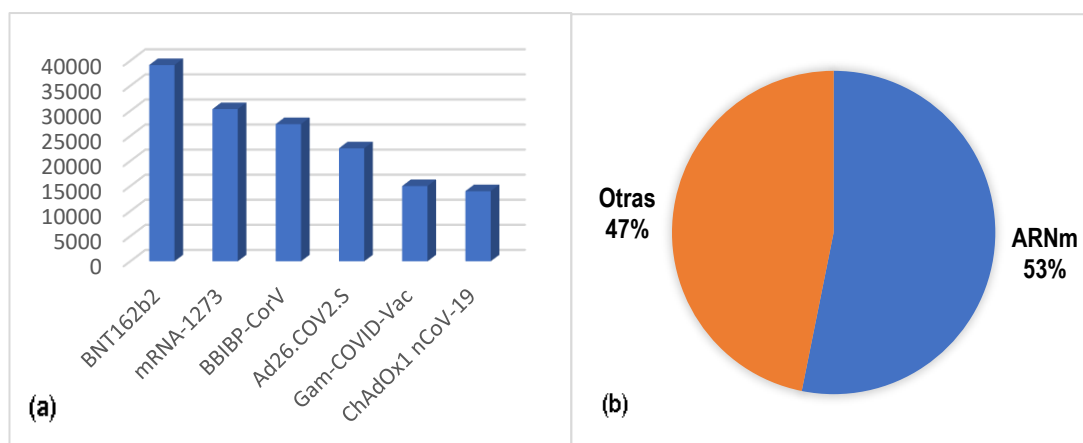


Figura 5. Gráficas. Participantes de los 41 ensayos clínicos revisados por Seirafianpour et al (26). a) número de participantes vacunados con cada vacuna. b) porcentaje de participantes vacunados con vacunas ARNm. Gráficas de elaboración propia.

4.1.2. Dosis vacunal asociada (1º, 2º o ambas)

En función de la publicación y de la reacción cutánea analizada, la dosis vacunal que más reportada varía. En general, las lesiones dermatológicas más comunes tienden a aparecer especialmente tras la primera dosis (21,24,29,30). Sin embargo, algunos autores han observado una mayor tendencia tras la segunda dosis (31). Además, los resultados de Seirafianpour et al. (26), cuya muestra es significativamente mayor que la de otros estudios, son contradictorios. Tras analizar 116 informes de casos, estos autores concluyen que las reacciones cutáneas son más frecuentes tras la primera dosis, mientras que no obtuvieron conclusiones claras a partir de los resultados de los 41 ensayos clínicos revisados.

No obstante, se ha de tener en cuenta que algunos de los pacientes que han presentado reacciones adversas tras la primera dosis, es posible que no hayan recibido la segunda dosis de la misma vacuna o que no hayan completado su pauta vacunal. Por ello, las reacciones cutáneas tras la segunda dosis podrían estar infrarrepresentadas, sesgando estos resultados. En cualquier caso, los datos expuestos deberían alentar a los sanitarios a prestar atención a los posibles efectos adversos cutáneos tras administrar cualquier dosis vacunal, independientemente de que el paciente no los haya presentado tras dosis previas.

4.1.3. Cronología de las lesiones

Según la literatura revisada, las lesiones cutáneas tienden a aparecer entre el día 1 y el 21 desde la inoculación de la vacuna (26), especialmente en la primera semana (24,26,29,31). Algunas lesiones como las reacciones locales en la zona de inyección podrían aparecer antes, sobre todo en las primeras 24 horas (31). McMahon, Amerson et al. (31), refieren que las lesiones cutáneas aparecen antes tras la segunda dosis, en general con una gravedad menor.

En cuanto al tiempo de resolución de los síntomas, algunos autores sugieren que la mayoría se resuelven solos en los primeros 7 días (29), pudiendo alargarse hasta el día 14 (30). Sin embargo, estos datos varían en función del evento adverso estudiado. Como ejemplo, se han descrito lesiones de tipo eritema pernio con un tiempo de resolución superior a un mes (10).

4.1.4. Diferencias por edades y raza

La mayoría de las reacciones cutáneas descritas se presentan en pacientes de edad media (23,24,26). No obstante, la media de edad observada no es estática y varía en función del estudio. Robinson et al. (32), describen una media de 41 años a partir de una muestra de 49.197 participantes en un estudio prospectivo. Otros autores como McMahon, Amerson et al. (31), refieren una media similar (44 años) aunque a partir de una muestra menor (414 participantes). Característicamente, en las fichas técnicas de algunas vacunas (17) así como en otras publicaciones (24,25,33), se describe una menor reactogenicidad en personas de edad avanzada.

Tres publicaciones describen diferencias significativas en relación con aspectos raciales. Según éstas, los caucásicos representan el porcentaje mayoritario de los pacientes con reacciones dermatológicas (62-78%) (27,31,32), seguidos por los pacientes de raza negra y por los asiáticos (32). No obstante, sería recomendable analizar si existe una sobrerrepresentación de participantes caucásicos en dichos estudios, en vista a definir posibles sesgos.

4.1.5. Diferencias por sexos

La mayoría de los pacientes con reacciones cutáneas tras recibir vacunas contra la COVID-19 son mujeres (21,23,24,26,27,30-32). Su representación varía desde un 62'9% (26) hasta un 92'2% (21) según la publicación. De hecho, a lo largo de esta revisión, las únicas dos reacciones que se han descrito más en varones han sido el eritema multiforme y la pitiriasis rosada. Esta tendencia podría estar explicada por la gran respuesta inmune a las vacunas que desarrollan las mujeres (24,34), así como por la mayor tendencia de éstas a sufrir enfermedades autoinmunes (34). No obstante, los mecanismos fisiopatológicos no son del todo conocidos por el momento.

Uno de los primeros grupos en recibir las vacunas contra la COVID-19 fue el colectivo de sanitarios, el cual, según algunos autores, está conformado mayoritariamente por mujeres (31). Esto podría suponer que, en las primeras etapas de los programas de vacunación, el número de mujeres vacunadas fuese mayor que el de hombres. Pocos autores han discutido sobre este tema, y los que lo han hecho no ha aportado datos al respecto. En vista a corroborar o desmentir esta idea, en esta

revisión se han consultado las bases de datos del Instituto Nacional de Estadística, así como los 19 Informes de Farmacovigilancia contra la COVID-19 en España. Dichos datos quedan reflejados en la **Figura 6 y Figura 7**.

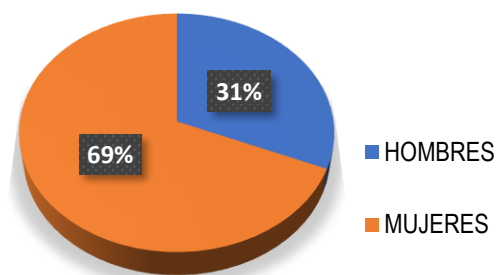


Figura 6. Gráfica. Porcentaje de profesionales sanitarios colegiados en España en el año 2021 según su sexo (35).

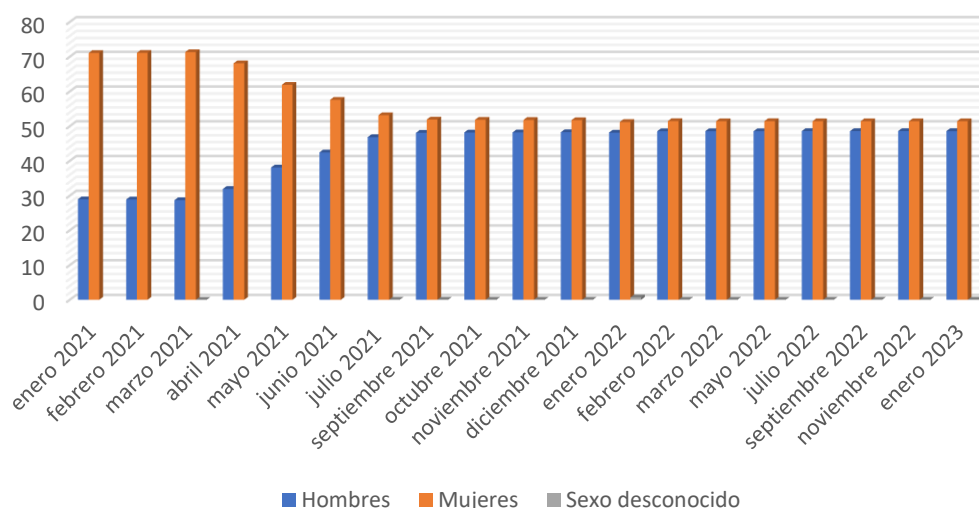


Figura 7. Gráfica. Porcentaje de personas vacunadas contra la COVID-19 en España desde enero de 2021 hasta enero de 2023, diferenciando según su sexo (36).

Ambas figuras reflejan datos del año 2021, en el que comenzaron a aplicarse en España los primeros programas de vacunación. A la vista de la **Figura 6**, se puede apreciar cómo más de $2/3$ del total de sanitarios colegiados ese año fueron mujeres. Por otro lado, la **Figura 7** muestra que, en enero de 2021, el porcentaje de mujeres y de hombres vacunados en España fue del 71'07% frente al 28'92% respectivamente. Con el transcurso de los meses, se observa cómo estos porcentajes tendieron a igualarse hasta ser muy similares en enero de 2023, lo que podría responder a la progresiva vacunación de grupos poblacionales con una representación de ambos sexos más equitativa.

En vista a estos datos, los estudios observacionales desarrollados a principios de 2021 en España y en otros países con un contexto similar, podrían estar potencialmente sesgados por la sobrerrepresentación de mujeres en sus muestras.

Por último, algunos autores proponen explicaciones alternativas. Qaderi et al. (24), proponen que los sanitarios vacunados inicialmente (en su mayoría mujeres) podrían haber demandado y recibido atención médica con mayor facilidad debido a su contexto laboral. Por otro lado, también destacan un componente comportamental por el que las mujeres podrían ser más sensibles y atentas a situaciones referentes a la salud y específicamente a las reacciones cutáneas.

4.1.6. Seguridad de las vacunas, y revacunación

La prevalencia de las reacciones cutáneas tras inocular vacunas contra la COVID-19 es variable, siendo del 1'82% según algunos autores (24). En general, se trata de procesos benignos, que no amenazan la vida y de carácter autolimitado (30,31,34), aunque en menos del 0'3% de las ocasiones pueden ser graves o generalizadas (34). Por ello, no suele ser necesario administrar ningún tratamiento (29,30), no habiéndose encontrado descritas secuelas a largo plazo en ninguna publicación.

En cuanto a la revacunación de pacientes que han presentado una reacción cutánea tras una dosis previa, resulta necesario identificar si esta reacción fue de carácter alérgico o no. Cuando no se trata de reacciones de hipersensibilidad, la mayoría de los autores se muestran a favor de revacunar (24,29-32,37). En este sentido, Robinson et al. (32) refieren que el 83% de los pacientes que presentaron síntomas tras recibir la primera dosis de una vacuna ARNm, no los presentaron tras recibir la segunda (**Figura 8, ver Anexo I**).

Sin embargo, cuando estas reacciones son de tipo alérgico la revacunación es un tema controvertido, especialmente por el riesgo potencialmente superior de presentar anafilaxia. En caso de administrar nuevas dosis, algunos autores proponen mantener la misma pauta vacunal (19,31) y otros utilizar vacunas de tipo no ARNm (33,38). El cambio a vacunas de tipo no ARNm también se ha propuesto en pacientes con historia conocida de alergia a PEGs (Polietilenglicol) o a polisorbatos (33). Sun et al. (25) consideran que detener la pauta vacunal podría ser una actitud errónea incluso tras una reacción anafiláctica a la primera dosis, puesto que algunos casos de

anafilaxia pueden no estar correctamente filiados o no estar relacionados con la vacuna inoculada. Un ejemplo que apoya esta postura es el caso de una mujer que presentó una reacción anafiláctica tras recibir la primera de dosis de la vacuna BNT162b2, demostrándose más adelante que lo que realmente padeció fue un brote de urticaria colinérgica precipitado posiblemente por el exceso de calor en la sala de espera del hospital (25). En contra de estos autores, otros consideran contraindicada la revacunación tras sufrir reacciones de hipersensibilidad inmediata (30). De hecho, en las fichas técnicas de todas las vacunas menos de la Ad26.COV2.S y de la Sanofi-GSK COVID-19, en las que no se especifica, se contraindica la revacunación tras una reacción anafiláctica (17). En la **Tabla 5 (ver Anexo II)** se recogen las recomendaciones propuestas por Nilsson et al. (38) con respecto a la revacunación de pacientes que han presentado una reacción adversa a una primera dosis, en función de las características de los síntomas.

4.2. REACCIONES LOCALES EN LA ZONA DE INYECCIÓN

Cuando se habla de reacciones en la zona de inyección, se habla de un concepto topográfico (21), aunque, como se mencionará más adelante, algunos autores también contemplan aspectos cronológicos. Entre las lesiones más habituales incluidas en este grupo destacan: el dolor, la sensibilidad, el eritema, la hinchazón, la induración y la sensación de quemazón (17,24,25,29,34).

En cuanto a su frecuencia, estas reacciones son consideradas el efecto adverso cutáneo más frecuente según la mayoría de los autores (21,24-27,29,30,34,37). De hecho, las fichas técnicas de las vacunas recogen que el dolor y la sensibilidad en la zona de la inyección, son los efectos adversos más frecuentes de todas las vacunas en todos los rangos de edad (17). Aunque los datos en porcentajes son escasos, el 52'4% de las lesiones dermatológicas descritas en el estudio de Gronbeck et al. (21) son en la zona de la inyección. Es importante destacar que algunos autores diferencian estas reacciones de las reacciones locales retardadas, considerando estas últimas como aquellas con un inicio a partir del tercer o del séptimo día tras el evento vacunal (21,27). De hecho, en algunas publicaciones las reacciones locales retardadas se describen como las más frecuentes (25,31).

Las vacunas más asociadas a estas lesiones son las de tipo ARNm (25,26), hasta en el 92% de las ocasiones (21). Gronbeck et al. (21), refieren que un 5'5-23'7% de las personas a las que se les administran estas vacunas muestran reacciones locales en la zona de la inyección. Otras vacunas también se han visto asociadas en menor medida, como la Ad26.COV2.S y la ChAdOx1 nCoV-19 (27). Según algunos autores, es la primera dosis la que con mayor frecuencia podría desencadenar estas alteraciones en la piel (31).

Las lesiones se han descrito mayoritariamente en el brazo (24,26), con su aparición en los primeros 7 días (26,25) y su resolución en los 2-5 días posteriores (21,31). En general, presentan un carácter benigno y autolimitado (25,33), siendo suficiente el uso de corticoesteroides tópicos en caso de requerir tratamiento (26). A pesar de no ser procesos infecciosos, existen casos descritos en los que se ha administrado tratamiento antibiótico de manera errónea por su similitud con cuadros de celulitis (31).

Las reacciones locales en la zona de la inyección se han observado con mayor frecuencia en mujeres (26,32) y, en cuanto a la edad, característicamente se ha descrito una mayor tendencia en la población menor de 60 años (24,25,33).

En relación con su mecanismo, Niebel et al. (34) proponen que algunos componentes de las vacunas podrían actuar como haptenos. A partir de la exposición a estos compuestos, las células T de memoria podrían promover la llegada de otras células inflamatorias a la zona de la inyección, dando como resultado una dermatitis espongiforme aguda y una clínica cutánea que excede a la respuesta normal a una inyección.

Estas reacciones no contraindican por sí mismas la revacunación (25,31). Sin embargo, es fundamental distinguir las reacciones de hipersensibilidad, pues estas últimas requieren un mayor grado de monitorización y la revacunación debería ser valorada individualmente (21).

4.3. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

La CDC define las reacciones de hipersensibilidad inmediata como aquellas lesiones cutáneas que se manifiestan dentro de las 4 primeras horas tras la vacunación (21).

Estas incluyen entre otras: la anafilaxia, el prurito, la urticaria, el enrojecimiento y el angioedema (31).

Muchos autores han descrito reacciones de hipersensibilidad inmediata tras inocular las vacunas contra la COVID-19 (19,21,24-27,29,31-34,38-42). Al igual que con otras vacunas (38), se sugiere que algunos excipientes podrían actuar como alérgenos y activar mecanismos inmunes (21,24,33), dando lugar a reacciones dependientes (24) o independientes de IgE (21). Los excipientes con capacidad alérgica de las vacunas contra la COVID-19 se recogen en la **Tabla 6**. Aunque no se conoce con certeza, algunos autores destacan especialmente el PEG (polietilenglicol) de las vacunas ARNm como principal desencadenante de este tipo de reacciones (21,24,33,38).

Tabla 6. Excipientes de las vacunas contra la COVID-19 con potencial alérgico (43). Tabla de elaboración propia.

| Componente de la vacuna (posible causa de alergia) | Nombre de la vacuna |
|---|---|
| Etanol | Ad26.COVS.2.S / ChAdOx1 nCoV-19 |
| Polietilenglicol (PEG) | BNT162b2 / mRNA-1273 |
| Polisorbato (80 o 20) | Ad26.COVS.2.S / NVX-CoV2373 / ChAdOx1 nCoV-19 |
| Sorbitol o sacarosa (intolerancia) | ChAdOx1 nCoV-19 / BNT162b2 / mRNA-1273 |
| Trometamol | BNT162b2 / mRNA-1273 |

4.3.1. Urticaria

La urticaria, es una reacción cutánea que se caracteriza por la presencia de ronchas o habones variables en tamaño, habitualmente muy pruriginosas y evanescentes (duración inferior a 24 horas) (44) (**Figura 9**) (**Figura 10 ver Anexo I**). Su forma aguda es aquella con una duración de hasta 48-72h, mientras que en la forma crónica los síntomas perduran durante más de 6 semanas (25). Esta lesión puede deberse a muchas situaciones y sustancias, incluidos ciertos alimentos, medicamentos y algunas vacunas. En raras ocasiones, puede causar una inflamación peligrosa en las vías aéreas dificultando la respiración, lo que sería considerado una emergencia médica (39).

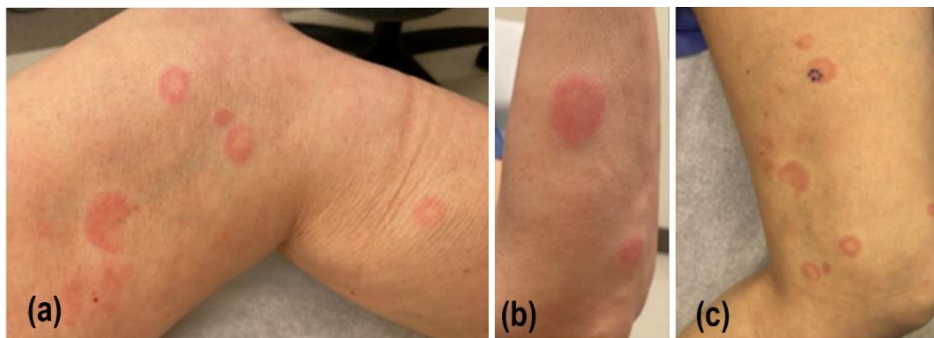


Figura 9. Imágenes clínicas: urticaria aguda localizada. (a, c) Habones de urticaria localizados en cara anterior-interna de muslo y región posterior de pierna y (b) antebrazo (29).

Múltiples estudios exponen cuadros de urticaria, principalmente tras la administración de vacunas ARNm (21,25-27,31,32,34). Sun et al. (25), recogen 55 casos de urticaria, el 100% de los cuales se produjeron tras recibir vacunas de este tipo. Sin embargo, no hay evidencia clara sobre cuál de las dos vacunas ARNm tiene mayor tendencia a desencadenar esta reacción.

Los cuadros se han descrito habitualmente pasadas 24 horas desde la vacunación (21), con frecuencia dentro de los primeros 7 días (34). Sin embargo, Seirafianpour et al. (29) han observado urticarias de inicio más precoz, con manifestaciones clínicas desde 5 minutos hasta 8 horas tras la vacunación (26). Aunque en su mayoría se trata de urticarias agudas, también se han descrito urticarias crónicas de nueva aparición.

En cuanto a las características de los pacientes, Seirafianpour et al. (26) han observado una media de edad de 30,8 años, siendo en su mayoría mujeres. Un dato especialmente relevante las comorbilidades descritas, es que el 80% de estos pacientes presentaban historia de reacciones alérgicas previas.

A la hora de evaluar la gravedad de la urticaria, se han de tener en cuenta varios aspectos. El primero es identificar si los síntomas comienzan dentro de las 4 primeras horas, en cuyo caso sería considerada una reacción de hipersensibilidad inmediata. En este contexto, algunos autores consideran potencialmente contraindicado administrar otra dosis vacunal (25). El segundo aspecto a tener en cuenta, es discernir si estamos ante una urticaria aguda limitada a la piel o ante un signo de reacción anafiláctica. En el caso de la urticaria aguda limitada a la piel, generalmente se trata de una condición autolimitada que no requiere mayor intervención diagnóstica o

terapéutica (21,34). Sin embargo, Niebel et al. (34) consideran que, si ésta no se resuelve en 6 semanas, debería ser evaluada por un especialista en vista a investigar posibles desencadenantes. Por otro lado, en caso de sospechar una reacción anafiláctica, se deberá actuar en consonancia con la urgencia vital que esta implica. Esto último debe sospecharse especialmente ante la presencia de angioedema concomitante (34).

No obstante, la presencia de angioedema no siempre debe interpretarse como indicativo de anafilaxia, puesto que se ha observado un 0'2-0'3% de cuadros de angioedema aislado tras administrar vacunas ARNm (32). La frecuencia con la que la urticaria se asocia a anafilaxia es desconocida a partir de la literatura revisada. Sun et al. (25) refieren que, de los 55 cuadros de urticaria descritos en su estudio, 11 (20%) fueron clasificados por la CDC como parte de una reacción anafiláctica. No obstante, es posible que dicha muestra no sea representativa en base a que ninguna de las publicaciones revisadas en este trabajo ha aportado datos tan alarmantes.

Cuando la urticaria se clasifica como una reacción de hipersensibilidad inmediata, algunos autores sugieren que podría estar contraindicado administrar nuevas dosis vacunales (26). Sin embargo, son muchos los estudios que no abordan este aspecto, por lo que la obtención de conclusiones resulta compleja. A propuesta de algunos autores, podría ser recomendable el seguimiento por un alergólogo en todos los casos de urticaria post vacunal (24).

4.3.2. Anafilaxia

La “World Allergy Organisation Journal” (WAOJ), propone que alrededor del 80-90% de los casos de anafilaxia presentan signos cutáneos (40). Según esta organización, la definición de este cuadro clínico ha sido objeto de debate, quedando recogidas algunas de las propuestas en la **Tabla 7 (ver Anexo II)**. Entre las presentaciones a nivel cutáneo se incluyen: rash maculopapular difuso y rash generalizado de inicio súbito, diaforesis, prurito en el paladar, urticaria local, urticaria generalizada y angioedema. Otros órganos y sistemas también se han visto implicados, con manifestaciones como distrés respiratorio, jadeo o náuseas (26).

A pesar de que múltiples estudios han descrito cuadros anafilácticos tras la vacunación contra la COVID-19 (19,21,26,29,33,41,42), se han propuesto pocos

datos concretos acerca de su prevalencia. De hecho, las fichas técnicas de todas las vacunas, menos de la NVX-CoV2373 y de la Sanofi-GSK COVID-19 vaccine, advierten que se han registrado reacciones anafilácticas, aunque con una frecuencia desconocida (17).

Se estipula que las vacunas de tipo ARNm, las más estudiadas, podrían asociarse a entre 2'5 y 11'1 casos de anafilaxia por millón de personas vacunadas (21,33). De estas vacunas ARNm, Seirafianpour et al. (26) describen más casos asociados a la BNT162b2 (66'7%-71%) en comparación con la RNA-1273 (33-29%), observando todas las reacciones tras la primera dosis. Las reacciones anafilácticas a estas vacunas se han descrito de manera aguda, principalmente en las primeras 5 horas, en una media de 13 minutos desde la vacunación (26).

Estas reacciones anafilácticas post vacunales se han observado más en mujeres que en hombres (26,32,41,42), destacando la posible influencia de los estrógenos sobre los linfocitos Th3 y la degranulación de mastocitos (41). Seirafianpour et al. (26) han observado una media de edad de 27'3 años a partir de tres informes casos, lo que supone una muestra muy reducida. Estos mismos autores, también examinan otros 66 cuadros de anafilaxia, esta vez obtenidos a partir de series de casos. Tras este último análisis, concluyen que 80% de esos pacientes tenían antecedentes alérgicos, y el 30% historia previa de anafilaxia. Además, otros autores han descrito una sobrerrepresentación de pacientes atópicos entre aquellos afectados tras recibir vacunas ARNm (26,41).

Cuando comenzó a administrarse la primera vacuna contra la COVID19, la BNT162b2, se registró un pequeño número de reacciones alérgicas que sin embargo causó una gran alarma social. De hecho, en las primeras 24 horas dos pacientes desarrollaron reacciones anafilácticas a los pocos minutos de ser vacunados (41). No obstante, la literatura revisada describe estos cuadros como raros, y no está claro si su prevalencia es mayor (38) o similar (42) a la de otras vacunas. Por otro lado, la WAOJ recopila literatura en la que se especifica que los eventos fatales en el contexto de anafilaxia, aunque impredecibles, son raros incluso cuando no se administra correctamente el tratamiento (40). De hecho, ninguna publicación describe muertes por reacción anafiláctica tras recibir estas vacunas.

Los aspectos sobre la revacunación de estos pacientes ya se han abordado en el apartado 4.1.6. de este trabajo.

4.4. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADAS

El NCI define las reacciones de hipersensibilidad retardadas como aquellas reacciones alérgicas que se presentan entre 24 y 72 horas después de la exposición a un alérgeno que el sistema inmunitario es incapaz de reconocer (9).

4.4.1. COVID-arm

El “COVID-arm” da nombre a un conjunto de lesiones en la zona de la inyección, cuya localización más habitual es el brazo (24,26). Su presentación típica es en forma de parche eritematoso y edematoso (**Figura 11**), aunque también puede incluir: enrojecimiento, dolor, parche urticarial oval, prurito, vesículas, nódulos e induración (26,45). Su clasificación es objeto de debate, utilizándose como sinónimo de “reacción local en la zona de inyección” (30,33) así como de “reacción local retardada” (33,34) en función de la publicación revisada.

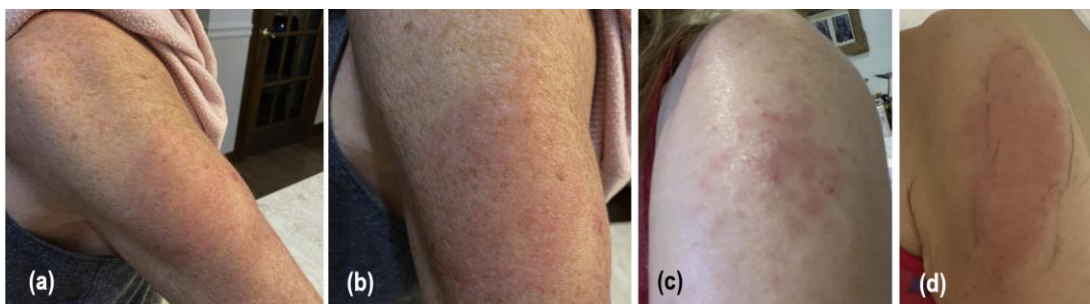


Figura 11. Imágenes clínicas: “COVID-arm” tras administrar la vacuna mRNA-1273. (a, b) Parche eritematoso en brazo. (c) Lesiones maculopapulares en brazo iniciales y (d) tres días después (46).

El “COVID-arm” se ha descrito principalmente tras administrar vacunas de tipo ARNm (24,33,34), aunque también tras vacunas basadas en vector viral (ChAdOx1 nCoV-19) (34). La evidencia sobre la vacuna ARNm más asociada es escasa, aunque Seirafianpour et al. (26) describen que el 100% (17/17) de los cuadros en su estudio se produjeron tras administrar la BNT162b2.

Según algunos autores, estas lesiones aparecen pasados al menos 4 días desde la vacunación (24,33), en una media de 6’27 días (26). En cuanto a la resolución del

cuadro, se ha observado la desaparición de los síntomas en una media de 4'15 días haciendo uso de tratamiento tópico (principalmente corticoesteroides en crema) (26).

Los mecanismos detrás de este efecto adverso son poco conocidos, aunque tras su análisis histológico se han descrito infiltrados linfocíticos superficiales y profundos a nivel perivascular, con vasos dilatados y neutrófilos intraluminales. También se han observado eosinófilos, típicos en reacciones de hipersensibilidad (34).

La prevalencia del “COVID-arm” se ha descrito como superior en mujeres (26), siendo atípica su presentación en pacientes no caucásicos (34). Además, una publicación recoge que hasta el 25% de los pacientes con estas lesiones presentaban antecedentes personales o familiares de atopia (26).

A pesar de ser visualmente llamativo, el “COVID-arm” se presenta generalmente como una reacción benigna y transitoria (21). Por ello, este efecto secundario no debería ser una contraindicación para completar la pauta vacunal (33).

4.4.2. Rash o exantema

Se entiende por rash o exantema el conjunto de erupciones cutáneas que se manifiestan con cambios en el color o textura de la piel, existiendo múltiples tipos según sus características (21). Sin embargo, algunos autores manifiestan que este término es habitualmente utilizado de manera inexacta, en muchos casos para referirse a exantemas polimórficos, añadiendo a este concepto otra terminología descriptiva (p.ej. rash morbiliforme) (34).

El rash asociado a la vacunación contra la COVID-19 es uno de los efectos adversos descritos con mayor frecuencia (21,25,26,32,33), aunque se han aportado datos insuficientes para concluir cuáles son las vacunas más asociadas. Los tipos de rash descritos son: rash morbiliforme (25,27,29,34), rash maculopapular (25,31,34), rash petequial (21,25,33), rash vesicular (31,34), rash exfoliativo (31), rash hemorrágico indoloro (26) y rash inespecífico (21,25). Los datos sobre su prevalencia son escasos, aunque Sun et al. (25) han observado una prevalencia menor al 0'1%.

En general, los exantemas de etiología vírica, así como las erupciones maculopapulares asociadas a fármacos, se desarrollan en la primera semana tras la exposición y tienden a ser autolimitadas. Esto mismo parece aplicarse a los casos de

rash asociados a vacunas contra la COVID-19 (28), los cuales tienden a aparecer 2-3 días después de la vacunación, (25,33) siendo raro que aparezcan en el mismo día (21). Aunque generalmente estas lesiones se resuelven a lo largo de los 7 primeros días (25,33), algunos rash purpúricos pueden persistir durante semanas (28).

El mecanismo fundamental detrás del rash post vacunal parece ser una activación del sistema inmune, observándose espongiosis e infiltrados linfocíticos perivasculares a nivel de la dermis (25). Del mismo modo, Seirafianpour et al. (26) proponen que estas reacciones inmunes podrían específicamente depender de una hipersensibilidad de las células T.

Las lesiones de tipo rash tienden a comportarse como episodios autolimitados en un breve período de tiempo. Sin embargo, Niebel et al. (34) sugieren que concretamente el rash purpúrico (**Figura 12**) podría ser un signo precoz de una entidad denominada púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).



Figura 12. Imagen clínica: rash purpúrico en brazo tras recibir vacuna contra la COVID-19 (33).

Esta trombocitopenia podría estar asociada a un estado de hipercoagulabilidad vascular inmunogénico, el cual puede derivar en la trombosis de los senos venosos cerebrales. Esta trombosis ya se ha descrito tras la administración de vacunas contra la COVID-19 basadas en vector de adenovirus (34).

4.4.3. Reacciones cutáneas en zonas previamente tratadas con rellenos dérmicos

La FDA define los rellenos dérmicos como aquellas sustancias similares a un gel que se inyectan bajo la piel con fines estéticos, para darle una apariencia más suave y completa. Estos productos están regulados por la FDA como dispositivos médicos y el reglamento actual de la Unión Europea especifica que solamente pueden ser administrados por profesionales sanitarios. En cuanto a sus características, quizá la más importante sea el carácter temporal de sus efectos, pues están fabricados por

productos que el cuerpo puede descomponer y reabsorber. Sin embargo, algunos autores refieren que especialmente aquellos con base de ácido hialurónico son cada vez más resistentes a la biodegradación, produciendo efectos mantenidos en el tiempo y aumentando el riesgo de desencadenar reacciones inflamatorias retardadas (25). No obstante, Gambichler et al. (33) afirman que esto ocurre en menos del 1% de las ocasiones.

Se han descrito múltiples casos de reacciones inflamatorias en zonas previamente tratadas con rellenos dérmicos (habitualmente en la zona facial, aunque podría ser cualquier localización), tras inocular vacunas contra la COVID-19 (21,23,25-27,30,31,33). El único tipo de vacunas descritas en este contexto son las de tipo ARNm . Concretamente, se han descrito más casos tras administrar la mRNA-1273 que la BNT162b2 (21,23,25).

Las manifestaciones clínicas de estas reacciones inflamatorias son principalmente: hinchazón, enrojecimiento, edema e inflamación focalizada en zonas previamente tratadas con estos productos (21,25,31). La aparición de estas lesiones se ha registrado de horas a días tras recibir las vacunas (21,25), en pacientes que habían recibido tratamiento con rellenos dérmicos hasta 1 o 2 años antes (25). El mecanismo detrás de estas reacciones no es bien conocido, aunque parece que podría depender de reacciones inmunomediadas (21,23,25). De hecho, algunos autores han encontrado similitudes entre estas lesiones y las producidas por la infección del SARS-CoV-2 (21).

En cuanto a la gravedad de este cuadro, Ayatollahi et al. (23) proponen que se trata de reacciones temporales y poco frecuentes. En su estudio quedan expuestas las recomendaciones de la ASDS (“American Society for Dermatologic Surgery”), en las que no se consideran contraindicación para completar la pauta vacunal.

4.5 REACCIONES GENERALIZADAS

4.5.1. Eritema exudativo multiforme (EEM), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidémica tóxica (NET)

El eritema exudativo multiforme (EEM) o eritema polimorfo es una reacción cutánea aguda de tipo inmunológico frente a diferentes agentes. Esta engloba dos formas de presentación: la forma menor y la forma mayor. La forma menor afecta únicamente a la piel, mediante lesiones de aparición brusca y de distribución simétrica en las partes distales del cuerpo (manos y pies), superficies de extremidades (codos y rodillas), cara y cuello. Se trata de pápulas o placas de aspecto urticariforme y morfología típica “en diana”, con el borde eritematoedematoso y el centro más violáceo, a veces con una pequeña vesícula o ampolla en el interior (**Figura 13**).

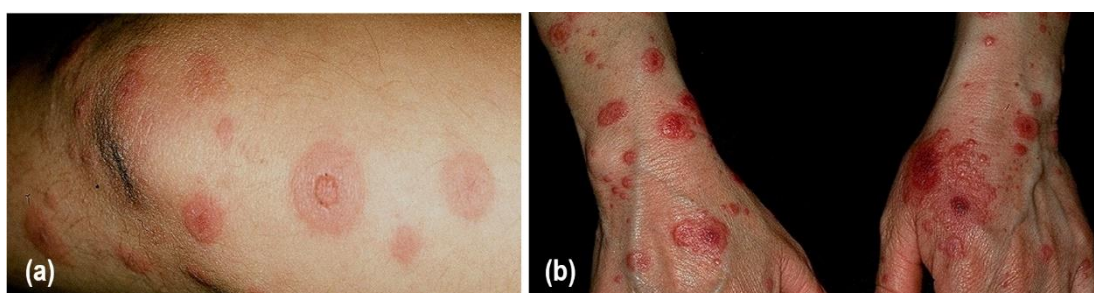


Figura 13. Imagen clínica: eritema multiforme menor. Pápulas y placas con morfología típica “en diana”, de borde eritematoedematoso y centro violáceo en cara anterior de muslo y pierna (a) y brazos, muñecas y manos (b) (47).

En las formas mayor, además de la piel, se afecta la mucosa oral o genital en forma de erosiones y ocasionalmente vesículas o ampollas, a veces hemorrágicas. Existen dos formas de presentación: el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Ambos cuadros se consideran la misma entidad clínica, diferenciándose por la intensidad de las lesiones. Se habla de SSJ cuando el área corporal afectada es menor del 10% y de NET cuando supera el 30%. Cuando el compromiso está entre el 10-30% se considera un solapamiento entre ambas entidades.

4.5.1.1. Eritema multiforme menor y lesiones tipo eritema multiforme

En la literatura revisada, se han descrito únicamente 8 casos de eritema multiforme menor (10,25-27,31), recopilados en la **Tabla 8 (ver Anexo II)**. El 100% de los casos se han producido tras la administración de vacunas tipo ARNm, el 50% tras inocular la BNT162b2 y el otro 50% tras la mRNA-1273. Ninguna otra vacuna contra la COVID-19 se ha visto relacionada con esta reacción en las publicaciones revisadas.

En todos los casos, las lesiones se produjeron tras administrar la primera dosis, a excepción de un paciente que presentó lesiones cutáneas tras la primera y segunda dosis.

En cuanto al perfil de paciente, la media de edad observada es de 53'25 años, predominando las mujeres (2/8) sobre los hombres (1/8). El 62'5% de los cuadros (5/8) se dieron en pacientes sin previo diagnóstico de EM, siendo el resto clasificados como brotes de dicha enfermedad.

4.5.1.2. Eritema multiforme mayor: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)

El SSJ/NET inducido por vacunas es muy infrecuente, con evidencia sobre el tema exclusivamente de series de casos pequeñas o casos aislados. Actualmente no está claro si son el antígeno (ingrediente activo) u otros componentes de las vacunas (ingredientes inactivos) los responsables del cuadro (48). En relación con las vacunas contra la COVID-19 se han descrito pocos casos, asociados tanto a vacunas ARNm (mRNA-1273) como a vacunas basadas en vector viral (ChAdOx1 nCoV-19) (26,27,48).

Las principales manifestaciones cutáneas descritas en el SSJ/NET inducido por vacunas son máculas hiperpigmentadas coalescentes en parches, así como erosiones en mucosas y piel (48) (**Figura 14**). Otras manifestaciones descritas son: úlceras orales, fiebre, congestión ocular, erosiones en el glande, máculas purpúricas en todo el cuerpo con eritema perilesional, necrosis, placas rosadas-moradas en párpados y pápulas moradas-hiperpigmentadas coalescentes formando placas en tronco y brazos. (26,48).



Figura 14. Imágenes clínicas: síndrome de Stevens-Johnson. Placas hiperpigmentadas, rosadas-moradas en párpados y mejillas con desprendimiento de la mucosa nasal y oral (48).

En el contexto post vacunal, la frecuencia de presentación del SSJ y de la NET parece ser similar (48). En cuanto a la cronología de las lesiones, su inicio se ha descrito entre 1 y 8 días tras la vacunación, en una media de 3'5 días (48). Su resolución se ha observado en aproximadamente 7 días (26).

El SSJ y la NET son cuadros potencialmente letales (34). No obstante, Padniewski et al. (48) sugieren que, en base a su baja prevalencia, los beneficios de la vacunación superan a los riesgos en la población general. No obstante, McMahon, Kovarik et al. (27) consideran que no se debería revacunar a aquellos pacientes que hayan desarrollado un SSJ o NET tras cualquier dosis de una vacuna contra la COVID-19.

4.5.2. Pitiriasis rosada

La pitiriasis rosada es una enfermedad inflamatoria autolimitada cuya presentación clínica se basa en placas o pápulas difusas y descamadas. Entre las causas están las infecciones por los herpesvirus 6,7 y 8. De hecho, uno de los mecanismos por los que las vacunas contra la COVID-19 podrían dar lugar a esta entidad, es desencadenando la reactivación de virus HHV 8 y 7 latentes (10). Otros fármacos también pueden causar cuadros similares a esta entidad, que generalmente no requiere tratamiento alguno.

En la **Tabla 9 (ver Anexo II)** se han recopilado los casos descritos de pitiriasis rosada en la literatura revisada (10,23,26,27,31,49). Las vacunas más asociadas son de tipo ARNm, destacando la BNT 162b2 (15/23) sobre las demás. En la mayoría de

las ocasiones (46'66%), los cuadros debutaron tras la segunda dosis vacunal. Además, es destacable que el 20% de los pacientes presentaron reacciones tanto tras la primera y como tras la segunda dosis.

La prevalencia general propuesta de la pitiriasis rosada es del 2'5-5'9% tras administrar la BNT162b2 y del 0'4% tras administrar la mRNA-1273 (26), siendo menor del 0'1% tras la administración de vacunas de virus inactivados (10).

Su presentación clínica, mencionada ya en la definición de esta enfermedad, queda recogida en la **Tabla 9 (ver Anexo II)** y la **Figura 15**. Únicamente cabe destacar que, según algunos autores, la pitiriasis rosada post vacunal podría manifestarse en ausencia de la característica “mancha heráldica”, presentando a su vez mayor componente de exantema difuso (27).

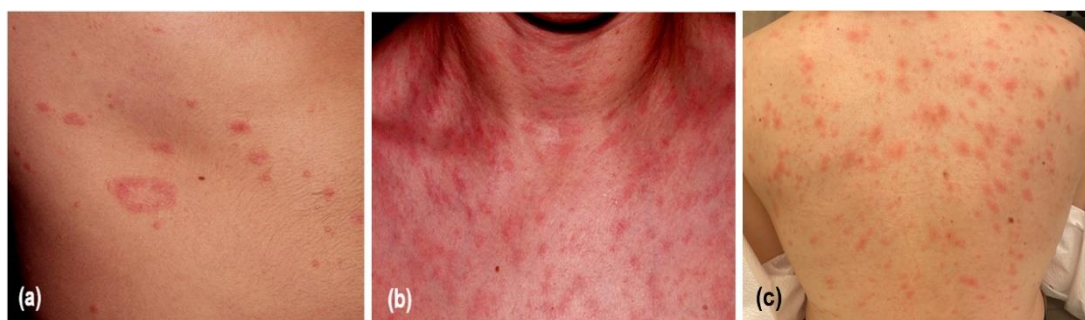


Figura 15. Imágenes clínicas: lesiones tipo pitiriasis rosada. (a) Mancha heráldica junto con pápulas eritematosas en abdomen. (b) Pápulas eritematosas región torácica superior y espalda (27).

En cuanto a los aspectos cronológicos, estas reacciones se han descrito de 1 a 21 días tras la vacunación, en una media de 6'37 días. Sin embargo, debería cuestionarse si aquellas lesiones de tipo pitiriasis rosada descritas transcurridos 21 días están realmente relacionadas con la vacuna, puesto que se trata de una asociación temporal más débil que en otras reacciones. La resolución de estos cuadros se ha observado en 14-12 días sin tratamiento especificado.

Los datos recopilados arrojan una media de edad de 48'76 años, con una mayor prevalencia en hombres (6/23) frente a mujeres (4/23), a pesar de que en la mayoría de los casos (13/23) no se ha especificado el sexo. En ningún paciente se ha descrito la pitiriasis rosada como comorbilidad previa. Por último, hay que mencionar que no se ha encontrado evidencia sobre la gravedad del cuadro ni sobre la revacunación de

estos pacientes, aunque en general la pitiriasis rosada en adultos es una patología de carácter leve y autolimitada.

4.5.3. Otras reacciones generalizadas

Otras reacciones generalizadas como el exantema fijo medicamentoso (26), la morfea generalizada (50) (**Figura 16, ver Anexo II**), algunas reacciones pustulosas (34) y el síndrome inflamatorio multisistémico (51), han sido descritas en un menor número de pacientes.

4.6. VASCULITIS/ANGIOPATÍAS FUNCIONALES

4.6.1. Lesiones de tipo eritema pernio o perniosis

La perniosis es un cuadro clínico que se caracteriza por lesiones inflamatorias, eritematosas y a menudo pruriginosas de localización acral y que se desencadenan habitualmente con el frío. Su forma de presentación suele ser en forma de pápulas, placas o nódulos violáceos, de distribución bilateral y simétrica (**Figura 17**), que con frecuencia asientan en la cara dorsal y lateral de los dedos de las manos, aunque también pueden verse en: los dedos de los pies, la superficie palmo plantar, los talones, la nariz y los pabellones auriculares (52).



Figura 17. Imágenes clínicas: lesiones de tipo eritema pernio. (a) Mácúlas violáceas en cara anterior de manos y falanges (10). (b) Rash de tipo eritema pernio en primer y tercer dedo de pie izquierdo (49). (c) Mácúlas eritematosas en primer dedo de ambos pies (27).

Desde los inicios de la pandemia se han descrito lesiones de tipo eritema pernio con la infección del SARS-CoV-2 (25,27), y recientemente muchos autores han sugerido también su asociación con las vacunas contra la COVID-19 (25-27,31,33,34). En la **Tabla 10 (ver Anexo II)** se recopilan los casos descritos de lesiones de tipo eritema pernio o perniosis (10,26,27,31). En todas las ocasiones, los signos cutáneos han

debutado tras administrar vacunas de tipo ARNm, destacando la BNT162b2 (68'42%) sobre la mRNA-1273 (31'57%). Éstas se han descrito principalmente tras la primera dosis (10/16) y en 2 ocasiones tras ambas dosis (1ª y 2ª). Aunque solo en el 50% (8/19) de las ocasiones se ha especificado el sexo del paciente, la prevalencia observada es mayor en mujeres (5/8) que en hombres (3/8). La media de edad aproximada es de 45 años a partir de los datos recopilados.

Acorde con la definición previamente expuesta, la presentación clínica post vacunal más habitual es en forma de lesiones violáceas-eritematosas que van desde máculas y nódulos hasta parches o placas, con localización acral (25) y en algunos casos con sensación de prurito concomitante (26). Algunos autores las describen como lesiones dolorosas (26) y otros como indoloras (25,33). Según los casos recopilados, el tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas es de 1 a 12 días, con una media de 4'68 días. Las lesiones parecen requerir al menos 7 días para su completa desaparición, persistiendo en ocasiones durante más de 4 semanas. Son por tanto una de las reacciones cutáneas post vacunales que más tiempo tarda en resolverse.

Las lesiones de tipo eritema pernio se han descrito tras la infección del SARS-CoV-2, así como tras recibir sus vacunas. Por ello, podría inferirse que estas son el resultado de la activación de mecanismos inmunes en respuesta a los antígenos del virus y no tanto a la acción directa del virus sobre los tejidos (25). A nivel histológico se han observado infiltrados linfocíticos perivasculares en la dermis superficial y profunda (25).

4.6.2. Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

Según el NCI, la PTI es una afección en la que el sistema inmunitario destruye las plaquetas. Cuando el recuento de éstas es bajo pueden producirse sangrados con facilidad, dando sintomatología cutánea en forma de áreas purpúricas en la piel. Esta entidad también es conocida como púrpura trombocitopénica inmunitaria o trombocitopenia inmunitaria (9).

En relación con las vacunas contra la COVID-19, el VAERS (sistema de notificación de eventos de las vacunas de los Estados Unidos) había notificado 260 casos de PTI tras la vacunación con Pfizer o Moderna en el año 2021 (21).

Las lesiones descritas por la literatura revisada consisten en petequias difusas y hematomas (26), así como equimosis y lesiones purpúricas (26) (**Figura 18**). Sin embargo, Gronbeck et al. (21) proponen que las manifestaciones varían notablemente en función de la edad y de las condiciones de salud de los pacientes.



Figura 18. Imágenes clínicas: púrpura trombocitopénica inmune (PTI). (a) Múltiples lesiones purpúricas y (b) úlcera en mucosa oral (47).

Seirafianpour et al. (26) recogen en su estudio 34 casos de PTI, a partir de informes de casos aislados y series de casos. Esta reacción la han observado con mayor frecuencia en mujeres, especialmente tras administrar la primera dosis de vacunas de tipo ARNm. Su aparición se ha descrito principalmente a los 8-9 días del evento vacunal, y aunque el tiempo de resolución no se ha especificado, sí lo han sido los tratamientos administrados: corticoesteroides, inmunoglobulinas intravenosas y Rituxumab. La PTI constituye el único efecto adverso descrito en esta revisión causante de defunciones en algunos pacientes (26).

Entre los mecanismos propuestos, Temiz et al. (10) proponen que algunos péptidos vacunales podrían activar células B y T autorreactivas. Según otra publicación, es posible que otras patologías autoinmunes subyacentes cumplan un papel en el desarrollo de la PTI post vacunal (21).

En cuanto a la gravedad del cuadro, el VAERS advierte que las vacunas son seguras en relación con el riesgo de generar enfermedades autoinmunes, a excepción de la PTI (53). No obstante, no se ha obtenido más evidencia al respecto, por lo que esta revisión ofrece información insuficiente para obtener conclusiones claras sobre la gravedad y la revacunación de estos pacientes.

4.6.3. Otras lesiones vasculíticas

Aunque con menor frecuencia, algunas publicaciones recogen cuadros de vasculitis leucocitoclástica (27,33,54,55), eritromegalia (25,27,31), púrpuras vasculíticas inespecíficas (26), trombocitopenia inmune trombótica inducida por vacuna (VIPIT) (33) y Síndrome de Raynaud (27) (**Figura 19**).



Figura 19. Imágenes clínicas: lesiones vasculíticas tras administrar vacunas contra la COVID-19. (a) Eritromegalia en pierna y pie derecho (27), (b) vasculitis leucocitoclástica en ambas piernas (55) y (c) vasculitis leucocitoclástica en zona gemelar (27).

4.7 REACTIVACIONES DE ENFERMEDADES

4.7.1. Herpes Zoster

La reactivación de la infección por herpes zoster, que habitualmente se presenta en pacientes de edad avanzada y en personas en estados de inmunodepresión, se ha visto recientemente asociada a las vacunas contra la COVID-19 (21,26,27,29,31,33,56-60). Prueba de ello es que el VAERS de la CDC recoge más de más de 1.000 reactivaciones de este virus inducidas por vacunas ARNm (36). Resulta necesario mencionar que habitualmente se clasifican como reactivaciones de herpes zoster cuadros clínicamente compatibles, pero no confirmados microbiológicamente (21).

El mecanismo propuesto, ya demostrado en el contexto de otras vacunas, se basa en los efectos inmunomoduladores inducidos por las partículas infecciosas virales de las vacunas (21,33). Además, algunos autores proponen que dichas reactivaciones pueden estar influidas por enfermedades malignas subyacentes o tratamientos inmunosupresores coincidentes en el tiempo con la vacunación contra la COVID-19 (36).

En la **Tabla 11 (ver Anexo II)** se recogen los casos de reactivaciones de herpes zoster revisados (23,26,31,57-60). Las vacunas más asociadas son las de tipo ARNm,

sin encontrar diferencias entre ellas, especialmente tras la primera dosis. Aunque en muchos casos no se han obtenido datos sobre la edad de estos pacientes, Ayatollahi et al. (23), refieren una media de 55'9 años a partir de 20 casos incluidos en su estudio. Por último, se ha observado una prevalencia ligeramente superior de este evento en mujeres (H:14/M:16).

Las principales manifestaciones clínicas son la sensación dolorosa y de quemazón junto con vesículas agrupadas sobre una placa eritematosa en uno o varios dermatomas (**Figura 20**). En la mayoría de los casos, las lesiones son leves y se resuelven dentro de las primeras 6 semanas con tratamiento antiviral (21).

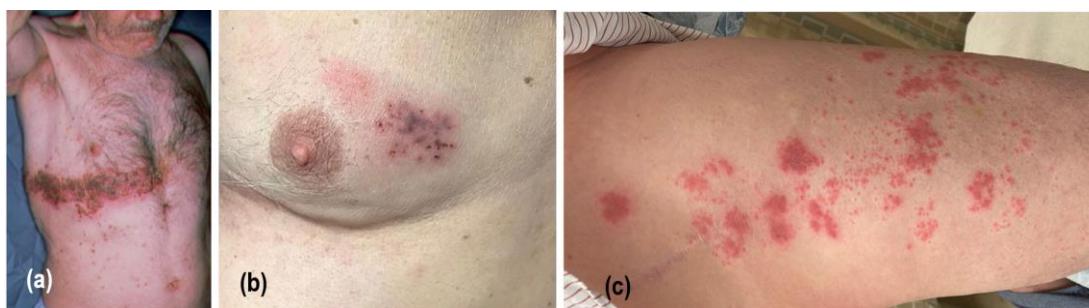


Figura 20. Imágenes clínicas: herpes Zoster. Agrupaciones de vesículas con distribución metamérica: (a) (47), (b) (61) y (c) (27).

Ante una reactivación de herpes zoster, cabría esperar un antecedente (generalmente en la infancia) de infección por varicela. Sin embargo, Seirafianpour et al. (26) curiosamente observaron que, de 8 pacientes con lesiones herpéticas, únicamente el 37'5% refirió ese antecedente. Una posible explicación a este hallazgo es que algunos cuadros de varicela en el pasado no quedasen registrados en el sistema sanitario o que en la actualidad no fuese posible acceder a dicha información, la cual además podría haber sido olvidada por los pacientes. Por ello, los sanitarios deberían contemplar una reactivación de herpes Zoster en el diagnóstico diferencial de lesiones vesiculosas post vacunales, incluso en aquellos pacientes que no refieran haber padecido la varicela.

No se ha encontrado evidencia con respecto a las recomendaciones de revacunación de estos pacientes. No obstante, y en vista a la habitual escasa gravedad del cuadro, podría interpretarse que en general no se contraindica la administración de nuevas dosis.

4.7.2. Enfermedades ampollosas autoinmunes

Las enfermedades ampollosas autoinmunes (EAA), son un grupo de enfermedades que afectan a la piel y la mucosa produciendo característicamente lesiones vesiculosas (**Figura 21, ver Anexo I**). Algunos autores han descrito brotes y EEAs de nueva aparición tras administrar vacunas contra la COVID-19 (30,33,34,62,63). Sin embargo, estos brotes podrían estar infrarrepresentados por la tendencia a excluir de los ensayos clínicos a pacientes con estas enfermedades de base (63).

El mecanismo detrás de estas lesiones post vacunales es desconocido. Sin embargo, en una publicación se destaca el papel de la disregulación inmune o el mimetismo molecular de los antígenos o excipientes de las vacunas (63).

Kianfar et al. (63) analizan en su estudio la influencia de la vacunación contra la COVID-19 principalmente en pacientes afectados de EEAs. Entre los que recibieron la vacuna con su enfermedad controlada o en remisión, únicamente el 11'97% (48/401) refirió brotes, mientras que el 45% (18/40) de los pacientes vacunados en la fase activa de su enfermedad experimentaron empeoramiento de los síntomas. Estos resultados sugieren que el mejor momento para administrarles la vacuna es cuando su enfermedad está controlada o en remisión. Por otro lado, estos autores también han observado que cada mes transcurrido sin recibir tratamiento con Rituximab, aumentan un 3% las probabilidades de que presenten una exacerbación post vacunal de su EAA. Sin embargo, hay que destacar que la única vacuna aprobada por la Comisión Europea incluida en este estudio fue la ChAdOx1 nCoV-19, en un 8% de los casos.

Otras vacunas que se han visto asociadas al margen de la ChAdOx1 nCoV-19 (34), son las vacunas ARNm (mRNA-1273 y BTN162b2) (27,62,63). El tipo de EEA que se ha descrito con mayor frecuencia es el penfigoide vulgar (**Figura 22**)

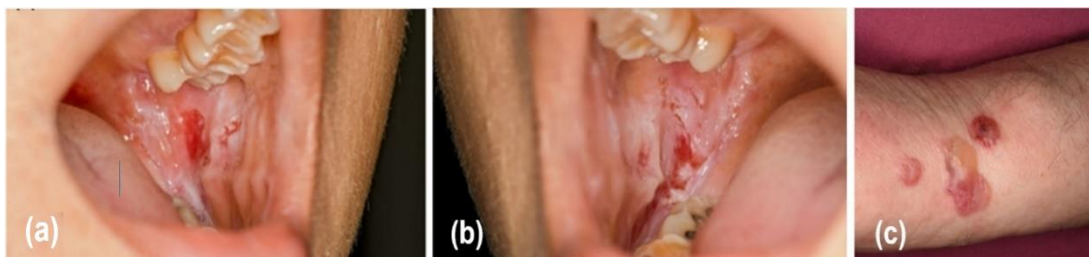


Figura 22. Imágenes clínicas: penfigoide vulgar tras administrar vacunas contra la COVID-19. (a, b) Úlceras en mucosa oral (62) y (b) lesiones ampollosas eritematosas en muñeca (33).

Kianfar et al. (63) refieren que los beneficios de vacunar a pacientes con EEAs de base superan a los riesgos, aunque es preferible realizarlo en la fase de control o remisión de su enfermedad. Sin embargo, recomiendan tener en cuenta que los fármacos inmunosupresores habitualmente utilizados para el control de estas enfermedades podrían disminuir la eficacia de las vacunas. Por otro lado, la revacunación de aquellos pacientes que ya han presentado una EEA post vacunal previamente, es un tema controvertido. Como dato a favor, Kianfar et al. (63) refieren que únicamente el 4'2% de los pacientes de su estudio con la pauta vacunal completa, presentó empeoramiento de su enfermedad tras ambas dosis.

4.7.3. Reactivaciones raramente descritas

Las siguientes reactivaciones, aunque con menor frecuencia, también se han recogido en algunas publicaciones: dermatitis atópica (34), colitis ulcerosa (26) y dermatitis por “radiation recall” (26,29).

4.8. BROTES INFLAMATORIOS DE ENFERMEDADES

Seirafianpour et al. (26), recopilan un total de 13 casos de brotes inflamatorios de enfermedades autoinmunes reumatológicas, clasificadas según su frecuencia en el siguiente orden: enfermedad de Behçet 31%, psoriasis 23%, liquen plano 15'33%, LES 15'33% y otras (dermatomiositis y artritis) 15'33%.

4.8.1. Enfermedad de Behçet

La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria sistémica, que clásicamente se manifiesta por la triada de aftas orales, úlceras genitales y uveítis (**Figura 23**).

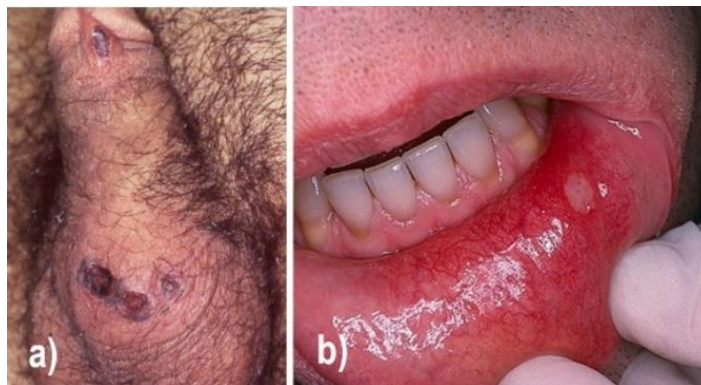


Figura 23. Imágenes clínicas: enfermedad de Behçet. (a) Lesiones ulceradas en zona escrotal y glande. (b) Afta en zona interna de labio inferior (47).

Al margen de los casos descritos por Seirafianpour et al. (26), no se han encontrado más casos en la literatura revisada. Estos autores describen 4 mujeres, con una media edad de 32'5 años, con reactivación post vacunal de su enfermedad de Behçet de base. En todos los casos se administró la vacuna BNT162b2, presentando los síntomas característicos tras la primera (75%) y tras la segunda dosis (25%). El debut fue principalmente con úlceras aftosas y lesiones pustulosas.

4.8.2. Psoriasis

Se han descrito casos de psoriasis tras recibir tanto vacunas de tipo ARNm (26,27,34,64) como vacunas con vector viral no replicante (26,27,64). El-Qushayri et al. (64), recopilan en su estudio 51 brotes de esta enfermedad tras administrar, por orden de frecuencia, las siguientes vacunas: BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19 y mRNA-1273. Estos autores refieren un mayor número de brotes y sintomatología más precoz tras administrar la segunda dosis, apareciendo las lesiones a los 7'4-12'8 días. En su estudio, describen una prevalencia mayor en hombres que en mujeres, con una media de edad de 56'9 años. Además, recogen en orden de frecuencia los tipos de brotes de psoriasis recopilados: psoriasis en placas (**Figura 24**), psoriasis pustulosa, psoriasis vulgaris y psoriasis palmoplantar.



Figura 24. Imagen clínica: psoriasis en placas tras recibir vacuna contra la COVID-19. Placas descamativas coalescentes sobre base eritematosa en espalda (27).

Se ha propuesto que estas reactivaciones pueden ser promovidas por algunos tratamientos inmunosupresores de la psoriasis. Además, el exceso de citoquinas inducido por las vacunas contra la COVID-19 podría activar células dendríticas, las cuales actuarían como mediadoras de estas reacciones (64).

No se ha encontrado evidencia sobre la gravedad o aspectos sobre la revacunación en este grupo de pacientes.

4.8.3. Liquen plano y reacciones liquenoides

El liquen plano es una dermatosis muy común, principalmente autolimitada, y caracterizada por la presencia de pápulas en empedrado que confluyen en placas muy pruriginosas (**Figura 25**).



Figura 25. Imagen clínica: lesiones tipo liquenoide. (a) Pápulas de aspecto liquenoide en muslo y (b) pápulas en empedrado confluyentes en placas en la muñeca (57).

Es un clásico que algunas infecciones virales como la hepatitis B se asocien a este cuadro, así como algunas drogas y vacunas, entre ellas recientemente las vacunas contra la COVID-19 (25,27,34). En este sentido, varios autores describen estas lesiones con mayor frecuencia tras administrar la vacuna BNT162b2 (vacuna ARNm) (26,27). Seirafianpour et al. (26) refieren en su estudio una media de edad de 51'5 años, con una representación similar de ambos sexos. En otras publicaciones no se aportan medias, variando las edades de presentación desde los 31 hasta los 72 años (27).

Aunque el mecanismo concreto es poco conocido, Niebel et al. (34) proponen que las mismas citoquinas que se elevan con estas vacunas (IL-2, THF-a e INH-y) son las involucradas en el desarrollo y perpetuación del liquen plano.

No se ha encontrado evidencia con respecto a la revacunación en estos pacientes. No obstante, teniendo en cuenta el habitual carácter leve y autolimitado de este cuadro, es probable que en general esta reacción no contraindique la revacunación.

4.8.4. Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Se han descrito muy pocos casos de LES asociados a las vacunas contra la COVID-19 hasta la fecha. En la **Tabla 12 (ver Anexo II)** se recogen los brotes y los LES de nueva aparición en literatura revisada. En la **Figura 25**, se recogen algunas de las manifestaciones dermatológicas más características de esta enfermedad.

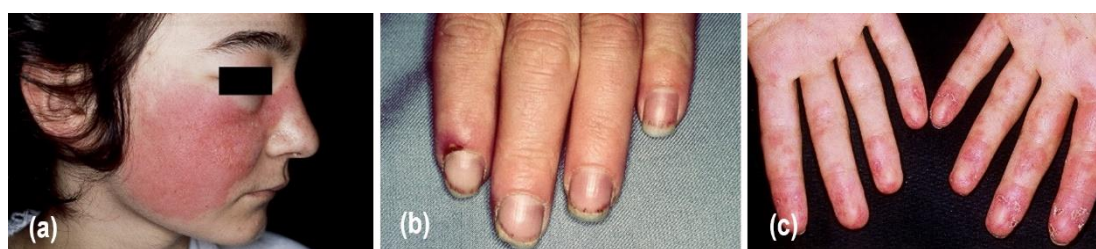


Figura 25. Imágenes clínicas: lesiones cutáneas por lupus eritematoso sistémico (LES). (a) Eritema malar en alas de mariposa, (b) hemorragias ungueales en astilla y (c) afectación cutánea de las palmas de las manos (47).

El 60% de los casos de LES recopilados se han descrito tras administrar vacunas de vector viral, entre ellas la ChAdOx1S nCoV-19. Solo un 40% de estas reacciones se han descrito tras administrar vacunas ARNm (75% BNT162b2 y 25% mRNA-1273).

Se trata, por tanto, de la única reacción cutánea de esta revisión reportada mayoritariamente tras inocular vacunas basadas en vector viral. La mayoría de estos cuadros se han observado tras administrar la primera dosis (40%) o tras una dosis no especificada (40%), siendo una minoría (20%) los casos descritos tras la segunda dosis. El debut de la sintomatología se ha descrito de 2 a 14 días tras recibir la vacuna, en una media de 9'6 días.

En cuanto a las características de los pacientes, la media de edad observada es de 38'33 años, siendo el 100% de ellos mujeres. El 60% de ellas presentaron LES de nueva aparición, frente al 40% que desarrollaron brotes de su enfermedad.

La evidencia revisada con respecto a la gravedad y la revacunación de pacientes con LES es insuficiente. Sin embargo, en una publicación se menciona el estudio VACOLUP, en el que se analizaron los datos de 339 pacientes con LES. Tras su análisis, se concluye que las vacunas contra la COVID-19 son bien toleradas en pacientes con LES diagnosticado, existiendo un riesgo bajo (3%) de desarrollar brotes (56).

4.8.5. Otras enfermedades reumatológicas y aspectos sobre la revacunación

Otras manifestaciones cutáneas de enfermedades reumatológicas también han sido descritas con menor frecuencia. Entre otras, cabe mencionar: las enfermedades esclerosantes (18), la dermatomiositis (18), la dermatomiositis anti-MDA-5 positiva (65), la sinovitis transitoria (26) y la enfermedad de Rowell (34). Según refieren Niebel et al. (34), el hecho de que en muchos ensayos clínicos se excluyan los pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores podría infrarrepresentar la prevalencia de estas reactivaciones tras administrar las vacunas contra la COVID-19.

4.9. REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS RARAMENTE DESCRITAS

A continuación, se recopilan aquellas lesiones cutáneas muy raramente descritas tras la administración de vacunas contra la COVID-19 y no clasificadas en otros apartados: hiperhidrosis, efluvio telógeno, alopecia, alopecia areata, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, eccema, celulitis, vitíligo, fenómeno de Raynaud, síndrome de fuga capilar, enfermedad de Majocchi y el síndrome ASIA (Síndrome Autoinmune Inducido por Adyuvantes) (17,25,27,29,33).

5. CONCLUSIONES

1. Las vacunas contra la COVID-19 de tipo ARNm (BNT162b2 y mRNA-1273) son las que se asocian con mayor frecuencia a reacciones adversas en la piel, excepto los casos de lupus, asociados especialmente a las vacunas de vector viral (ChAdOx1S nCoV-19). No obstante, estas vacunas son las que más tiempo llevan en el mercado y las más inoculadas a nivel mundial, lo que podría influir en estas conclusiones.
2. Las reacciones cutáneas se ha descrito especialmente tras inocular la primera dosis. Sin embargo, los efectos secundarios tras la segunda dosis podrían estar infrarrepresentados por aquella parte de la población que no haya completado su pauta vacunal o que haya recibido dos dosis de vacunas diferentes.
3. Aquellos pacientes que no presentan reacciones cutáneas tras la primera dosis, pueden presentarlas tras la segunda. Por ello, los sanitarios deberían prestar atención a posibles efectos adversos cutáneos tras administrar cualquier dosis vacunal.
4. La mayoría de las reacciones cutáneas aparecen en los 7 primeros días desde la administración de la vacuna y se resuelven en los 7 días posteriores, con algunas excepciones. Sin embargo, se ha de prestar especial atención a aquellas que debutan en las primeras horas, en vista a que puedan ser reacciones de hipersensibilidad como la anafilaxia.
5. Aunque existe gran variabilidad en función de la reacción cutánea analizada, éstas en tienden a suceder en pacientes de edad media y raza caucásica. No obstante, es probable que exista una sobrerrepresentación de participantes caucásicos en las muestras de muchos estudios, pudiendo esto influir en las conclusiones obtenidas.
6. Algunas condiciones se han descrito con mayor frecuencia en pacientes que han presentado reacciones cutáneas post vacunales, entre otras: la atopia, las alergias y las reacciones anafilácticas previas. Por ello, antes de administrar una dosis, es recomendable preguntar sobre estos antecedentes, además de sobre otras enfermedades previas y tratamientos estéticos con rellenos dérmicos.
7. Todas las manifestaciones cutáneas se han descrito con mayor frecuencia en mujeres, a excepción del eritema multiforme, la pitiriasis rosada y el liquen plano. En la actualidad, los mecanismos fisiopatológicos detrás de este hallazgo son

desconocidos. No obstante, la sobrerrepresentación del sexo femenino en la población vacunada al inicio de la pandemia en España podría haber influido en las conclusiones de algunos estudios.

8. Las manifestaciones dermatológicas descritas son en su mayoría procesos de carácter benigno, autolimitado y no dejan secuelas, requiriendo poca o ninguna intervención terapéutica.

9. En general, las reacciones adversas cutáneas tras la primera dosis no contraindican la revacunación. No obstante, la evidencia es insuficiente con respecto a las reacciones de hipersensibilidad, siendo recomendable la valoración por un especialista en alergias. En este sentido, la evidencia revisada también resulta insuficiente para obtener conclusiones sobre algunas reacciones potencialmente letales, como el SSJ/NET.

10. Las manifestaciones cutáneas más frecuentes tras la vacunación contra la COVID-19, son las reacciones locales en la zona de la inyección, habitualmente en el brazo.

11. Los mecanismos por los que las vacunas contra la COVID-19 podrían desencadenar reacciones cutáneas son actualmente desconocidos. Entre las propuestas destacan las reacciones inmunomediadas y el papel de los excipientes de las vacunas.

12. Es necesario el desarrollo de futuros estudios en este campo con dos objetivos principales: primero, recopilar y describir las lesiones cutáneas tras la vacunación contra la COVID-19, lo que puede ayudar a los sanitarios a diagnosticarlas correctamente; y segundo, favorecer la creación de guías de práctica clínica que orienten a estos profesionales en la revacunación de estos pacientes.

6. LIMITACIONES

Algunas de las limitaciones de este trabajo ya se han mencionado a lo largo del mismo. Entre otras, es destacable que la mayoría de los estudios revisados se han centrado en el estudio de las vacunas ARNm, o han tenido una sobrerrepresentación de estas en sus muestras. Además, las publicaciones han analizado fundamentalmente aspectos sobre la primera y la segunda dosis de las vacunas, sin

incluir apenas evidencia sobre otras dosis de refuerzo. Por otro lado, aunque en todo momento se ha tratado de eliminar aquella información duplicada, es posible que se hayan citado autores diferentes cuyas conclusiones se hayan obtenido de analizar los mismos estudios. Por último, los límites obligatorios en cuanto a la extensión del presente documento han hecho imprescindible la exclusión de parte de la evidencia revisada que, aun no siendo imprescindible para la comprensión del tema, sí podría haber sido de interés.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Maroto Vela MC, Piédrola Angulo G. Los Coronavirus. An RANM. 2019; 136(03):235-238. doi: 10.32440/ar.2019.136.03.rev01
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. [consulta, 16/1/2023]. Los nombres de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y del virus que la causa. Disponible en: [https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
3. Ministerio de Sanidad. Información microbiológica acerca de SARS-CoV-2. Actualización, 13 de enero 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/documentos/20220113_MICROBIOLOGIA.pdf
4. World Health Organization [Internet]. [consulta, 14/4/2023]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponible en: <https://covid19.who.int>
5. Ministerio de Sanidad. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). Madrid: 2023. Número de Informes Técnicos: 654. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/documentos/Actualizacion_654_COVID-19.pdf
6. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2020 [consulta, 26/9/2022]. Información básica sobre la COVID-19. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>
7. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19. Rev Med Clin Condes. 2021;32(1):20-9. doi: 10.1016/j.rmclc.2020.11.004
8. Lam-Cabanillas E, León-Risco A, León-Risco K, Llamo-Hoyos G, López-Zavaleta R, Luzuriaga-Tirado E, et al. Bases moleculares de la patogénesis de

- Covid-19 y estudios in silico de posibles tratamientos farmacológicos. *Rev Fac Med Hum*. 2021;21(2):417-32.
9. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [consulta, 14/4/2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol>
 10. Temiz SA, Abdelmaksoud A, Wollina U, Kutlu O, Dursun R, Patil A, et al. Cutaneous and Allergic reactions due to COVID-19 vaccinations: A review. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(1):4-12. doi: 10.1111/jocd.14613
 11. Organización Mundial de la Salud [Internet]. [consulta, 26/1/2023]. ¿Cómo se desarrollan las vacunas? Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed>
 12. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2023 [consulta, 14/4/2023]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/manual-de-vacunas-en-linea-nuevo-capitulo-investigacion>
 13. European Medicines Agency [Internet]. 2020 [citado 26 de septiembre de 2022]. EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu>
 14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: 2020 [consulta, 26/1/2023]. ¿Cómo ha sido posible acelerar tanto la disponibilidad de vacunas? Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/vacunas-contr-la-covid%E2%80%9119/como-ha-sido-posible-acelerar-tanto-la-disponibilidad-de-vacunas/>
 15. Asociación Española de Pediatría [Internet]. Madrid: AEP; 2020. [consulta, 29/9/2022]. Manifiesto a favor de la vacunación frente a SARS-CoV2 y documento de preguntas y respuestas sobre la vacuna. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-asesor-vacunas/noticias/manifiesto-favor-vacunacion-frente-sars-cov2-y-documento-preguntas-y-respuestas>
 16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: 2020 [consulta, 29/9/2022]. La EMA recibe la solicitud de autorización condicional de las vacunas contra la COVID-19 de BioNTech/Pfizer y Moderna. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-ema-recibe-la-solicitud-de-autorizacion-condicional-de-las-vacunas-contr-la-covid-19-de-biontech-pfizer-y-moderna/>
 17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: 2021 [consulta, 12/4/2023]. Información de vacunas autorizadas. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%919119/vacunas-contrala-covid%E2%80%919119/informacion-de-vacunas-autorizadas/>

18. Nguyen B, Lalama MJ, Gamret AC, Elman SA. Cutaneous symptoms of connective tissue diseases after COVID-19 vaccination: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2022;61(7):e238-41. doi: 10.1111/ijd.16293
19. Chu DK, Abrams EM, Golden DBK, Blumenthal KG, Wolfson AR, Stone CA, et al. Risk of Second Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2022;182(4):376-85. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.8515
20. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2022 [consulta, 27/9/2022]. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19): Vacunas. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)
21. Gronbeck C, Grant-Kels JM. Attention all anti-vaccinators: The cutaneous adverse events from the mRNA COVID-19 vaccines are not an excuse to avoid them! *Clin Dermatol.* 2021;39(4):674-87. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.05.027
22. Coto-Segura P, Fernández-Prada M, Mir-Bonafé M, García-García B, González-Iglesias I, Alonso-Penanes P, et al. Vesiculobullous skin reactions induced by COVID-19 mRNA vaccine: report of four cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(1):141-3. doi: 10.1111/ced.14835
23. Ayatollahi A, Hosseini H, Firooz R, Firooz A. COVID-19 vaccines: What dermatologists should know? *Dermatol Ther.* 2021;34(5):e15056. doi: 10.1111/dth.15056
24. Qaderi K, Golezar MH, Mardani A, Mallah MA, Moradi B, Kavoussi H, et al. Cutaneous adverse reactions of COVID-19 vaccines: A systematic review. *Dermatol Ther.* mayo de 2022;35(5):e15391. doi: 10.1111/dth.15391
25. Sun Q, Fathy R, McMahon DE, Freeman EE. COVID-19 Vaccines and the Skin: The Landscape of Cutaneous Vaccine Reactions Worldwide. *Dermatol Clin.* octubre de 2021;39(4):653-73. doi: 10.1016/j.det.2021.05.016
26. Seirafianpour F, Pourriyahi H, Gholizadeh Mesgarha M, Pour Mohammad A, Shaka Z, Goodarzi A. A systematic review on mucocutaneous presentations after COVID-19 vaccination and expert recommendations about vaccination of important immune-mediated dermatologic disorders. *Dermatol Ther.* 2022;35(6):e15461. doi: 10.1111/dth.15461

27. McMahon DE, Kovarik CL, Damsky W, Rosenbach M, Lipoff JB, Tyagi A, et al. Clinical and pathologic correlation of cutaneous COVID-19 vaccine reactions including V-REPP: A registry-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):113-21. doi: 10.1016/j.jaad.2021.09.002
28. Comisión Europea [Internet]. Bruselas: 2020 [consulta, 26/9/2022]. Coronavirus: la Comisión presenta la estrategia de la UE en materia de vacunas. Disponible en: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/ip_20_1103
29. Sil A, Jakhar D, Das A, Jagadeesan S, Aradhya SS. Spectrum of Mucocutaneous Reactions to COVID-19 Vaccination: A Report from a Web-Based Study from India. *Indian J Dermatol*. 2022;67(2):115-20. doi: 10.4103/ijd.ijd_893_21. doi: 10.4103/ijd.ijd_893_21
30. Sadeghi S, Amini Z, Goodarzi A. A comparative review on mucocutaneous reactions caused by Covid-19 infection versus Covid-19 vaccination. *Exp Dermatol*. 2022;31(8):1122-7. doi: 10.1111/exd.14620
31. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa 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;85(1):46-55. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.092
32. Robinson LB, Fu X, Hashimoto D, Wickner P, Shenoy ES, Landman AB, et al. Incidence of Cutaneous Reactions After Messenger RNA COVID-19 Vaccines. *JAMA Dermatol*. 2021;157(8):1000-2. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.2114
33. Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, et al. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(2):172-80. doi: 10.1111/jdv.17744
34. Niebel D, Novak N, Wilhelmi J, Ziob J, Wilsmann-Theis D, Bieber T, et al. Cutaneous Adverse Reactions to COVID-19 Vaccines: Insights from an Immunodermatological Perspective. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(9):944. doi: 10.3390/vaccines9090944
35. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Madrid: INE; 2022 [consulta, 12/4/2023]. Estadística de profesionales sanitarios colegiados. Últimos datos. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/epsc_2021.pdf
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021 [consulta, 12/4/2023]. Informes periódicos de farmacovigilancia de vacunas COVID-19. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%919119/vacunas-contra-la->

covid%E2%80%9119/farmacovigilancia-de-vacunas/informes-periodicos-de-farmacovigilancia-de-vacunas-covid-19/

37. Sadeghi S, Kalantari Y, Shokri S, Fallahpour M, Nafissi N, Goodarzi A, et al. Immunologic response, Efficacy, and Safety of Vaccines against COVID-19 Infection in Healthy and immunosuppressed Children and Adolescents Aged 2 - 21 years old: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Virol.* 2022;153:105196. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105196
38. Nilsson L, Csuth Á, Storsaeter J, Garvey LH, Jenmalm MC. Vaccine allergy: evidence to consider for COVID-19 vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(4):401-9. doi: 10.1097/ACI.0000000000000762
39. MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE.UU); 2020 [consulta, 15/1/2023]. Urticaria. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/hives.html>
40. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10). doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472
41. Risma KA, Edwards KM, Hummell DS, Little FF, Norton AE, Stallings A, et al. Potential mechanisms of anaphylaxis to COVID-19 mRNA vaccines. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(6):2075-2082.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.002
42. Banerji A, Norton AE, Blumenthal KG, Stone CA, Phillips E. Rapid progress in our understanding of COVID-19 vaccine allergy: A cause for optimism, not hesitancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(1):12-6. doi: 10.1016/j.jaci.2022.03.023
43. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2022 [consulta, 25/2/2023]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/anx-ii>
44. Mayo Clinic [Internet]. [consulta 15/1/2023]. Urticaria. y angioedema. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hives-and-angioedema/symptoms-causes/syc-20354908>
45. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2022 [consulta 14/1/2023]. Allergic Reactions after COVID-19 Vaccination. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/allergic-reaction.html>
46. 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. doi: 10.4103/jphpc.jphpc_26_21

47. Dermatoweb.net [Internet]. [consulta, 18/4/2023]. Disponible en: <http://dermatoweb.udl.es/busqueda.php>
48. Padniewski JJ, Jacobson-Dunlop E, Albadri S, Hylwa S. Stevens-Johnson syndrome precipitated by Moderna Inc. COVID-19 vaccine: a case-based review of literature comparing vaccine and drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol.* 2022;61(8):923-9. doi: 10.1111/ijd.16222
49. Farinazzo E, Ponis G, Zelin E, Errichetti E, Stinco G, Pinzani C, et al. Cutaneous adverse reactions after m-RNA COVID-19 vaccine: early reports from Northeast Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):e548-51. doi: 10.1111/jdv.17343
50. Antoñanzas J, Rodríguez-Garijo N, Estenaga Á, Morelló-Vicente A, España A, Aguado L. Generalized morphea following the COVID vaccine: A series of two patients and a bibliographic review. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15709. doi: 10.1111/jdv.17343
51. Park JW, Yu SN, Chang SH, Ahn YH, Jeon MH. Multisystem Inflammatory Syndrome in an Adult after COVID-19 Vaccination: a Case Report and Literature Review. *J Korean Med Sci.* 2021;36(45):e312. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e312
52. Bielsa Marsol I. Perniosis. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2012;13(2):55-61.
53. Cole A, Thomas R, Goldman N, Howell K, Chakravarty K, Denton CP, et al. Diffuse cutaneous systemic sclerosis following SARS-Co V-2 vaccination. *J Autoimmun.* 2022;128:102812. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102812
54. Đorđević Betetto L, Luzar B, Pipan Tkalec Ž, Ponorac S. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis following COVID-19 vaccination with Ad26.COVS.2 vaccine: a case report and literature review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2022;31(2):83-7.
55. Fiorillo G, Pancetti S, Cortese A, Toso F, Manara S, Costanzo A, et al. Leukocytoclastic vasculitis (cutaneous small-vessel vasculitis) after COVID-19 vaccination. *J Autoimmun.* 2022;127:102783. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102783
56. N AM, Saleh AM, Khalid A, Alshaya AK, Alanazi SMM. Systemic lupus erythematosus with acute pancreatitis and vasculitic rash following COVID-19 vaccine: a case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2022;41(5):1577-82. doi: 10.1007/s10067-022-06097-z
57. Burlando M, Russo R, Cozzani E, Parodi A. COVID-19 “second wave” and vaccines: the dermatologists’ perspective. *Int J Dermatol.* 2021;60(7):889-90. doi: 10.1111/ijd.15547

58. Eid E, Abdullah L, Kurban M, Abbas O. Herpes zoster emergence following mRNA COVID-19 vaccine. *J Med Virol.* 2021;93(9):5231-2. doi: 10.1002/jmv.27036
59. Furer V, Zisman D, Kibari A, Rimar D, Paran Y, Elkayam O. Herpes zoster following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(SI):SI90-5. doi: 10.1093/rheumatology/keab345
60. Nanova K, Zlotogorski A, Ramot Y. Recurrent varicella following SARS-CoV-2 vaccination with BNT162b2. *Int J Dermatol.* 2021;60(9):1148-9. doi: 10.1111/ijd.15660
61. Bostan E, Yalici-Armagan B. Herpes zoster following inactivated COVID-19 vaccine: A coexistence or coincidence? *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(6):1566-7. doi: 10.1111/jocd.14035
62. Solimani F, Mansour Y, Didona D, Dilling A, Ghoreschi K, Meier K. Development of severe pemphigus vulgaris following SARS-CoV-2 vaccination with BNT162b2. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(10):e649-51. doi: 10.1111/jdv.17480
63. Kianfar N, Dasdar S, Salehi Farid A, Balighi K, Mahmoudi H, Daneshpazhooh M. Exacerbation of Autoimmune Bullous Diseases After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccination: Is There Any Association? *Front Med (Lausanne).* 2022;9:957169. doi: 10.3389/fmed.2022.957169
64. El-Qushayri AE, Nardone B. Psoriasis exacerbation after COVID-19 vaccines: A brief report of the reported cases. *Dermatol Ther.* 2022;35(12):e15900. doi: 10.1111/dth.15900
65. Gonzalez D, Gupta L, Murthy V, Gonzalez EB, Williamson KA, Makol A, et al. Anti-MDA5 dermatomyositis after COVID-19 vaccination: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2022;42(9):1629-41. doi: 10.1007/s00296-022-05149-6

ANEXO I. FIGURAS: ESQUEMAS E IMÁGENES CLÍNICAS

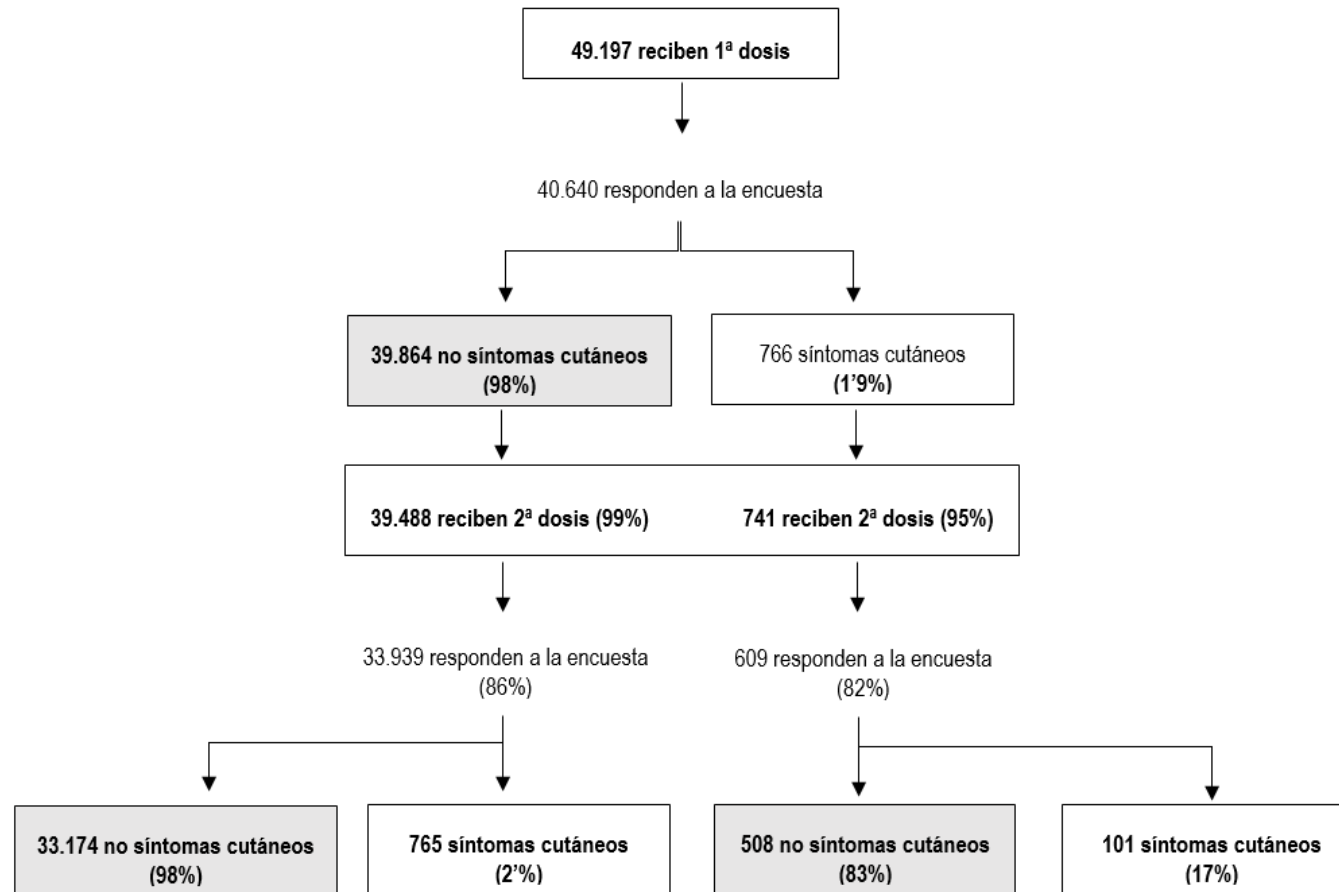


Figura 8. Resultados del estudio de Robinson et al. (32): efectos cutáneos registrados mediante encuestas a personas que recibieron vacunas de tipo ARNm. Tabla de elaboración propia.

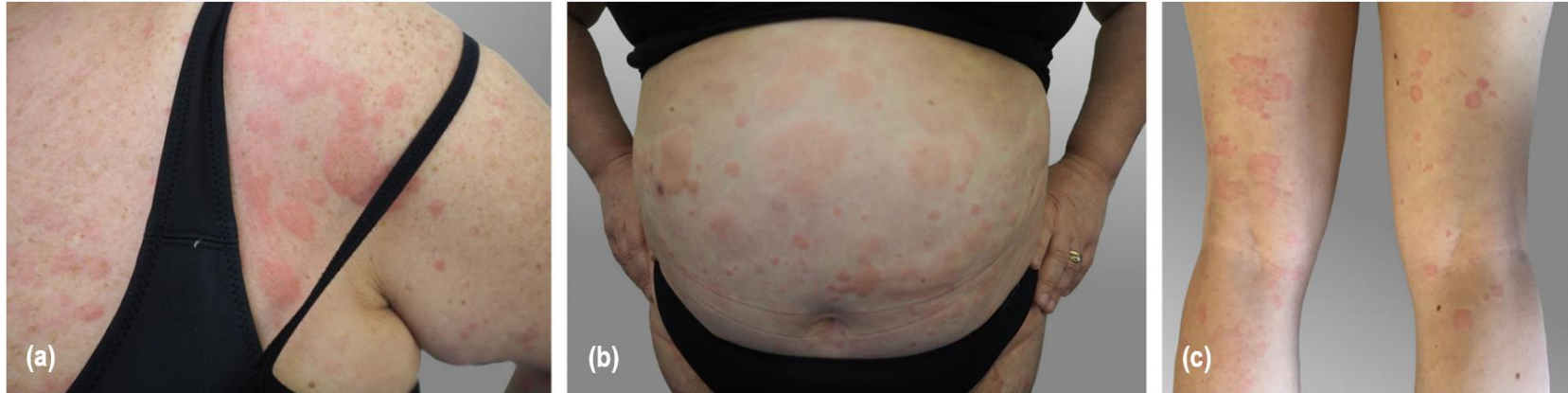


Figura 10. Imágenes clínicas: urticaria difusa tras administración de vacunas ARNm. (a) Habones de urticaria localizados en pecho y extremidad superior izquierda, (b) abdomen y (c) parte posterior de piernas (48).

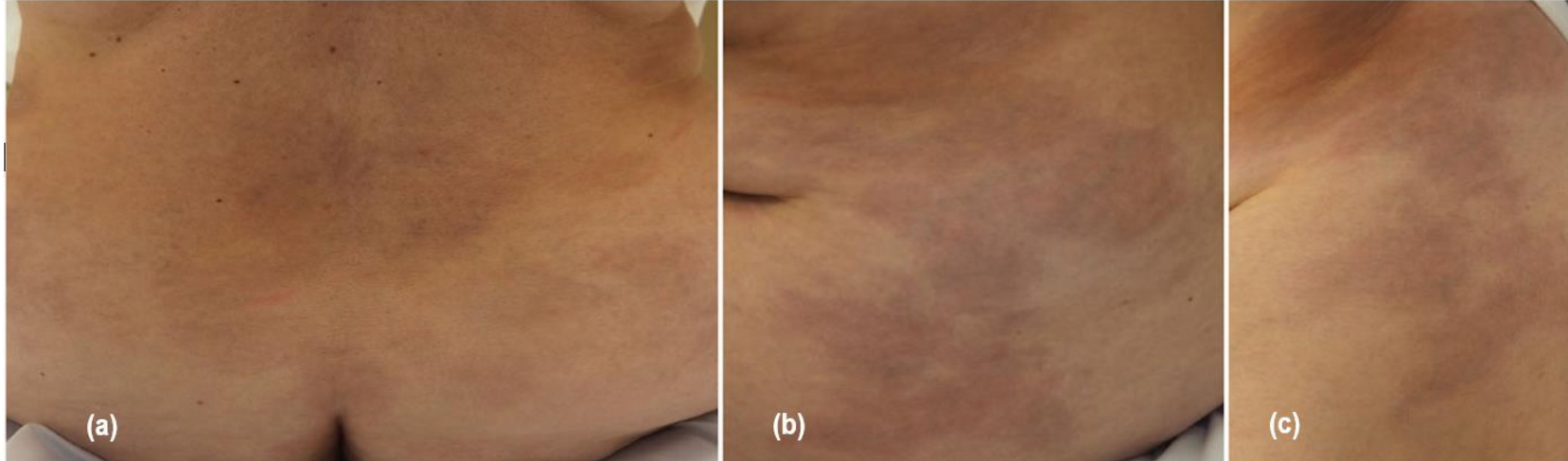


Figura 16. Imágenes clínicas: morfea generalizada. (a, b, c) Placas amarronadas de consistencia indurada localizadas en la espalda y los muslos (49).



Figura 21. Imágenes clínicas.: lesiones vesiculoampollosas tras administrar vacunas de la COVID-19. (a, b) Lesiones localizadas en muñeca izquierda y espalda (22). (c) Lesiones localizadas en antebrazos, muñecas, piernas y (d) en pie derecho (27).

ANEXO II. TABLAS.

Tabla 1. Vacunas contra la COVID-19 autorizadas por la Comisión Europea para su comercialización en Europa a fecha del 01/03/2023 (17).

| Nombre comercial de la vacuna | Nombre de la vacuna en investigación | Nombre de la compañía | Tipo de vacuna | Estado de autorización |
|-------------------------------|---|-----------------------|---------------------------------|--|
| Comirnaty | BNT162b2 | BioNTech y Pfizer | ARNm | Autorización de comercialización estándar emitida: 10/10/2022 |
| Valneva | VLA2001 | Valneva | Vacuna inactivada con adyuvante | Autorización de comercialización emitida: 24/06/2022 |
| Jcovden | Ad26.COVS.2.S / JNJ-78436735 | Janssen | Vector viral no replicante | Autorización de comercialización estándar emitida: 01/10/2023 |
| Nuvaxovid | NVX-CoV2373 | Novavax | Subunidad proteica (Proteína S) | Autorización de comercialización condicional emitida: 20/12/2021 Renovación anual emitida: 10/03/2022 |
| Spikevax | mRNA-1273 | Moderna | ARNm | Autorización de comercialización estándar: 10/03/2022 |
| Vaxzevria | AZD1222/ChAd Ox1 nCoV-19 | AstraZeneca | Vector viral no replicante | Autorización de comercialización estándar: 31/10/2022 |
| VidPrevtyn Beta s | Sanofi-GSK COVID-19 vaccine Otros nombres: VAT00002 / VAT00008 | SANOVI PASTEUR | Subunidad proteica (Proteína S) | Autorización de comercialización: no disponible en ficha técnica |

Tabla 5. Propuestas sobre la vacunación de pacientes que presentan reacciones adversas tras la primera dosis de una vacuna contra la COVID-19 (17).

| EFFECTOS LEVES | |
|---|--|
| Efectos leves independientemente del intervalo temporal desde la primera dosis de la vacuna contra la COVID-19. Algunos ejemplos: dolor de cabeza, fiebre, sensibilidad muscular, síntomas gastrointestinales leves, etc. | Se puede administrar la 2ª dosis de la misma vacuna en cualquier entorno |
| REACCIONES INMEDIATAS (PRIMERAS 4 HORAS) | |
| Individualizar cada caso mediante el registro de: signos vitales, tensión arterial, saturación, auscultación pulmonar, y la comprobación del estado de la piel, los conductos auditivos, los conductos nasales y el estado de la garganta es esencial. También es importante el control de los niveles séricos de triptasa. | |
| Reacciones locales independientemente del tamaño de la lesión | Se puede administrar la 2ª dosis vacunal en cualquier entorno |
| Síntomas clínicos compatibles con reacción anafiláctica + - triptasa sérica elevada | La 2ª dosis de la misma vacuna está contraindicada. Se debería realizar una evaluación alérgica. La 2ª dosis puede ser considerada en función de los resultados de los tests cutáneos y la historia médica. La inoculación deberá realizarse en un entorno con acceso a medidas de resucitación, y se recomienda una observación de al menos 30 minutos. Es necesario evaluar el riesgo y el beneficio en cada paciente. |
| REACCIONES RETARADAS (INICIO TRAS 4 HORAS) | |
| Se recomienda registrar los signos vitales, lesiones cutáneo-mucosas, signos de fallo orgánico, examinación de las articulaciones. Se puede considerar la biopsia cutánea en caso de síntomas cutáneo-mucosos severos. | |
| Reacciones locales retardadas incluso exantemas grandes | La 2ª dosis puede ser administrada en cualquier entorno. Se puede hacer uso de histamina oral o corticoides locales en caso de picor o sensibilidad en la zona. |
| Reacciones sistémicas leves como urticaria, angioedema o exantema maculopapular | Se pueden tratar con antihistamínicos una o dos veces al día. Si los síntomas se resuelven, la 2ª dosis puede ser administrada en cualquier entorno. Se recomienda mantener en observación a estos pacientes al menos durante 30 minutos. Se puede considerar la premedicación con antihistamínicos antes de la 2ª dosis. |
| Reacciones sistémicas retardadas severas como: urticaria extensa, angioedema, exantema maculopapular, síntomas mucosos, artralgia, sospecha de alteraciones hematológicas severas, fallo hepático o renal. | Estos pacientes deben ser derivados al alergólogo o al inmunólogo. |

Tabla 7. Definiciones actuales de anafilaxia en la literatura (40).

| WAO 2011 | EAACI 2013 | AAAAI/ACAAI 2010 | ASCIA 2016 | NIAID 2006 | WHO ICD-11 2019 |
|--|--|--|--|---|---|
| Una reacción grave de hipersensibilidad generalizada o sistémica potencialmente mortal | Una reacción grave de hipersensibilidad generalizada o sistémica potencialmente mortal | Reacción sistémica aguda potencialmente mortal con mecanismos, presentaciones clínicas y gravedad variados, como resultado de la liberación repentina de mediadores de mastocitos y basófilos. | Cualquier enfermedad de inicio agudo con características cutáneas típicas (erupción urticarial o eritema/enrojecimiento, y/o angioedema), MÁS afectación respiratoria y/o cardiovascular y/o síntomas gastrointestinales graves persistentes; O cualquier aparición aguda de hipotensión o broncoespasmo u obstrucción de las vías respiratorias superiores en la que se considere posible la anafilaxia, aunque no se presenten rasgos cutáneos típicos | La anafilaxia es una reacción alérgica grave que afecta a más de un sistema orgánico (por ejemplo, la piel, las vías respiratorias y/o el tracto gastrointestinal). Puede comenzar muy rápidamente y los síntomas pueden ser graves o poner en peligro la vida. | La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad sistémica grave y potencialmente mortal que se caracteriza por un inicio rápido con problemas potencialmente mortales en las vías respiratorias, la respiración o la circulación y que suele ir asociada, aunque no siempre, a cambios en la piel y las mucosas. |
| Reacción alérgica grave de aparición rápida que puede causar la muerte. | Una reacción alérgica aguda, potencialmente mortal, que afecta a varios órganos. | | | | |

AAAAI/ACAAI: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / American College of Allergy, Asthma and Immunology; ASCIA: Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy; EAACI: European Academy of Allergy Asthma and Clinical Immunology; NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; WAO: World Allergy Organization; WHO ICD-11: World Health Organization International Classification of Diseases 11th Edition.

Tabla 8. Recopilación de casos descritos de eritema exudativo multiforme tras inocular vacunas contra la COVID-19. Tabla de elaboración propia.

| Autores | N | Sexo | Edad | De novo / brote | Comorbilidades previas | Dosis | Vacuna | Presentación clínica | Días hasta aparición | Días hasta resolución |
|-------------------------------------|---|------|---------|-----------------|---|---------|-----------|--|------------------------|--|
| Temiz et al. (10) | | | | | | | | | | |
| | 1 | M | 58 a. | Brote | Enfermedades multisistémicas, artritis reumatoide, endometriosis y bocio multinodular | 1ª d. | BNT162b2 | - | 12 horas | - |
| Seirafianpour et al. (26) | | | | | | | | | | |
| | 1 | H | 55 a. | Brote | - | 1ª | BNT162b2 | Múltiples pápulas eritematosas pruríticas, vesículas y ampollas. | - | 10 d. con prednisona sistémica 25 mg/día |
| | 1 | M | 58 a. | Brote | Eritema multiforme quiescente, episodios recurrentes de herpes labial, endometriosis, HTA y bocio tiroideo. | 1ª + 2ª | BNT162b2 | Erupción cutánea dolorosa, placas eritematosas con morfología en diana en palmas y manos, así como en ambas plantas de los pies. | 1ªd.: 12h. + 2ªd.: 1d. | - |
| Sun et al. (25) | | | | | | | | | | |
| | 1 | - | Anciano | - | - | 1ª | BNT 162b2 | Síndrome de Rowell | 1 d. | - |
| McMahon, Kovarik et al. (27) | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|-------|---|---|-------------|------------------|--|---|---|
| 1 | - | 42 a. | - | - | - | MRNA-1273 | Pápulas y placas eritematosas de morfología en diana en manos y brazos | - | - |
| McMahon, Amerson et al. (31) | | | | | | | | | |
| 3 | - | - | - | - | 3/3 1ºd. | 3/3 mRNA-1273 | Eritema Multiforme | - | - |

Tabla 9. Recopilación de casos descritos de pitiriasis rosada tras inocular vacunas contra la COVID-19. Tabla de elaboración propia.

| Autores | N | Sexo | Edad | Comorbilidades previas | Dosis | Vacuna | Presentación clínica | Días hasta aparición | Días hasta resolución |
|----------------------------------|---|------|-------|--|---------------------|-----------|--|----------------------|-------------------------------------|
| Temiz et al. (10) | | | | | | | | | |
| | 1 | M | 45 a. | - | 1ª d. + 2ª d. | CoronaVac | Las lesiones recurrieron en la misma zona 4 días tras la segunda dosis | - | Pocas semanas sin tratamiento |
| Seirafianpour et al. (26) | | | | | | | | | |
| | 1 | H | 26 a. | IgG anti SARS-CoV-2 y serología positiva a HHV-6 | 2ª d. | BNT162b2 | Parche de Heraldo, máculas ovals a lo largo de las líneas de tensión de la piel | 7 días | - |
| | 1 | H | 29 a. | - | 2ª d. | BNT162b2 | Parche de Heraldo, máculas ovals a lo largo de las líneas de tensión de la piel | 1 día | - |
| | 1 | M | 20 a. | Alopecia areata | 1ª d. + 2ª d. | BNT162b2 | 1ºd.: placa grande descamativas eritematosas y pruríticas en la zona de inyección junto con lesiones eritematosas descamativas pequeñas en tronco 2º d.: exacerbación de las lesiones en tronco y extremidades proximales | 2 días | 14 días con corticoides tópicos |
| | 1 | H | 40 a. | - | 2ª dosis | BNT 162b2 | Placa eritematosa en la axila junto con placas pequeñas pruríticas con escama periférica, de distribución simétrica en tronco y extremidades proximales | 21 días | 21 días con Doxiciclina y Bilastina |

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|----------|---|---|--|---|--------|--|--|
| 1 | H | 35 a. | - | 1 ^a d. + 2 ^a d. | BNT 162b2 | Exantema extremadamente prurítico, una sola lesión eritematosa oval en muslo y rash papulo-escamoso en el tronco y extremidades proximales | - | 14 días con antihistamínicos y betametasona tópica | |
| 1 | M | 42 a. | - | 2 ^a d. | BNT 162b2 | Rash de tipo pitiriasis rosada en los muslos y abdomen. | 4 días | - | |
| 1 | H | 64 a. | - | 1 ^a d. | BNT 162b2 | Rash de tipo pitiriasis rosada en cuello, extremidades superiores y tronco | 5 días | - | |
| 1 | H | 40 a. | - | 2 ^a d. | BNT 162b2 | Rash, parche eritematoso con scale en línea de Blaschko en la espalda, pápulas en los brazos, muslos, pecho, abdomen y flancos con distribución en las líneas de Blaschko | 7 días | 21 días | |
| Ayatollahi et al. (23) | | | | | | | | | |
| 1 | - | - | - | 1 ^a d. | mRNA-1273 | - | - | - | |
| McMahon, Kovarik et al. (27) | | | | | | | | | |
| 8 | | 41-82 a. | - | - | 38%: mRNA-1273 50%: BNT 162b2 12%: ChAdOx1-S nCoV-19 | Pápulas y placas edematosas y ovals de tipo pitiriasis rosada, con costra central y algunas con escamas. Sobre todo, en tronco y extremidades | - | - | |
| McMahon, Amerson et al. (31) | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|------------------------------|---|---|---|-------|-----------|--|--------|---|
| 1 | - | - | - | 1ª d. | MRNA-1273 | - | - | - |
| 2 | - | - | - | 1ª d. | BNT 162b2 | - | - | - |
| 1 | - | - | - | 2ª d. | BNT 162b2 | - | - | - |
| Farinazzo et al. (48) | | | | | | | | |
| 1 | M | - | - | 2ª d. | mRNA-1273 | Rash de tipo pitiriasis rosada en los muslos y abdomen | 4 días | - |

Tabla 10. Recopilación de casos descritos de lesiones de tipo eritema pernio o perniosis tras inocular vacunas contra la COVID-19. Tabla de elaboración propia.

| Autores | N | Sexo | Edad | Dosis | Vacuna | Presentación clínica | Días hasta aparición | Días hasta resolución |
|----------------------------------|---|------|-------|-------------------|-----------|---|----------------------|-----------------------|
| Temiz et al. (10) | | | | | | | | |
| | 1 | H | 42 a. | 1ªd. | BNT 162b2 | Parches eritematoso-purpúricos no dolorosos en las falanges distales y lecho ungueal con acrocianosis y lesiones tipo perniosis | 12 | +4 sem. |
| | 1 | H | 64 a. | 2ª d. | BNT 162b2 | Coloración eritematosa oscura – violácea de los pies bilateral indolora | 3 | +4 sem. |
| | 1 | M | 41 a. | 2ªd. | BNT 162b2 | Lesiones de tipo eritema pernio dolorosas en las manos | 1 | +4 sem. |
| | 1 | M | 41 a. | 1ªd. | BNT 162b2 | Pies azules | 4 | 28 |
| Seirafianpour et al. (26) | | | | | | | | |
| | 1 | M | 81 a. | 1ª d. | BNT 162b2 | Lesiones maculares violáceas y eritematosas, ligeramente dolorosas, localizadas en los dedos de las manos y pies | 1 | - |
| | 1 | M | 27 a. | 1ªd. + 2ªd. | BNT 162b2 | 1ª d: rash tipo eritema pernio en el primer y tercer dedo de un pie + rash urticarial 2ª d: rash urticarial | 4 | - |

| | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|----------|-------------------|-----------------------------------|---|---------------------|--|--|
| 1 | M | 48 a. | 1ºd. | mRNA-1273 | Lesiones tipo eritema pernio dolorosas en los dedos | 10 | 7 días en tratamiento con hidrocortisona al 0'5% y Naproxeno 500mg | |
| 1 | H | 70 a. | 1ºd. + 2ºd. | mRNA-1273 | Algunas pápulas rojas-eritematosas, pruríticas dispersas sobre un fondo eritematoso/violáceo en las palmas y laterales de los dedos de la mano derecha. | 1ºd.: 2 2º d.: 3 | - | |
| McMahon, Kovarik et al. (27) | | | | | | | | |
| 3 | - | 22-60 a. | - | 33% mRNA-1273 67% BNT162b2 | Pápulas rosas-violáceas en dedos de las manos y pies | - | - | |
| McMahon, Amerson et al. (31) | | | | | | | | |
| 3 | - | - | 1ºd. | mRNA-1273 | Eritema pernio / sabañones | - | - | |
| 3 | - | - | 1ºd. | BNT 162b2 | Eritema pernio / sabañones | - | - | |
| 2 | - | - | 2ºd. | BNT 162b2 | Eritema pernio / sabañones | - | - | |

Tabla 11. Recopilación de casos descritos de herpes zoster tras inocular vacunas contra la COVID-19. Tabla de elaboración propia.

| Autores | N | Sexo | Edad | Comorbilidades asociadas | Dosis vacunal | Presentación clínica | Vacuna | Días hasta debut | Días hasta resolución | Mecanismos |
|-------------------------------------|---|------|-------|--|---------------|--|-----------|------------------|-----------------------------------|---|
| Burlando et al. (57) | | | | | | | | | | |
| | 1 | H | 42 a. | - | 1ª d. | Pequeñas lesiones papulo-vesiculosas de distribución unilateral en el hemitórax derecho, con sensación de quemazón | BNT162b2 | 2 | 7 en tto. con aciclovir sistémico | Desregulación del sistema inmune inducida por vacunas |
| Eid et al. (58) | | | | | | | | | | |
| | 1 | H | 79 a. | Glomerulonefritis con anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos | - | - | mRNA-1273 | 7 | - | - |
| Furer et al. (59) | | | | | | | | | | |
| | 6 | M | - | - | - | - | BNT162b2 | - | - | - |
| Nanova et al. (60) | | | | | | | | | | |
| | 1 | - | - | - | - | - | BNT 162b2 | - | - | - |
| McMahon, Amerson et al. (31) | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|-------------|---|------------------------|---|--------------------------------------|---|---|---|
| 5 | - | - | - | 1/4 1ª d. 4/5 2ª d. | - | BNT162b2 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | 5/5 1ª d. | - | mRNA1273 | - | - | - |
| 4 | - | 39-78 a. | - | - | Vesículas agrupadas sobre una base eritematosa que no cruza la línea media, afectando al tronco, extremidades y cara. | mRNA1273: 50% BNT162b2: 12% | - | - | - |

Seirafianpour et al. (26)

| | | | | | | | | | |
|---|---|-------|--|-------|--|---------------------|--------|---|---|
| 1 | H | 65 a. | CHD, HTN, DM | 1ª d. | Vesículas dolorosas agrupadas y ulceraciones con sensación de quemazón en el lado derecho del pecho. | ChAdOx1 nCoV- 19 | 6 días | - | - |
| 1 | H | 44 a. | Varicela (infancia), dislipemia y fumador activo | 1ª d. | Dolor y enrojecimiento, vesículas herpetiformes y rash eritematoso en la zona izquierda superior de la espalda y zona lateral e interna del brazo izquierdo (dermatomas C5 y C6) | BNT162b2 | 7 días | - | - |
| 1 | - | - | - | 1ª d. | - | BNT162B2 | - | - | - |

Ayatollahi et al. (23)

| | | | | | | | | | |
|----|--------------|---------|---|---|---|----------------------|-----------|---|---|
| 1 | - | - | - | 1 ^{ad} . | - | BNT162B2 | - | - | - |
| 20 | 10 H 10 M | 55'9 a. | - | 3/20 1 ^{ad} . 3/20 2 ^{ad} . 12/20 1 ^{ad} . 2/20 2 ^{ad} . | Erupción cutánea herpetiforme unilateral de distribución a lo largo de dermatoma y picor en zona de inyección | BNT162b2 mRNA1273 | 4-38 días | - | - |

Tabla 12. Recopilación de casos descritos de lupus eritematoso sistémico tras inocular vacunas contra la COVID-19. Tabla de elaboración propia.

| Autores | N | Sexo | Edad | Dosis vacunal | Tipo de vacuna | Nueva aparición / brote | Presentación clínica | Días hasta aparición | Días hasta resolución | Gravedad y consideraciones especiales |
|----------------------------------|----------|-------------|-------------|----------------------|----------------------------------|--------------------------------|---|-----------------------------|------------------------------|--|
| Seirafianpour et al. (26) | | | | | | | | | | |
| | 1 | M | 78a. | 1ª d. | BNT162b2 | Brote | - | 2 | - | - |
| | 1 | M | 50a. | 1ª d. | ChAdOx1S nCoV-19 | Brote | - | 14 | - | - |
| N et al. (56) | | | | | | | | | | |
| | 1 | M | 24 | 2ª d. | BNT162b2 | Nueva aparición | Poliartralgia, fiebre, úlceras orales y linfadenopatías | 14 | - | - |
| | 1 | M | 22 | 2ª d. | ChAdOx1S nCoV-19 | Nueva aparición | Poliartralgia, fiebre, rash cutáneo, edema en EEII, linfadenopatía y hepatopatía leve | 10 | - | - |
| | 1 | M | 23 | 1ª d. | ChAdOx1S nCoV-19 | Nueva aparición | Síndrome nefrótico y alopecia | 7 | - | - |
| | 1 | M | 22 | 1ª d. | BNT 162b2 | Nueva aparición | Rash cutáneo y pancreatitis aguda | 7 | - | - |
| Cole et al. (53) | | | | | | | | | | |
| | 4 | M | Media : 53 | - | 1/4: mRNA (BNT162b2 / mRNA-1273) | 2/4: Nueva aparición | - | Media: 10'5 | - | Respuesta rápida al tratamiento con Ibuprofeno |

| | | |
|--|------------|---|
| 3/4: vacuna de vector viral (ChAdOx1 nCoV-19 / Covishield) | 2/4: Brote | 800mg, Prednisolona 50mg, HC1 400 mg y MMF 2g. |
| | | 1 caso de hemólisis severa tratado con Rituximab, respuesta lenta |
