

**COVID -19 y PIEL
Manifestaciones cutáneas
asociadas al SARS SARS-CoV-2**

Alba Català Gonzalo

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

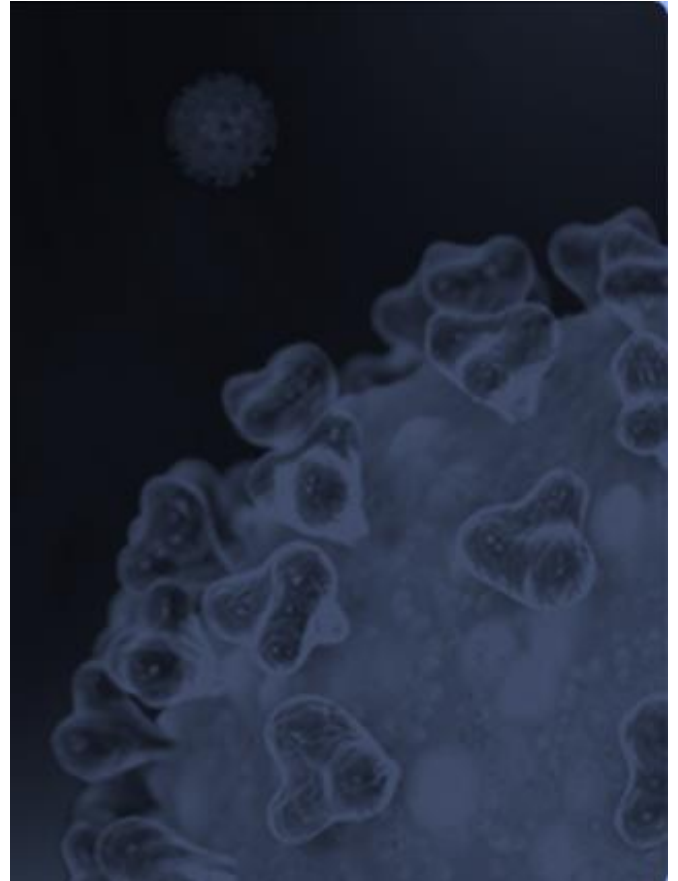
TESIS DOCTORAL

Alba Català Gonzalo

Barcelona, 2023

COVID-19 y PIEL

Manifestaciones cutáneas asociadas al SARS-CoV-2



UAB

**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**Programa de Doctoran en Medicina,
Departament de Medicina**

Programa de Doctoran en Medicina,
Departament de Medicina

COVID-19 Y PIEL

Manifestaciones cutáneas asociadas al SARS-CoV-2

Autora:

Alba Català Gonzalo

Director de la tesis:

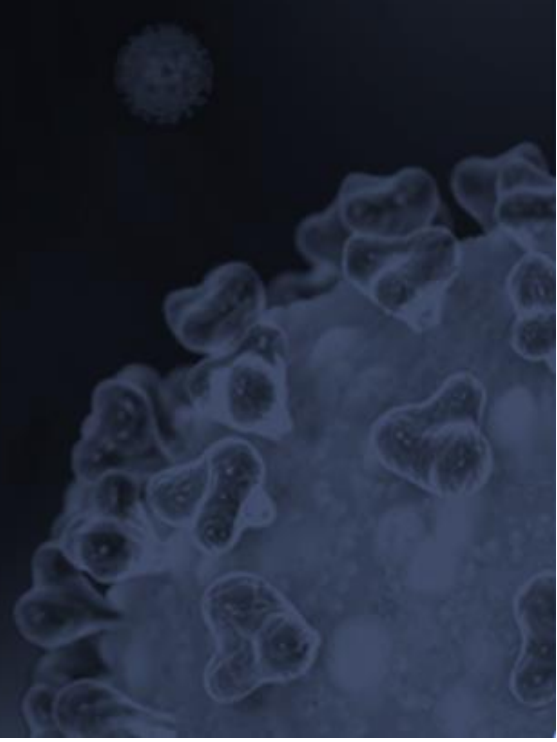
Vicente García-Patos Briones

Tutora de la tesis:

Eulàlia Baselga Torres

TESIS DOCTORAL

Barcelona, 2023



"We cannot say this loudly enough or clearly enough or often enough: All countries can still change the course of this pandemic"

—DR. TEDROS ADHANOM GHEBREYESUS, WORLD HEALTH ORGANIZATION'S DIRECTOR GENERAL

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado de la colaboración entre centenares de dermatólogos, que de forma desinteresada, han ayudado a que la recogida de los datos fuera posible. Mi primer agradecimiento es para ellos.

También expresar mi agradecimiento al Dr. García-Patos Briones y a la Dra. Baselga Torres por su buena predisposición a colaborar como director y tutora de esta tesis, por su experiencia y buen hacer, por su supervisión y su tiempo.

Especial mención a la Dra. Cristina Galván que, en marzo de 2020, el azar hizo que se cruzara en mi camino y juntas emprendimos un viaje. Sin ella nada de esto hubiera sido posible. Le estaré eternamente agradecida por enseñarme tanto, especialmente que sumar años de experiencia profesional lejos de volverte más conformista y apática, te vuelve más solidaria, inquieta y curiosa. En estos tres años hemos vivido momentos inolvidables, no todos buenos, pero sí todos enriquecedores.

Gracias también al Dr. Ignacio García Doval, director de la Unidad de Investigación de la Fundación Piel Sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), por introducirme en el interesante y apasionante mundo de la investigación clínica en Dermatología, por estar pendiente de mis avances y por supervisar mis errores y corregirlos de la forma más constructiva posible.

Un recuerdo a mis amigos de residencia y compañeros del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, del Hospital de Granollers, del Hospital Plató y del Hospital Clínic, por servirme de ejemplo y admiración.

A mis amigos de la universidad, especialmente a Lydia y Noemí, por ser un pilar tan importante en mi vida, antes, ahora y siempre.

A mi familia por servirme de ejemplo de esfuerzo y dedicación, por creer en mí, por hacerme una mujer independiente y capaz.

Y sobre todo a Borja por ser mi verdadero amor, el que me comprende y me apoya siempre en mis decisiones, y a Leia por ser el fruto de ese amor y dar sentido a mi vida.

ABREVIACIONES

AAS	Acido acetilsalicílico
ACE2	Enzima convertidora de angiotensina 2
ACEi	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
AINE	Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
AMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
APC	Células presentadoras de antígeno
AR	Artritis Reumatoide
AT1	Receptor de angiotensina 1
AT2	Receptor de angiotensina 2
AZD1222	Vacuna frente a SARS-CoV-2 de AstraZeneca®
BNT162b2	Vacuna frente a SARS-CoV-2 de Pfizer-BioNTech®
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CMV	Citomegalovirus
DC	Células dendríticas
EBV	Virus de Epstein-Barr
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECDC	Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades
EMA	Del inglés, <i>European Medicines Agency</i>
FDA	Del inglés, <i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FE	Fracción de eyección
HHV-6	Virus Herpes Humano tipo 6
HHV-7	Virus Herpes Humano tipo 7
IFN	Interferón
IFNAR	Receptor de interferón alfa y beta
IG	Inmunoglobulina
IL	Interleuquina
IMC	Índice de Masa Corporal

ISG	Gen estimulado por IFN
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
mRNA-1273	Vacuna frente SARS-CoV-2 de Moderna®
MIP1	Proteína inflamatoria de macrófagos
MIS-A	Del inglés, <i>Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults</i>
MIS-C	Del inglés, <i>Multisystem Inflammatory Syndrome in Children</i>
NK	Células asesinas naturales
NSPS	Proteínas no estructurales
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PRR	Receptores de reconocimiento de patrones
RBD	Del inglés, <i>receptor-binding domain</i>
SARS	Síndrome respiratorio agudo severo
SARS-CoV	Del inglés, <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SARS-CoV-2	Del inglés, <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
TLR	Del inglés, <i>toll like receptor</i>
TMPRSS2	Proteasa transmembrana serina 2
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VHB	Virus Hepatitis B
VHC	Virus Hepatitis C
VHS	Virus del Herpes Simple
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VVZ	Virus de la varicela zóster

ÍNDICE

-	RESUMEN	9
-	ABSTRACT	10
-	1. INTRODUCCIÓN	11
○	1.1 Estructura del SARS-CoV-2	11
○	1.2 Invasión celular del SARS-CoV-2	11
○	1.3 Expresión ACE2 en la piel	12
○	1.4 Replicación viral	12
○	1.5 Consecuencias de la invasión celular por el virus	13
▪	1.5.1 Alteración del sistema renina-angiotensina	13
▪	1.5.2 Respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2	15
•	1.5.2.1 Sistema inmune innato	15
•	1.5.2.2 Sistema inmunológico adaptativo	17
•	1.5.2.3 Inmunopatología del COVID-19	20
○	1.6 Lesiones vasculares inducidas por SARS-CoV-2	21
○	1.7 Pseudoviriones	22
○	1.8 Infección en niños y jóvenes vs. personas ancianas o con comorbilidades	22
○	1.9 Desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2	24
○	1.10 Tipos de vacunas frente a SARS-CoV-2	25
○	1.11 ¿Qué son los adyuvantes?	26
○	1.12 Respuesta inmune inducida por las vacunas	26
○	1.13 Reactogenicidad de las vacunas	26
-	2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	30
-	3. HIPÓTESIS	32
-	4. OBJETIVOS	33
-	5. COMPENDIO DE PUBLICACIONES	34
○	5.1 Artículo 1. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases	34
○	5.2 Artículo 2. Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases	42
-	6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	55
○	6.1.1 Manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por SARS-CoV-2	55
▪	6.1.1 Patrones clínicos	55
▪	6.1.2 Características asociadas a cada patrón clínico	56
▪	6.1.3 Análisis por subgrupos y análisis temporal	58
▪	6.1.4 Subanálisis del patrón maculopapular	60
○	6.2 Manifestaciones cutáneas asociadas a la vacunación frente a SARS-CoV-2	64
▪	6.2.1 Patrones clínicos	64
▪	6.2.2 Características asociadas a la infección previa por SARS-CoV-2	65
-	7. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	67
○	7.1 Manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por SARS-CoV-2	67
○	7.2 Manifestaciones cutáneas asociadas a la vacunación frente a SARS-CoV-2	79
○	7.3 Limitaciones y fortalezas	85
-	8. CONCLUSIONES	87
-	9. LINEAS DE FUTURO	88
-	10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
-	11. ANEXOS	104
○	11.1 ANEXOS ASOCIADOS A LAS PUBLICACIONES INCLUIDAS EN ESTA TESIS	105

▪ 11.1.1 Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases	105
• 11.1.1.1 Material suplementario. Atlas fotográfico	106
• 11.1.1.2 Cuaderno de Recogida de Datos	201
• 11.1.1.3 Métricas del artículo.....	207
▪ 11.1.2 Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases	209
• 11.1.3.1 Material suplementario. Atlas fotográfico	210
• 11.1.3.2 Cuaderno de Recogida de Datos	222
• 11.1.3.3 Métricas del artículo	229
○ 11.2 OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS CON ESTA TESIS	231
▪ 11.2.1 Maculopapular eruptions associated to COVID-19: A subanalysis of the COVID-Piel study	232
▪ 11.2.2 SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology - What do we know so far?	242
▪ 11.2.3 Vacunas frente a SARS-CoV-2 y piel [SARS-CoV-2 Vaccines and the Skin]	258

RESUMEN

En diciembre de 2019, los primeros casos de neumonía con causa desconocida fueron reportados en Wuhan, China. El nuevo patógeno, llamado SARS-CoV-2, fue aislado de muestras del tracto respiratorio inferior de pacientes infectados, y la enfermedad resultante se denominó COVID-19 (del inglés, *Coronavirus Disease 2019*). El SARS-CoV-2 se fue propagado rápidamente, alcanzando el nivel enfermedad pandémica. En la primera ola pandémica, la falta de información en relación a sus manifestaciones sistémicas, fisiopatogenia, forma de transmisión, tratamiento y gravedad, asociado a la falta de pruebas diagnósticas, hacían necesario su estudio en todas las vertientes, también las dermatológicas.

La primera publicación asociada a esta tesis se centró en describir mediante patrones las manifestaciones cutáneas de la enfermedad COVID-19 y relacionarlos con otros hallazgos clínicos.

Usando los recursos de la Fundación Piel Sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología, en colaboración con centenares de dermatólogos y con el uso de las nuevas tecnologías (teledermatología) describimos una muestra de 375 pacientes con manifestaciones cutáneas y un diagnóstico de COVID-19, utilizando un método de consenso para definir patrones morfológicos asociados a la COVID-19: patrón de pseudo-perniosis, patrón vesicular, patrón urticarial, patrón maculopapular y patrón de livedo o necrosis. Describimos cinco patrones clínicos asociados con diferentes características demográficas de los pacientes, tiempo y pronóstico, y proporcionamos ilustraciones de estos patrones para permitir un fácil reconocimiento.

Observamos que el patrón maculopapular era el menos homogéneo. Realizamos un subanálisis de los 176 casos maculopapulares del estudio anterior con el objetivo de describir y clasificar las lesiones maculopapulares asociadas al COVI-19. Utilizando un consenso, definimos siete patrones clínicos: morbiliforme, purpúrico, eritema multiforme, pitiriasis rosada, *eritema elevatum diutinum-like*, perifolicular y otro maculopapular. Aunque el tipo de estudio impidió definir la relación causa-efecto de estas erupciones con la infección por SARS-CoV-2, la conclusión principal del estudio fue que debe incluirse la COVID-19 en el diagnóstico diferencial de estas erupciones cuando el contexto epidemiológico lo apoye. Los hallazgos dermatológicos de la COVID-19 pueden ser un signo de presentación en un individuo mínimamente sintomático o asintomático, o bien sugerir la necesidad de solicitar pruebas complementarias, ya que ciertas manifestaciones cutáneas se han asociado a casos de COVID-19 más severa o complicada.

Por último, en la segunda publicación asociada a la tesis nos centramos en describir y clasificar, en una muestra de 405 pacientes, las manifestaciones cutáneas tras la vacunación frente a SARS-CoV-2 con tres tipos de vacunas (BNT162b2, mRNA-1273 y AZD1222). Describimos distintos patrones morfológicos de reacción (reacciones locales en el lugar de la inyección ('brazo COVID'), urticaria y/o angioedema, morbiliforme, papulovesicular, pitiriasis rosada-like, erupciones purpúricas) y varios tipos de reactivaciones virales, las asociamos con factores demográficos y antecedentes de los pacientes, y proporcionamos ilustraciones para permitir su fácil reconocimiento.

En conjunto, nuestros hallazgos proporcionaron información sobre manifestaciones, en ese momento poco conocidas, de la infección por SARS-CoV-2.

ABSTRACT

In December 2019, the first cases of unknown cause pneumonia were reported in Wuhan, China. The new pathogen, called SARS-CoV-2, was isolated from lower respiratory tract specimens of infected patients. The resulting disease was named COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). SARS-CoV-2 spread rapidly, reaching pandemic disease level. In the first wave of the COVID-19 pandemic, the lack of information about its systemic manifestations, pathophysiology, mode of transmission, treatment and severity, associated with the lack of diagnostic tests, made it necessary to study all the aspects of the disease, including dermatologic manifestations.

The first publication was focused on describing the cutaneous manifestations of COVID-19 disease using patterns and relating them to other clinical findings.

Using the resources of the Fundación Piel Sana of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology, in collaboration with hundreds of dermatologists and with the use of new technologies (teledermatology), we described a sample of 375 patients with skin manifestations and a diagnosis of COVID-19. Using a consensus method we defined morphological patterns associated with COVID-19: pseudo-chilblains pattern, vesicular pattern, urticarial pattern, maculopapular pattern and livedo or necrosis pattern. We described five clinical patterns associated with different patient demographics, time and prognosis. We also provided illustrations of these patterns to allow easy recognition.

We observed that the maculopapular pattern was the least homogeneous. We performed a subanalysis of the 176 maculopapular cases from the previous study aimed to describe and classify the maculopapular lesions associated with COVID-19. Using a consensus, we defined seven clinical patterns: morbilliform, purpuric, erythema multiforme, pityriasis rosea, erythema elevatum diutinum-like, perifollicular, and other maculopapular. Although the type of study impeded defining the cause-effect relationship of these eruptions with SARS-CoV-2 infection, we concluded that COVID-19 should be included in the differential diagnosis of these eruptions when the epidemiologic context supports it. Dermatologic findings of COVID-19 may be a presenting sign in a minimally symptomatic or asymptomatic individual, or suggest the need to request complementary testing, as certain cutaneous manifestations have been associated with more severe or complicated cases of COVID-19.

Finally, the second publication focused on describing and classifying the cutaneous manifestations after vaccination against SARS-CoV-2 with three types of vaccines (BNT162b2, mRNA-1273 and AZD1222). The sample size reached 405 patients. We described different morphological reaction patterns (local injection site reactions ('COVID arm'), urticaria and/or angioedema, morbilliform, papulovesicular, pityriasis rosea-like, purpuric rashes) and various types of viral reactivations. We associated them with demographic factors and patient medical history, and provide illustrations to make its recognition easier.

All together, our findings provided new information over the skin manifestations of SARS-CoV-2 infection.

1. INTRODUCCIÓN

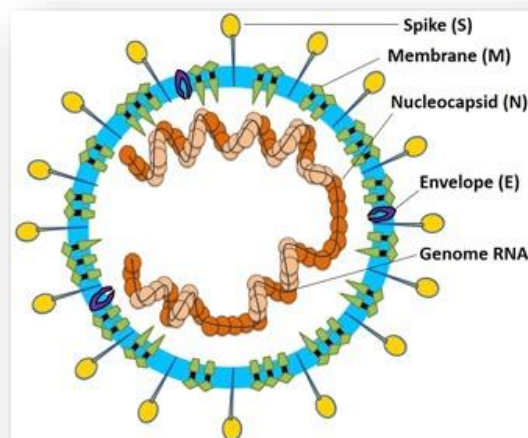
En diciembre de 2019, se informaron los primeros casos de neumonía de causa desconocida en Wuhan, China ²⁰. El nuevo patógeno, denominado SARS-CoV-2 (del inglés, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), fue aislado de muestras del tracto respiratorio inferior de pacientes infectados²¹, y la enfermedad resultante fue llamada COVID-19 (Enfermedad por coronavirus 2019). Posteriormente, el SARS-CoV-2 se propagó rápidamente, alcanzando el nivel de enfermedad pandémica²². La identificación de todas las manifestaciones clínicas, incluidas las manifestaciones cutáneas, de la COVID-19 era fundamental para un diagnóstico precoz y la adopción de medidas preventivas.

Por otro lado, la disponibilidad de una vacuna segura y eficaz para la COVID-19 ha sido una herramienta esencial para contribuir al control de la pandemia, al igual que lo ha sido el uso de las mascarillas, la distancia social, el lavado de manos y el tratamiento adecuado de los pacientes infectados. Cada día se administran miles de vacunas y los síntomas que aparecen poco después de la vacunación suelen ser leves, autolimitados y rara vez tienen consecuencias graves. Pero si la vacuna se percibía como demasiado reactogénica podía llevar a una baja cobertura poblacional. Identificar las manifestaciones cutáneas de estas vacunas podía ayudar en el asesoramiento de la población y mejorar la confianza en las mismas.

1.1 Estructura del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un miembro nuevo del grupo de coronavirus humanos. En particular, es un coronavirus beta genéticamente relacionado con el SARS-CoV (del inglés, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*). Tiene un ARN monocatenario que codifica para una replicasa-transcriptasa, así como para las proteínas estructurales en espícula o *spike* (S), envoltura (E), membrana (M), y nucleocápside (N)²³ (**Figura 1**). En las imágenes de microscopio electrónico, sus picos se asemejan a una corona, lo que le da el nombre de coronavirus²⁴.

Figura 1. Partícula de coronavirus. El virión tiene una nucleocápside compuesta de ARN genómico y proteína de nucleocápside fosforilada (N), que se encuentra dentro de una bicapa de fosfolípidos que contiene las glicoproteínas en espícula (S). Las proteínas de membrana (M) (una glicoproteína transmembrana tipo III) y las proteínas de la envoltura (E) se encuentran entre las proteínas S en la envoltura del virus. Modificado de Ortiz-Prado et al. ²⁴



1.2 Invasión celular del SARS-CoV-2

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) funciona como receptor en las células que median la entrada celular tanto para el SARS-CoV como para el SARS-CoV-2²⁵. La proteína S del SARS-CoV-2, que tiene dos subunidades (S1 y S2), es importante ya que media la unión al receptor (**Figura 2**)²⁶.

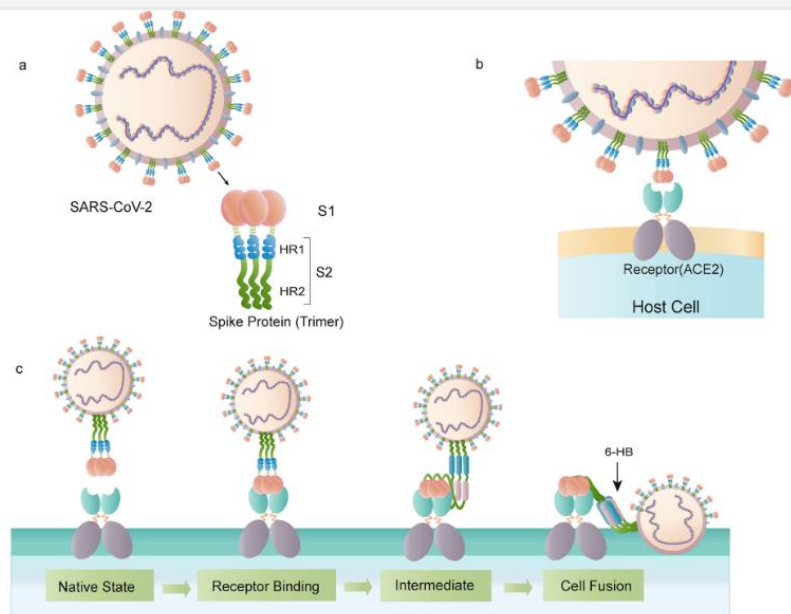


Figura 2. Esquema de la entrada del virus en la célula. a) Estructura esquemática de la proteína S. b) La proteína S se une al receptor ACE2. c) El proceso de unión y fusión virus-célula mediado por la proteína S. Modificado de Huang et al.²⁷

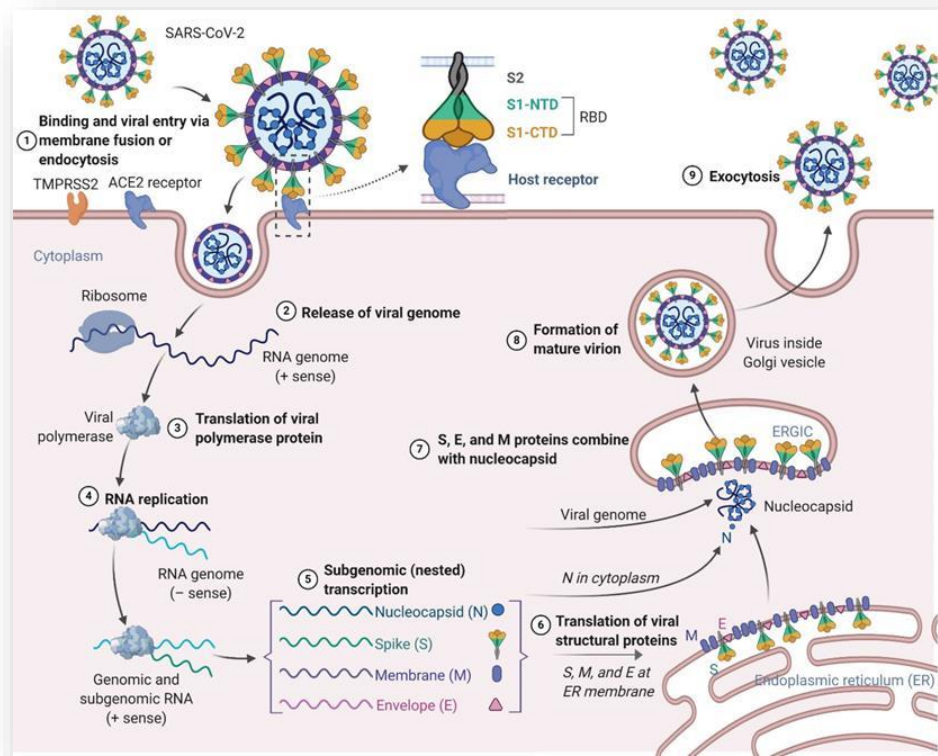
1.3 Expresión ACE2 en la piel

Al principio de la pandemia, los informes de manifestaciones dermatológicas en pacientes con COVID-19 sugirieron un posible tropismo cutáneo del SARS-CoV-2²⁸. La expresión de la proteína ACE2 en la piel ha sido revelada por inmunohistoquímica, mostrando una fuerte tinción de la capa basal de la epidermis y de los folículos pilosos, los vasos sanguíneos dérmicos y las glándulas ecrinas²⁹. Aunque a posteriori se ha visto que, al menos en condiciones homeostáticas, la piel sana no puede infectarse directamente por el SARS-CoV-2 y las manifestaciones mucocutáneas observadas en pacientes con COVID-19 tienen un origen indirecto³⁰, al inicio de la pandemia esto era dudoso y conocer las manifestaciones cutáneas en las personas infectadas era el primer paso para luego entender su fisiopatogenia.

1.4 Replicación viral

La fusión de la membrana viral y celular libera el ARN monocatenario viral en el citosol. La proteína estructural de la nucleocápside (N) y el ARN viral se replican, transcriben y sintetizan en el citoplasma, mientras que otras proteínas estructurales virales, incluida la proteína S, la proteína de membrana (M) y la proteína de la envoltura (E), se transcriben y luego se traducen en el retículo endoplásmico (RE). Las proteínas estructurales resultantes se ensamblan para formar un virión maduro, seguido de la liberación del virión naciente de la célula huésped³¹ (**Figura 3**).

Figura 3. Cómo se replica SARS-CoV-2 en las células infectadas. Modificado de Liu et al³².



1.5 Consecuencias de la invasión celular por el virus

La invasión del virus en la célula tiene dos consecuencias:

- alteración del sistema renina-angiotensina y
- reclutamiento del sistema inmunológico.

1.5.1 Alteración del sistema renina-angiotensina

De forma habitual, en el sistema renina-angiotensina, los niveles elevados de angiotensina II conducen a una disfunción endotelial y dan lugar a un aumento de la liberación de aldosterona, vasoconstricción, coagulación, activación de las células inmunitarias y citocinas inflamatorias^{33,34}. Estos efectos se oponen al de la angiotensina-1-7 que promueve una función endotelial saludable a través de niveles aumentados de óxido nítrico, vasodilatación y un estado antitrombótico y antiinflamatorio (**Figura 4**).

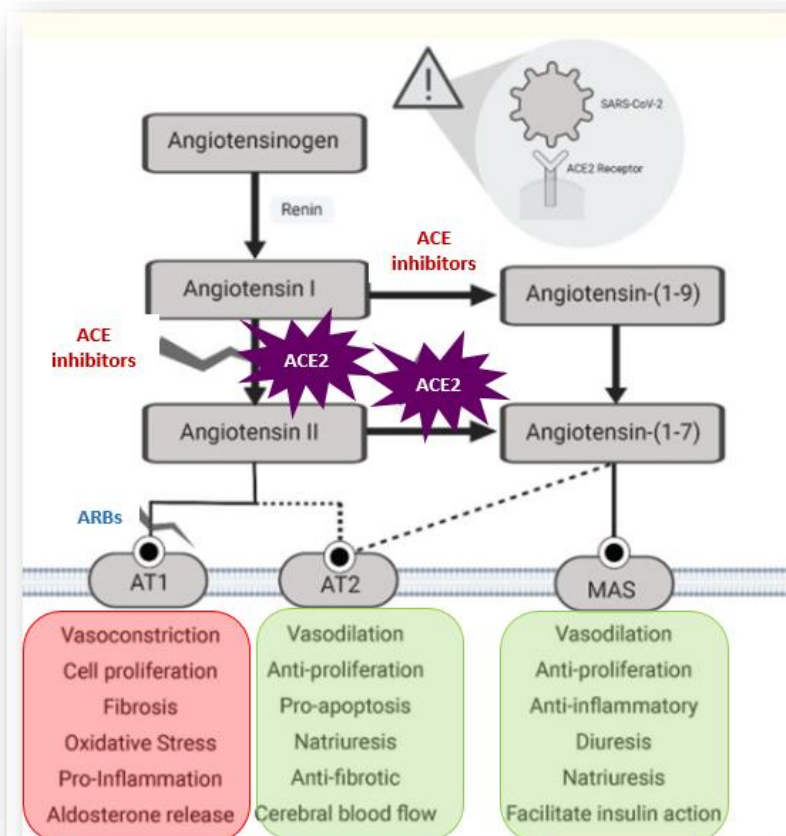
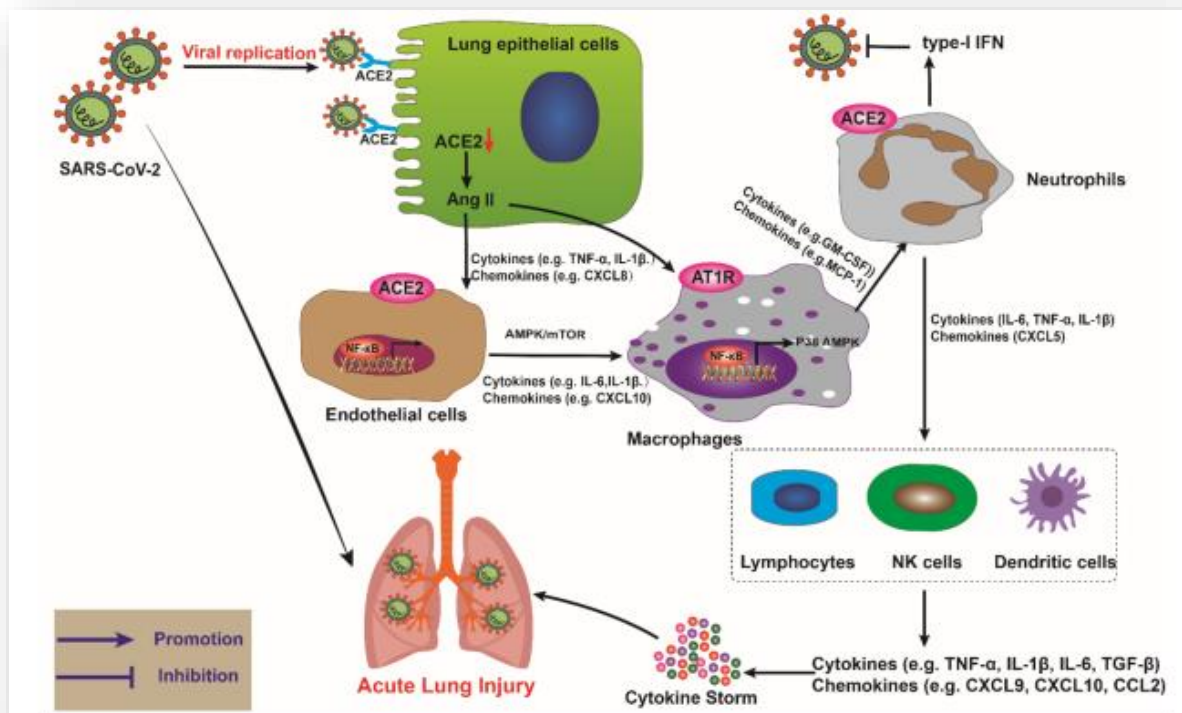


Figura 4. La vía RAS, sus receptores y efectos. RAS: Sistema Renina Angiotensina. ACEi: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. AT1: receptor de angiotensina 1. AT2: receptor de angiotensina 2. Modificado de Wiese et al³⁴.

Aunque la ACE2 permite la entrada celular del SARS-CoV-2, también proporciona una función vasoprotectora al convertir la angiotensina II en angiotensina 1-7. Una vez que el virus entra en la célula, además de producir una progenie infecciosa, varios mecanismos de infección y replicación del SARS-CoV-2 influyen en la expresión de ACE2. Este proceso conduce a la regulación a la baja de ACE2 en las células^{35,36}.

La disminución de la ACE2 y el aumento de la Angiotensina II en pacientes predispuestos (hipertensos, diabéticos, ancianos y aquellos con mayor morbilidad cardíaca) pueden inducir la contracción del músculo liso bronquial, la hiperpermeabilidad vascular pulmonar y la liberación epitelial alveolar de numerosas citocinas inflamatorias y quimiocinas³⁶ (**Figura 5**). Estas citocinas y quimiocinas activan los neutrófilos para producir IFN tipo I, inhiben la infección vírica y los neutrófilos liberan numerosos factores inflamatorios y quimiocinas, promoviendo la maduración de las células asesinas naturales (NK), las células dendríticas (DC) y la activación y migración de linfocitos, activando el sistema inmunológico adaptativo, lo que lleva a una mayor expansión de la respuesta inmunitaria y, en última instancia, desencadena una tormenta de citocinas.

Figura 5. La respuesta inmune celular inducida por la infección por SARS-CoV-2. Modificado de Qu et al³⁶.



1.5.2 Respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2

1.5.2.1 Sistema inmune innato

La respuesta inicial depende de la inmunidad innata. La replicación viral hace que la célula huésped libere patrones moleculares asociados a patógenos (ARN genómico viral o intermediarios de la replicación viral), que conducen a la activación y diferenciación de las células T^{37} (**Figura 6**). Además, estos son reconocidos por las células epiteliales vecinas, las células endoteliales y los macrófagos alveolares, lo que desencadena la generación de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias. Aunque el IFN tipo I se considera la defensa antiviral más importante, también se liberan otras citoquinas, como el $TNF\alpha$ proinflamatorio, IL-1, IL-6, IL-18 y proteína inflamatoria de macrófagos (MIP1). Estas proteínas atraen monocitos, macrófagos y células T al sitio de la infección, lo que promueve un aumento de la inflamación y establece un circuito de retroalimentación proinflamatorio. En este punto, las células NK también pueden inducir la lisis de células infectadas por virus.

Los IFN tipo I son producidos principalmente por células dendríticas plasmocitoides, que proporcionan un vínculo importante entre la inmunidad innata y adaptativa. A través del contacto con las células infectadas por virus, la transferencia de ARN viral a las células dendríticas plasmocitoides conduce a la señalización del *toll like receptor 7* (TLR7) y a la producción de IFN-I por las células dendríticas plasmocitoides, que pueden secretarse localmente en las células infectadas³⁸.

El SARS-CoV-2 está compuesto por 27 proteínas virales, incluidas proteínas no estructurales (nsps), proteínas estructurales y proteínas accesorias. Algunas de estas proteínas no estructurales (nsp13, nsp14, nsp15) y el marco de lectura abierto orf6 funcionan como antagonistas del IFN³⁹.

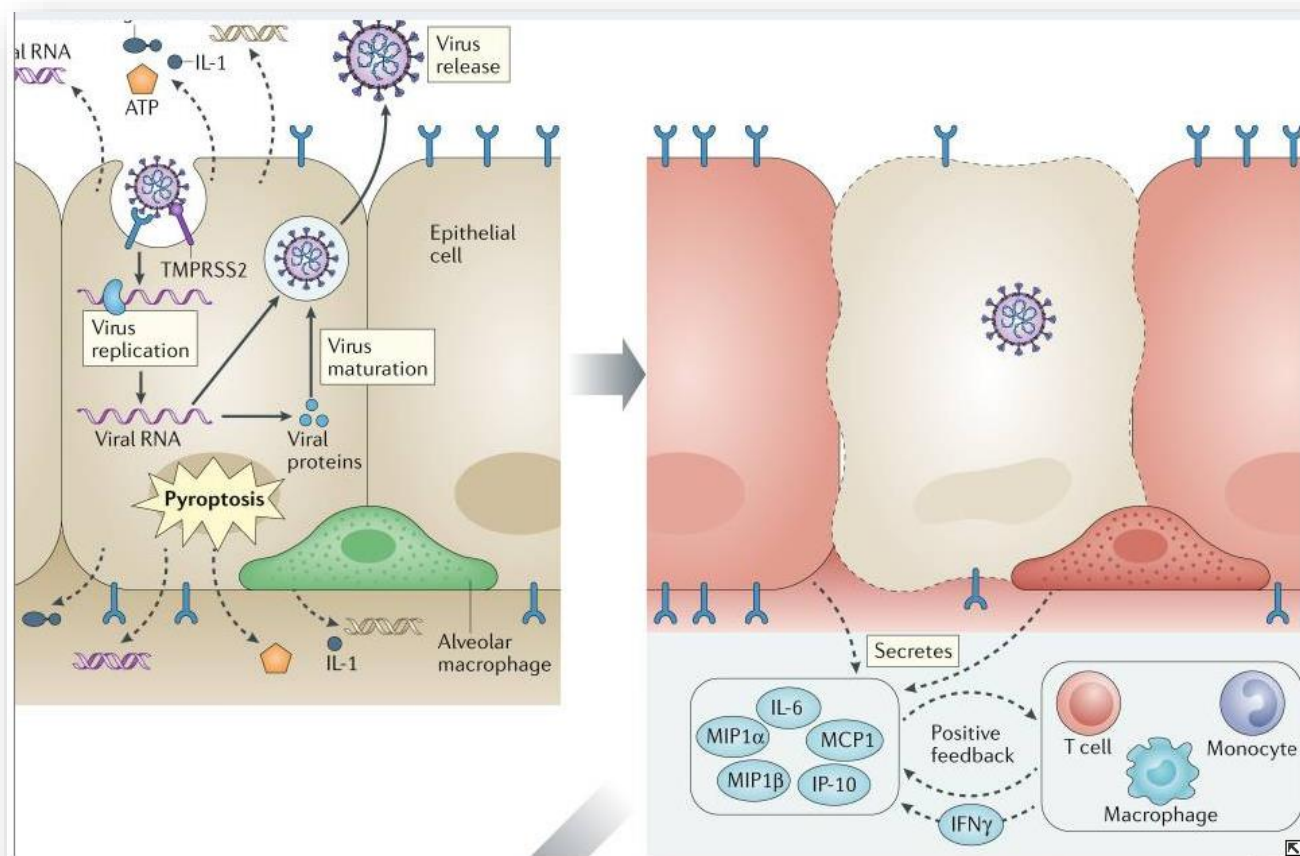


Figura 6. Cronología de eventos asociados a la inmunidad innata durante la infección por SARS-CoV-2. Modificado de Tay et al³⁷.

El momento y el grado de la respuesta de IFN-I, explican en parte la gravedad de la enfermedad de COVID-19⁴⁰ inmunomediada. Como hemos comentado, los IFN de tipo I se producen tras la detección de nucleótidos virales mediada por receptores de tipo *toll*. Los IFN de tipo I son secretados y luego identificados por otras células en el entorno tisular, que responden transcribiendo una gran cantidad de genes antivirales. El sistema actúa poniendo en alerta a las células locales y reforzando el sistema inmunológico innato en su respuesta inicial contra los virus. A menudo, las acciones del sistema inmunológico innato son lo suficientemente eficaces como para disipar la amenaza al huésped.

Sin embargo, cuando los IFN de tipo I se activan de manera inapropiada en respuesta a autoantígenos o a la acumulación de ácidos nucleicos, esta misma vía puede contribuir al desarrollo de procesos autoinmunes, como se ha descrito anteriormente para los sabañones familiares y en otras enfermedades autoinmunes, como el lupus⁴¹.

Por otro lado, se cree que la deficiencia de IFN de tipo I juega un papel clave en la patogénesis del SARS-CoV-2. Una señalización retardada de IFN de tipo I se asocia con una replicación robusta del virus y complicaciones graves, es decir, inflamación y lo que se ha llamado la tormenta de citocinas, en particular a través de la acumulación de monocitos que resulta en inmunopatología pulmonar, fuga vascular y respuesta subóptima de las células T. En comparación con los pacientes con COVID-19 leve a moderado, los pacientes con enfermedad grave a crítica y una carga viral plasmática más alta exhiben una expresión génica estimulada por IFN de tipo I y niveles séricos de IFN de tipo I más bajos⁴². Además, las deficiencias en la vía del IFN tipo I, ya sea a través de mutaciones heredadas, inmunosenescencia o el desarrollo de autoanticuerpos, predisponen a los pacientes a desarrollar COVID-19 grave⁴³⁻⁴⁵ (**Figura 7**).

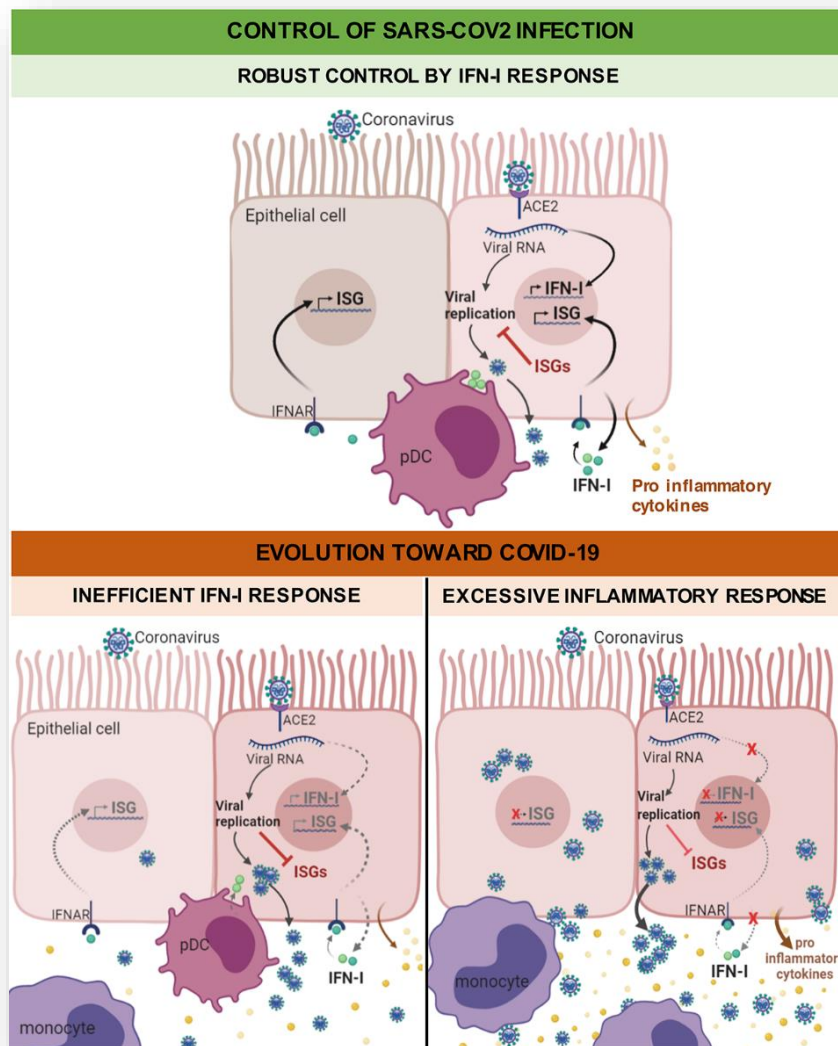


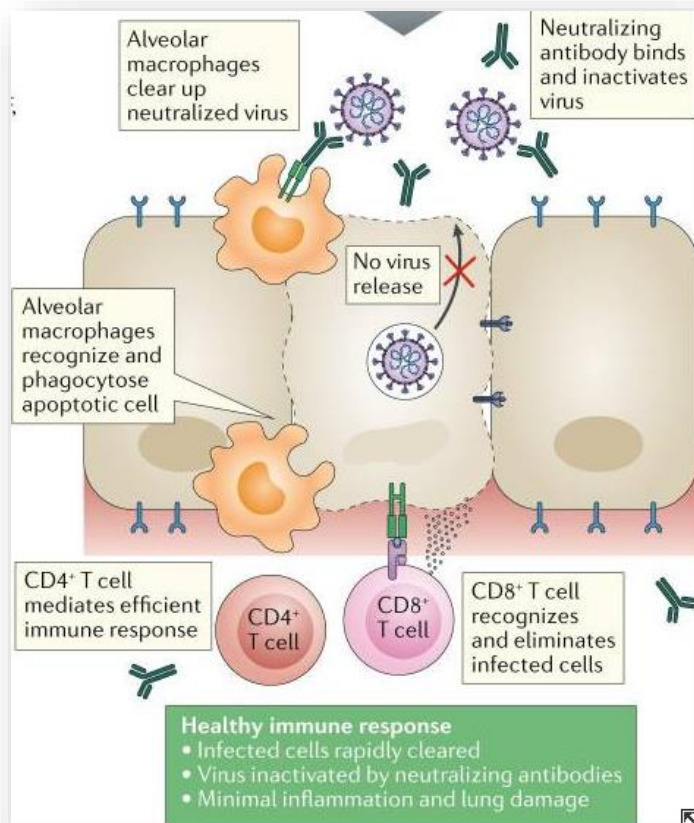
Figura 7. Esquema del fallo de IFN de tipo I para controlar la infección por SARS-CoV-2, lo que lleva a la COVID-19. Si bien el IFN-I puede controlar la infección viral (panel superior), se cree que la deficiencia de IFN-I desempeña un papel clave en la patogénesis del SARS-CoV-2 (panel inferior). ACE2, enzima convertidora de angiotensina I 2; IFNAR, receptor de interferón alfa y beta; IFN-I, interferón tipo I; ISG, gen estimulado por IFN; pDC, célula dendrítica plasmacitoide; SARS-CoV-2, coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo. Modificado de Ribero et al⁴⁶.

1.5.2.2 Sistema inmunológico adaptativo

Una segunda función esencial del sistema inmune innato es instruir al sistema inmune adaptativo sobre la presencia y naturaleza de un desafío patógeno. Las células T juegan un papel crítico en las infecciones virales: las células T CD4 brindan apoyo a las células B para la producción de anticuerpos y orquestan la respuesta de otras células inmunes, mientras que las células T CD8 destruyen las células infectadas para reducir la carga viral.

RESPUESTA INMUNE SALUDABLE: Las respuestas antivirales mediadas por IFN de tipo I y la activación de linfocitos T citotóxicos CD4 + Th1 y CD8 +, junto con los anticuerpos neutralizantes generados por los linfocitos B previenen la propagación del virus y los macrófagos alveolares reconocen al virus neutralizado y apoptótico y destruyen las células por fagocitosis. Juntos, estos procesos conducen a síntomas leves, poca diseminación del virus y daño pulmonar mínimo con recuperación³⁷ (**Figura 8**).

Figura 8. Respuesta inmune “saludable”. Modificado de Tay et al³⁷.



RESPUESTA INMUNOLÓGICA "PATOLÓGICA": Por otro lado, una respuesta alterada puede conducir a una mayor acumulación de células inmunes en los pulmones, provocando una sobreproducción de citocinas proinflamatorias, que eventualmente dañan la estructura pulmonar. La tormenta de citocinas producida circula a otros órganos, provocando múltiples daños, además, algunos anticuerpos no neutralizantes pueden unirse al virus y activar los macrófagos alveolares, induciendo la expresión de factores inflamatorios y activando el complemento, lo que puede provocar un aumento de la inflamación no deseada³⁷ (**Figura 9**).

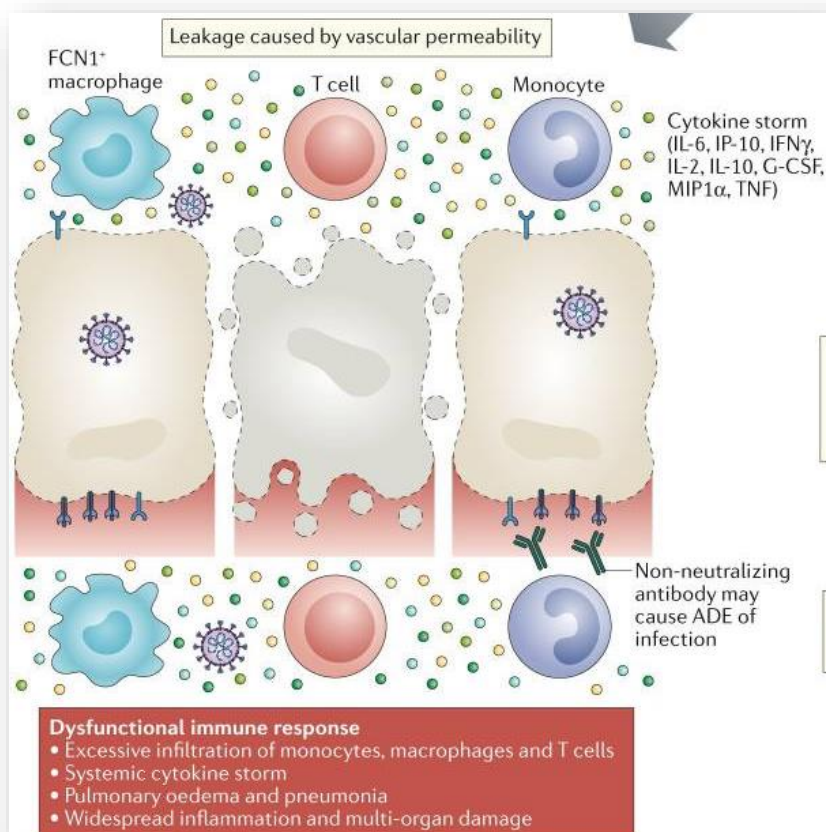


Figura 9. Respuesta inmune “patológica”. Modificado de Tay et al³⁷.

La respuesta inmune humoral también es esencial para la eliminación de virus citopáticos y es una parte importante de la respuesta de memoria que previene la reinfección. El SARS-CoV-2 provoca una respuesta robusta de las células B⁴⁰.

En el curso de la infección por SARS-CoV-2 se producen múltiples clases de anticuerpos, que incluyen inmunoglobulina (Ig) M, IgA e IgG. La IgG se encuentra en el torrente sanguíneo y en los espacios extracelulares de los tejidos, y es el principal isotipo asociado con la protección contra enfermedades. Sin embargo, debido a que el SARS-CoV-2 es un virus respiratorio que se encuentra por primera vez con el sistema inmunológico en las superficies mucosas, la IgA también juega un papel importante⁴⁷. Además, se ha visto que los anticuerpos IgA del tracto respiratorio son mucho más potentes en la neutralización del SARS-CoV-2 en comparación con la IgG y permanecen detectables en la saliva durante varios meses después de la infección^{48,49}. Se observa una gran ola inicial de células B secretoras de anticuerpos IgA en la sangre de los pacientes, con un pico entre 10 y 15 días después del inicio de los síntomas, seguida de una ola de células B secretoras de anticuerpos IgG que se vuelven dominantes el día 22 (**Figura 10**).

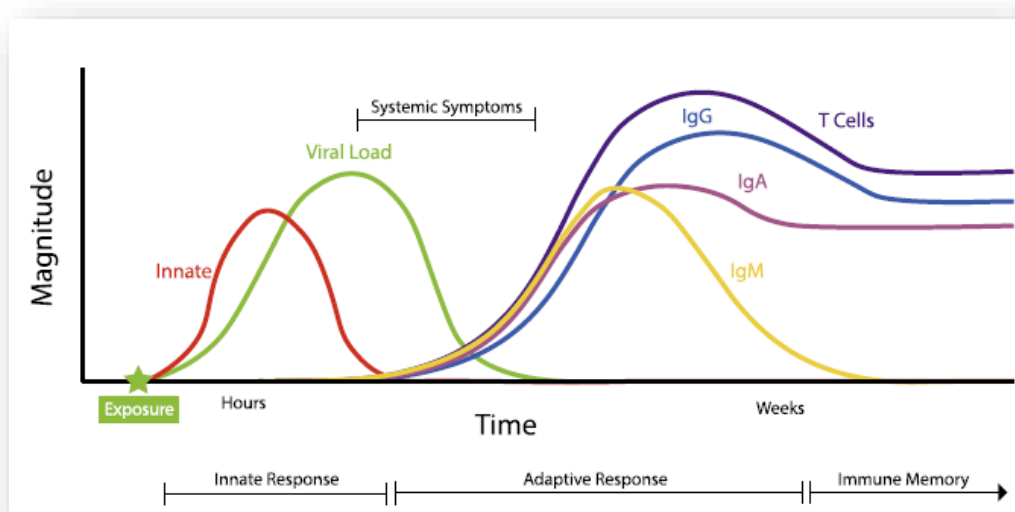


Figura 10. Modelo de la respuesta inmune típica al SARS-CoV-2 en un paciente con enfermedad no grave. La respuesta inmunitaria innata se activa inmediatamente después de la exposición viral y actúa para instruir al sistema inmunitario adaptativo. La respuesta inmunitaria adaptativa, que consiste en la activación de linfocitos y la producción de anticuerpos, tarda varios días o semanas en manifestarse. Aunque un aumento en el nivel de inmunoglobulina (Ig) M específica de patógenos generalmente precede a la aparición de otros isotipos de anticuerpos, los datos disponibles para pacientes con COVID-19 no respaldan una aparición significativamente más temprana de IgM en comparación con IgA e IgG. Modificado de Gallman et al⁴⁰.

Los anticuerpos que se unen a la proteína N interna del SARS-CoV-2 y a la glicoproteína S externa son los que se detectan comúnmente⁴⁰. El dominio de unión al receptor de la proteína S (RBD o *receptor-binding domain*) es altamente inmunogénico, y los anticuerpos que se unen a este dominio pueden ser neutralizantes, bloqueando las interacciones del virus con el receptor de entrada ACE2 del huésped. Estas observaciones concentraron el desarrollo de vacunas en antígenos derivados de la proteína S.

Una mayor neutralización del virus se correlaciona inversamente con la carga viral en los pacientes. Aunque los casos graves de COVID-19 tienden a generar títulos más altos de anticuerpos, algunos pacientes desarrollan respuestas de anticuerpos incluso con enfermedad leve o asintomática⁵⁰, incluidas presentaciones solo cutáneas⁵¹. Sin embargo, se ha demostrado que la producción de anticuerpos a títulos de bajo a moderados después de una infección leve es

suficiente para neutralizar la entrada del virus⁵⁰. Además, que los títulos de anticuerpos más altos también se asocian con casos clínicos más graves, sugiere que una respuesta sólida de anticuerpos por sí sola es insuficiente para prevenir una enfermedad grave.

En resumen, sabemos que el SARS-CoV-2 induce una respuesta inmune innata⁵² en la que participa IFN-I y otras citocinas proinflamatorias, y una respuesta inmune adaptativa donde los linfocitos T CD4+ y CD8+ se dirigen principalmente contra las proteínas S, M y N y parcialmente contra otras proteínas (nsp y ORF) (**Figura 11**).

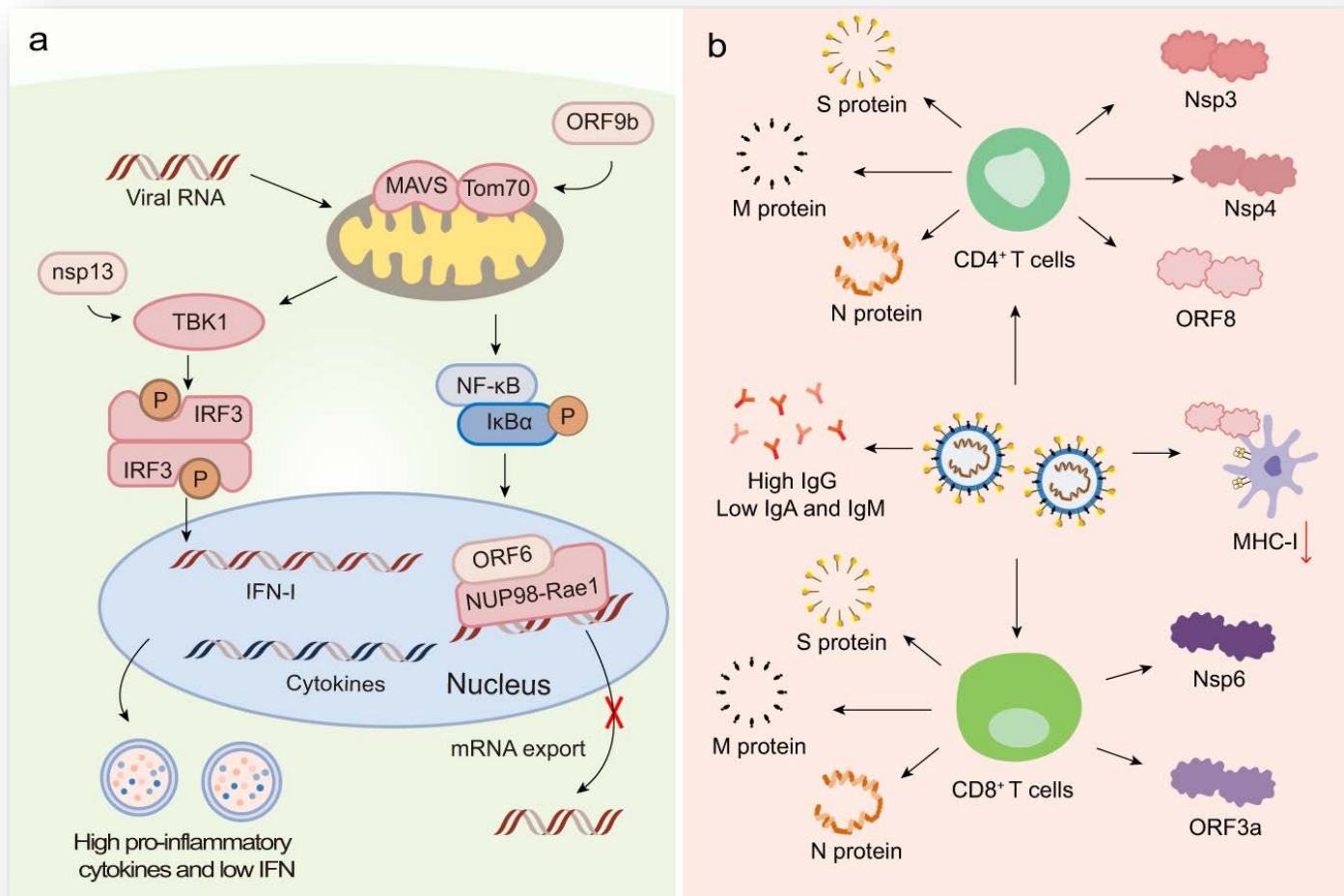


Figura 11. Respuestas inmunitarias inducidas por el SARS-CoV-2. a) La infección por SARS-CoV-2 induce respuestas inmunitarias desequilibradas del huésped, como niveles bajos de IFN-I pero citoquinas proinflamatorias altas. b) Respuesta inmune adaptativa. Las respuestas de las células T CD4+ se dirigen principalmente contra las proteínas S, M y N y parcialmente contra nsp3, nsp4 y ORF8. Las células T CD8+ reconocen las proteínas SARS-CoV-2 M, N, S, nsp6 y ORF3a. ORF8 es capaz de regular a la baja la expresión de MHC-I en diversos tipos de células. El SARS-CoV-2 induce principalmente IgG específica de proteína S y RBD, mientras que las respuestas de IgM e IgA son más bajas. Modificado de Dong et al⁵².

1.5.2.3 Inmunopatología del COVID-19

La exquisita especificidad de los linfocitos T y B es un arma poderosa en el arsenal del sistema inmunológico, pero la desregulación de la respuesta adaptativa puede hacer que estas células efectoras se desvíen. Los patrones inmunes de COVID-19 incluyen linfopenia, activación y disfunción de linfocitos, anomalías de granulocitos y monocitos, aumento de la producción de citocinas y aumento de anticuerpos y autoanticuerpos⁵³ (**Figura 12**).

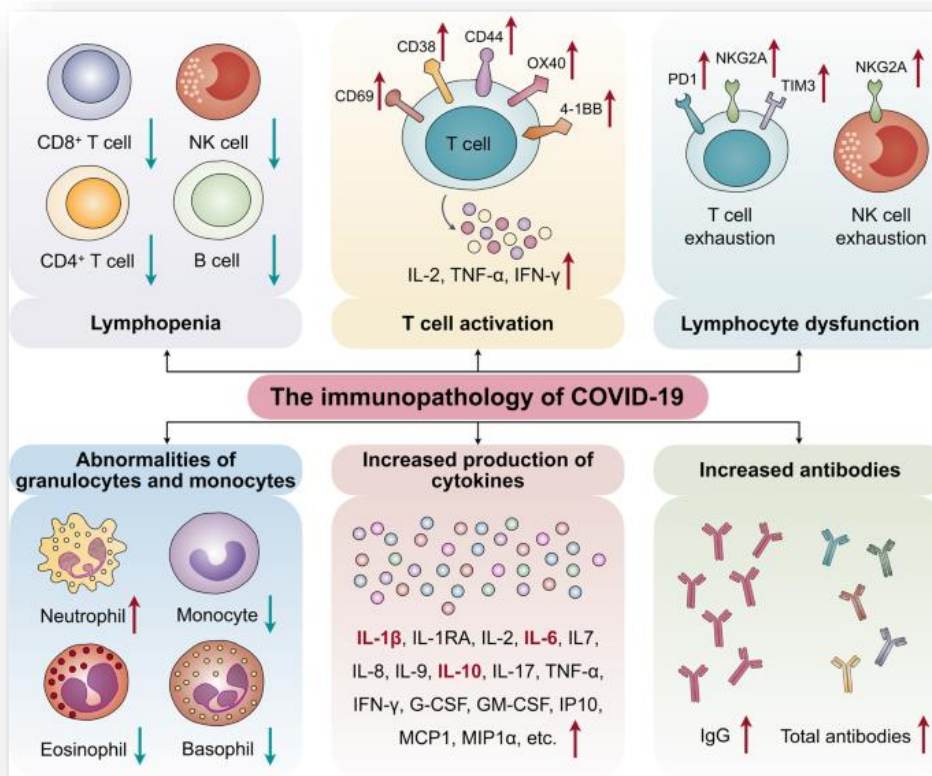


Figura 12. Inmunopatología de la COVID-19. Los patrones inmunológicos de COVID-19 incluyen linfopenia, activación y disfunción de linfocitos, anomalías de granulocitos y monocitos, aumento de la producción de citoquinas y aumento de anticuerpos. La linfopenia es una característica clave de los pacientes con COVID-19, especialmente en los casos graves. Los linfocitos T específicos de virus de los casos graves muestran niveles elevados de IFN- γ , TNF- α e IL-2. Sin embargo, también muestran un fenotipo de agotamiento. Los niveles de neutrófilos son significativamente más altos en pacientes graves, mientras que el porcentaje de eosinófilos, basófilos y monocitos se reduce. El aumento de la producción de citoquinas, especialmente de IL-1 β , IL-6 e IL-10, es otra característica clave de la COVID-19 grave. Los niveles de IgG también aumentan y hay un título más alto de anticuerpos totales. Modificado de Yang et al⁵³.

El COVID-19 grave se asocia con una disminución sostenida de los linfocitos, y los recuentos de neutrófilos y los niveles de IL-6 son más altos que los de los casos leves⁵⁴. La linfopenia es una característica clave de los pacientes con COVID-19, especialmente en casos graves. Los niveles de neutrófilos son significativamente más altos en pacientes graves, mientras que el porcentaje de eosinófilos, basófilos y monocitos se reduce. El aumento de la producción de citocinas, especialmente de IL-1 β , IL-6 e IL-10, es otra característica clave del COVID-19 grave. Los niveles de IgG también aumentan y hay un título más alto de anticuerpos totales.

Está bien establecido que las infecciones virales pueden desencadenar la producción de anticuerpos autorreactivos en individuos susceptibles⁵⁵. Existe una creciente evidencia de que la disregulación de la respuesta inmune humoral es un sello distintivo de la infección por SARS-CoV-2 y puede contribuir a las manifestaciones cutáneas de la enfermedad asociada a COVID-19⁴⁰.

1.6 Lesiones vasculares inducidas por SARS-CoV-2

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 en pacientes gravemente enfermos incluyen el síndrome de dificultad respiratoria del adulto y el fallo multiorgánico⁵⁶. El curso clínico de la enfermedad puede complicarse por eventos

vasculares, como la trombosis de vasos sanguíneos pequeños, medianos y grandes, y tromboembolismo⁵⁷. Aunque el objetivo principal del SARS-CoV-2 es el epitelio respiratorio y alveolar, la frecuente aparición de complicaciones vasculares en COVID-19 ha llevado a la hipótesis de que la disfunción del endotelio juega un papel importante en la progresión de esta enfermedad a una condición debilitante y letal⁵⁸. Se ha formulado la hipótesis de dos posibles mecanismos para explicar cómo el SARS-CoV-2 causa disfunción endotelial y trombosis. En el primer escenario, el SARS-CoV-2 infecta directamente el endotelio, alterando sus propiedades antitrombogénicas y de barrera⁵⁹. El segundo escenario invoca un mecanismo indirecto de lesión endotelial mediado por la respuesta inflamatoria local y sistémica a la infección viral^{60,61}. La mera demostración *in situ* de productos virales mediante métodos de tinción, en ausencia de un efecto citopático viral y de evidencia ultraestructural definitiva de partículas virales en replicación en el endotelio, no se considera certeza suficiente de infección viral productiva en las células teñidas⁶².

La hipótesis de que el virus daña directamente a las células endoteliales ha sido cuestionada por estudios que informan que las células endoteliales no expresan el receptor de la ACE2 o lo expresan en niveles bajos y son resistentes a la infección por SARS-CoV-2⁶³. La evidencia sugiere que la inflamación excesiva altera las propiedades antitrombogénicas del endotelio vascular, y junto con la acción de factores protrombóticos circulantes, conduce a la formación de trombos en capilares, arterias y venas⁶⁴.

1.7 Pseudoviriones

Aparte del pulmón y la nasofaringe, no hay evidencia de replicación viral activa en los lechos microvasculares a pesar de la localización de la proteína de la cápside viral en el endotelio. Los pseudoviriones del SARS-CoV-2 son fragmentos de células muertas, de regurgitación de células infectadas y de destrucción inmunológica que existen durante y después de la infección⁶⁵. Los pseudoviriones pueden acoplarse con ACE2 e internalizarse, prolongando la adhesión endotelial y la patología relacionada con su depósito. Por lo tanto, la endocitosis de los pseudoviriones que se acoplan a los lechos vasculares subcutáneos profundos y a otras localizaciones, potencialmente, contribuyen al estado protrombótico y a la activación del complemento e inducen la expresión de ciertas citocinas sistémicas que caracteriza al COVID-19 grave y crítico³⁰. La activación de la vía del complemento y la expresión de IL-6 en el endotelio contribuyen al estado procoagulante generalizado dada la interferencia entre la vía del complemento y la vía de la coagulación y la capacidad de la IL-6 de promover la agregación plaquetaria y defectos de la coagulación, incluyendo niveles elevados de dímero D, trombosis pulmonar, tromboembolismo venoso y coagulación intravascular diseminada⁶⁵.

En la infección tardía, se desarrollan anticuerpos que causan agregados inmunes de virus muertos. Los síntomas de COVID persistente, sin replicación viral activa, pueden ser causados por fragmentos de agregados de complejos pseudovirión-anticuerpo que pueden desprenderse causando efectos distantes en otros órganos, que se visualizan fácilmente cuando se activa la vía clásica del complemento en la piel⁶⁶.

1.8 Infección en niños y jóvenes vs. personas ancianas o con comorbilidades

Se ha detectado que la COVID-19 es más prevalente en adultos y la proporción de casos confirmados en niños al principio de la pandemia fue muy baja^{67,68}. Algunos investigadores opinan que los niños tienen menos probabilidades de infectarse y otros investigadores dicen que los niños tienen la misma probabilidad de infectarse, pero más probabilidades de ser asintomáticos⁶⁹. Lo cierto es que generalmente los niños tienen un curso más leve y secuelas respiratorias menos graves. Las causas podrían ser:

- Menos factores predisponentes para la enfermedad grave (es decir, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus)
- Endotelio vascular sano
- Fuerte inmunidad innata antiviral (respuesta robusta a IFN tipo I) con bajas tasas de seropositividad. Cuando se comparó la respuesta inmune al SARS-CoV-2 entre pacientes pediátricos y adultos, los pacientes adultos

desarrollaron una respuesta de anticuerpos neutralizantes y de células T más robusta a la proteína S viral, lo que sugiere que una respuesta inmune innata temprana puede ser más importante en los más jóvenes⁷⁰

- Menos receptores ACE en el epitelio nasal y pulmonar (entrada del virus e infección más difícil)
- Están expuestos de forma rutinaria a coronavirus leve, lo que puede conferir inmunidad cruzada
- Su sistema inmunológico es menos propenso a reaccionar de forma exagerada (tormenta de citoquinas) con la excepción del síndrome inflamatorio multisistémico en niños

Los signos cutáneos de COVID-19 pueden ser el principal o único indicio de infección y, de hecho, no son infrecuentes, siendo en los niños la séptima manifestación extrapulmonar más común⁶⁷.

Por otro lado, el aumento de la expresión de genes relacionados con la ACE2 aumenta con la edad, en varones, en pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión y obesidad, diabetes y también en fumadores⁷¹. El TMPRSS2 también parece aumentar su expresión en el epitelio pulmonar con la edad. Los polimorfismos específicos de genes directamente implicados en la infección viral pueden explicar por qué estas personas están predispuestas a una mayor gravedad de COVID-19⁷²⁻⁷⁴ (**Figura 13**).

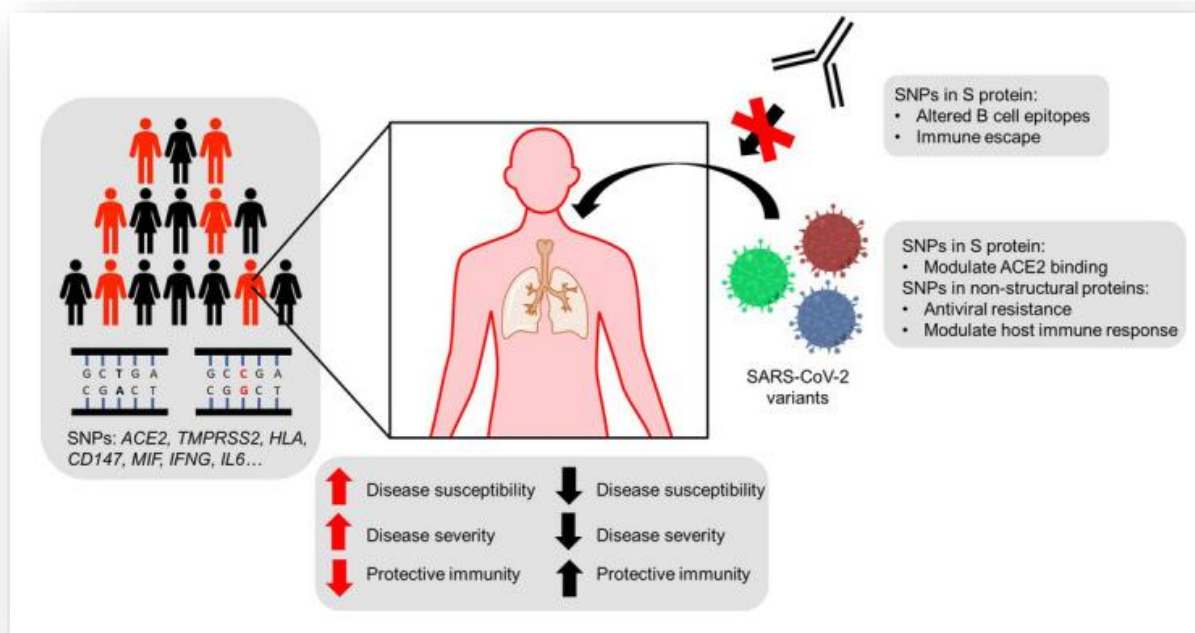


Figura 13. Impacto de la genética del huésped y la variación viral en la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de COVID-19. Las variantes genéticas pueden modular la susceptibilidad a la enfermedad, aumentar o disminuir la gravedad de la enfermedad, alterar la variedad de síntomas desarrollados y afectar la magnitud o la calidad de las respuestas inmunitarias contra el SARS-CoV-2. Además de la variación genética del huésped, las variantes genéticas del SARS-CoV-2 pueden presentar diferencias en la actividad biológica. Las mutaciones de un solo aminoácido en la glicoproteína S pueden modular la unión de ACE2 o alterar los epítopos de las células B para promover el escape inmunitario o hacer que los anticuerpos monoclonales sean ineficaces, mientras que las mutaciones en las proteínas no estructurales pueden promover el desarrollo de resistencia a los antivirales, alterar los epítopos de las células T, interrumpir la inmunidad mediada por células y modular las interacciones celulares del huésped con partículas virales. Modificado de Ovsyannikova et al⁷¹.

Los individuos jóvenes y el sexo femenino se asocian con un aumento de la activación de las células dendríticas plasmocitoides y la producción de IFN- α inducida por TLR7. En individuos de edad avanzada, la población de células dendríticas plasmocitoides se reduce y tiene menos capacidad de secreción de IFN- α ⁷⁵. Los defectos genéticos en varios genes de la vía inmunitaria del IFN-I, incluido el receptor de IFN y los autoanticuerpos contra el IFN-I, se encuentran con mayor frecuencia en hombres y personas mayores. La disminución de la respuesta al IFN-I en la fase

más temprana de la infección probablemente contribuya a un curso clínico más agresivo. En comparación con los pacientes con COVID-19 leve a moderado, los pacientes con enfermedad grave a crítica y una carga viral plasmática más alta exhiben una expresión génica estimulada por IFN-I y niveles séricos de IFN- α más bajos. Además, en pacientes de edad avanzada, puede predominar la vía de la IL-6; y los niveles más altos de IL-6 están asociados con un COVID-19 más grave⁷⁵.

En personas mayores, la presencia de linfocitos agotados con baja capacidad funcional (deterioro funcional de la respuesta de los linfocitos T CD4 +, mala respuesta humoral) compromete la respuesta celular antiviral eficaz y favorecen el estado proinflamatorio. Finalmente, una característica muy llamativa del proceso de inmunosenescencia es un estado proinflamatorio de bajo grado. Este estado inflamatorio de bajo grado está asociado con la capacidad disminuida para realizar respuestas inmunes eficientes durante el proceso de envejecimiento⁷⁶ (**Figura 14**).

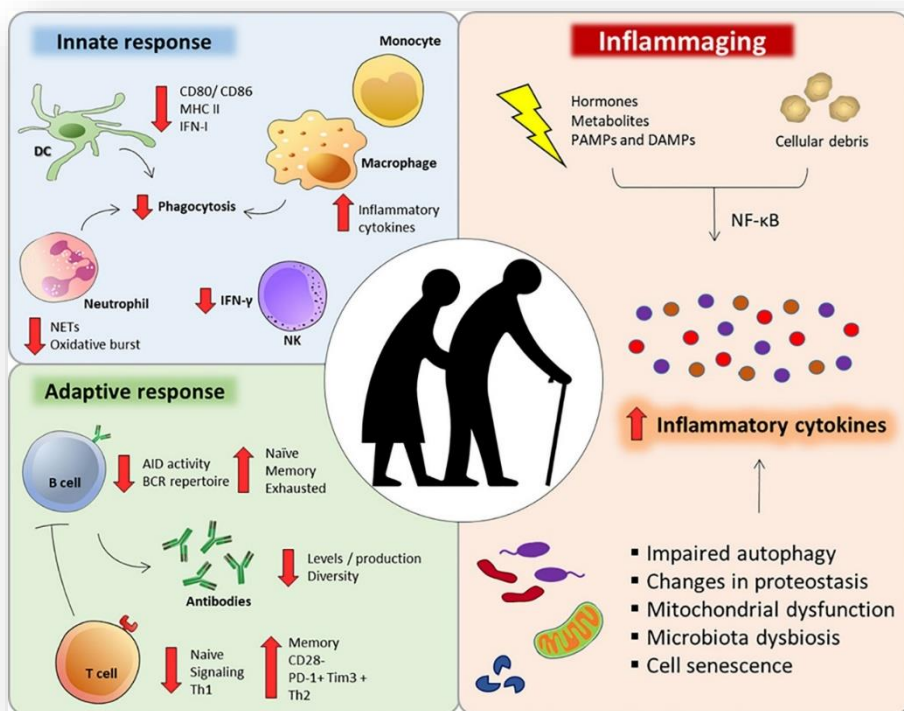


Figura 14. Principales alteraciones inmunológicas observadas durante la inmunosenescencia. El envejecimiento interfiere en una serie de aspectos de las células inmunitarias innatas y adaptativas que pueden afectar o comprometer su función y respuesta. Además, varios factores pueden desregular la homeostasis intracelular durante el envejecimiento, intensificando la secreción de citocinas y quimiocinas inflamatorias (inflamación). Modificado de Pietrobon et al⁷⁶.

1.9 Desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2

El desarrollo de vacunas tradicionales puede llevar más de 15 años, comenzando con una fase de descubrimiento prolongada en la que se diseñan las vacunas y se llevan a cabo experimentos preclínicos⁴⁷. Esto suele ir seguido de una fase en la que se realizan experimentos de toxicología y se desarrollan procesos de producción. Durante este proceso, se presenta una solicitud de nuevo fármaco en investigación y el candidato a vacuna ingresa a los ensayos de fase I, II y III. Si cuando se completan los ensayos de fase III, se han cumplido los objetivos predeterminados, se presenta una solicitud de licencia de productos biológicos, las agencias reguladoras revisan los datos y finalmente se licencia la vacuna. Después de ese punto, comienza la producción a gran escala.

Por el contrario, el desarrollo de vacunas para el SARS-CoV-2 siguió una línea de tiempo acelerada. Debido a los conocimientos adquiridos en el desarrollo inicial de las vacunas para el SARS y el MERS, se omitió la fase de descubrimiento (ya que la secuencia genómica de SARS-CoV-2 comparte un 79.6% de identidad con la secuencia de SARS-CoV⁷⁷) y se iniciaron los ensayos de fase I / II. Los ensayos de fase III se iniciaron después del análisis intermedio de los resultados de la fase I / II, con varias etapas de ensayos clínicos en paralelo. Mientras tanto, los productores de vacunas comenzaron la producción a gran escala de varias vacunas candidatas, aún a riesgo de que no funcionaran. Todo esto hizo que se pudieran aprobar en un tiempo récord⁴⁷.

1.10 Tipos de vacunas frente a SARS-CoV-2

Las vacunas entrenan el sistema inmunológico usando una forma inofensiva del SARS-CoV-2 y estimulan una respuesta inmunitaria sin causar la COVID-19. Cada tipo de vacuna funciona de manera diferente para introducir antígenos, que son características únicas del virus SARS-CoV-2. El antígeno desencadena una respuesta inmune específica y esta respuesta desarrolla la memoria inmune para que su cuerpo puede combatir el SARS-CoV-2 en el futuro.

Los grandes grupos de vacunas incluyen: vacunas de virus inactivados, vacunas vivas atenuadas, vacunas de proteínas recombinantes basadas en la proteína S, el RBD o en partículas similares al virus, vacunas de vectores incompetentes para la replicación, vacunas de vectores competentes para la replicación, vacunas de vectores de virus inactivados que muestran la proteína S en su superficie, vacunas de ADN y vacunas de ARN.

Pero los que debemos conocer más son estos 4 tipos:

- 1) las vacunas de virus inactivados (Sinovac® y CoronaVac®),
- 2) las vacunas de vectores víricos (Adenovirus humano o de chimpancé modificados): Astra Zeneca-Oxford®, Cansino®, Sputnik V®),
- 3) las vacunas de proteínas recombinantes (Novavax®) y
- 4) las vacunas de ARN mensajero (ARNm) (Vacuna de Pfizer BioNTech® y Moderna®).

Vacunas inactivadas. Se producen cultivando SARS-CoV-2 en cultivo celular seguido de la inactivación del virus por métodos químicos o físicos (formaldehído, calor o luz ultravioleta). Debido a que el virus completo se presenta al sistema inmunológico, es probable que las respuestas inmunitarias se dirijan no solo a la proteína S del SARS-CoV-2, sino también a la matriz, la envoltura y la nucleoproteína. Estas vacunas presentan, como principal ventaja, frente a las vacunas vivas atenuadas que: no pueden causar enfermedad, son menos reactógenas y más seguras. Como inconveniente, su capacidad de generar respuesta inmune es menor. Estas vacunas se administran normalmente por vía intramuscular y pueden contener hidróxido de aluminio u otros adyuvantes. Ejemplos de estas vacunas inactivadas son CoronaVac®, desarrollada por Sinovac® Biotech en China, así como Bharat Biotech en India.

Vacunas de vectores virales. La vacuna de la Universidad de Oxford / AstraZeneca utiliza esta tecnología. Tales vacunas se basan típicamente en otro virus (por ejemplo la de Oxford se basa en un adenovirus de chimpancé) que ha sido diseñado para expresar la proteína S y ha sido inhabilitado para la replicación *in vivo*. La mayoría de estos vectores se administran por vía intramuscular. Una desventaja es que algunos de estos vectores se ven afectados y parcialmente neutralizados por la inmunidad frente a vectores preexistentes. Esto se evita mediante el uso de tipos de vectores que son raros en humanos o que se derivan de virus animales, o mediante el uso de virus que no inducen mucha inmunidad por sí mismos (por ejemplo, virus adenoasociados).

Vacunas de proteínas recombinantes. A finales del siglo pasado, se exploraron nuevas formas de diseñar vacunas. En lugar de emplear microorganismos enteros, atenuados o inactivados, se sugirió la posibilidad de usar antígenos específicos del microorganismo (en este caso se basarían en el *receptor-binding domain*). Las vacunas de subunidades virales permiten que la fabricación de vacunas sea más sencilla, pero la respuesta inmune es menor que con las vacunas de virus enteros, precisando la utilización de adyuvantes.

Por último, existen dos tipos de **vacunas de ARN**, las convencionales y las autorreplicables. En las convencionales, la vacuna contiene ARN mensajero (ARNm) que se traduce en proteínas que codifican el antígeno, empleando los ribosomas celulares. En las autorreplicables, la vacuna contiene un complejo de ARN-polimerasa dependiente de ARN que amplifica el ARNm, creando más copias del mismo para posteriormente traducirlo, con lo que se produce mayor cantidad del antígeno. Las vacunas de ARNm presentan la ventaja de que pueden estimular al sistema inmune innato sin necesidad de emplear adyuvantes. El ARNm de la vacuna de Moderna® produce una forma estructural de la proteína S que es justo anterior a la fusión del virus a la membrana y contiene intactas ambas subunidades S2 y S1. Por el contrario, la de Pfizer® produce solo la subunidad S1 que se une al receptor. Por tanto, el tipo de respuesta

inmunológica que ambas orígenes puede ser ligeramente diferente, tanto en los anticuerpos que generen como en las respuestas celulares.

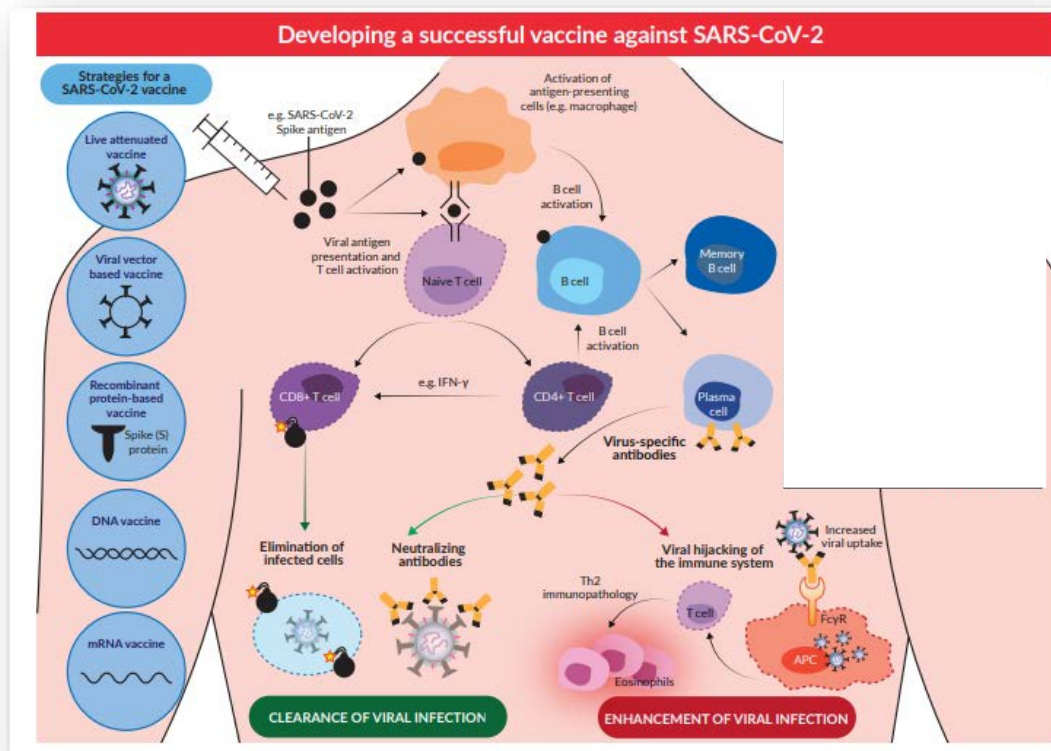
1.11 ¿Qué son los adyuvantes?

Los adyuvantes son inmunoestimulantes que mejoran la respuesta inmune al antígeno y, por lo general, aumentan la reactogenicidad en comparación con las vacunas sin adyuvante⁷⁸. La adición de estos inmunoestimulantes puede activar receptores celulares específicos e inducir una respuesta inmune innata en el lugar de la inyección y en los ganglios linfáticos regionales.

1.12 Respuesta inmune inducida por las vacunas

Las células presentadoras de antígeno (APC) procesan el antígeno de la vacuna y lo presentan a las células T CD4 + y CD8+. Las células T CD8 + pueden ser estimuladas a su vez por citocinas Th1 y, adquieren la capacidad de atacar a las células infectadas⁵² (**Figura 15**). Por otro lado, las citocinas Th2 ayudan en la diferenciación de las células B que pueden producir anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, respuestas inmunes desequilibradas tienen el potencial de causar inmunopatología.

Figura 15. Respuesta inmune inducida por las vacunas. Modificado de Dong et al⁵².



1.13 Reactogenicidad de las vacunas

El criterio más importante de las vacunas es la seguridad. Una vez las agencias reguladoras autorizaron su uso (la FDA en EEUU y la EMA en EU) la seguridad de la vacuna se supervisa mediante actividades de farmacovigilancia realizadas por el fabricante, las mismas autoridades reguladoras e investigadores independientes.

Las vacunas, independientemente de su composición, inducen algún nivel de inflamación durante las primeras horas después de su administración⁷⁹. Y se han relacionado los niveles de algunos biomarcadores (IL-6, Proteína C Reactiva)

con la aparición de más o menos síntomas sistémicos. Sin embargo, a pesar de la asociación entre la reactogenicidad y las primeras respuestas inmunes, no se ha demostrado una asociación predictiva entre la reactogenicidad y la respuesta serológica de los pacientes. Por lo que si alguien no presenta estos síntomas, también puede estar tranquilo de quedar correctamente inmunizado.

Tras la vacunación, la inflamación se desencadena por la activación en el sistema inmune innato de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), incluidos los *Toll-like receptors* (TLR) que reconocen y se unen a antígenos y potenciadores inmunitarios presentes en la formulación de la vacuna⁸⁰ (**Figura 16**).

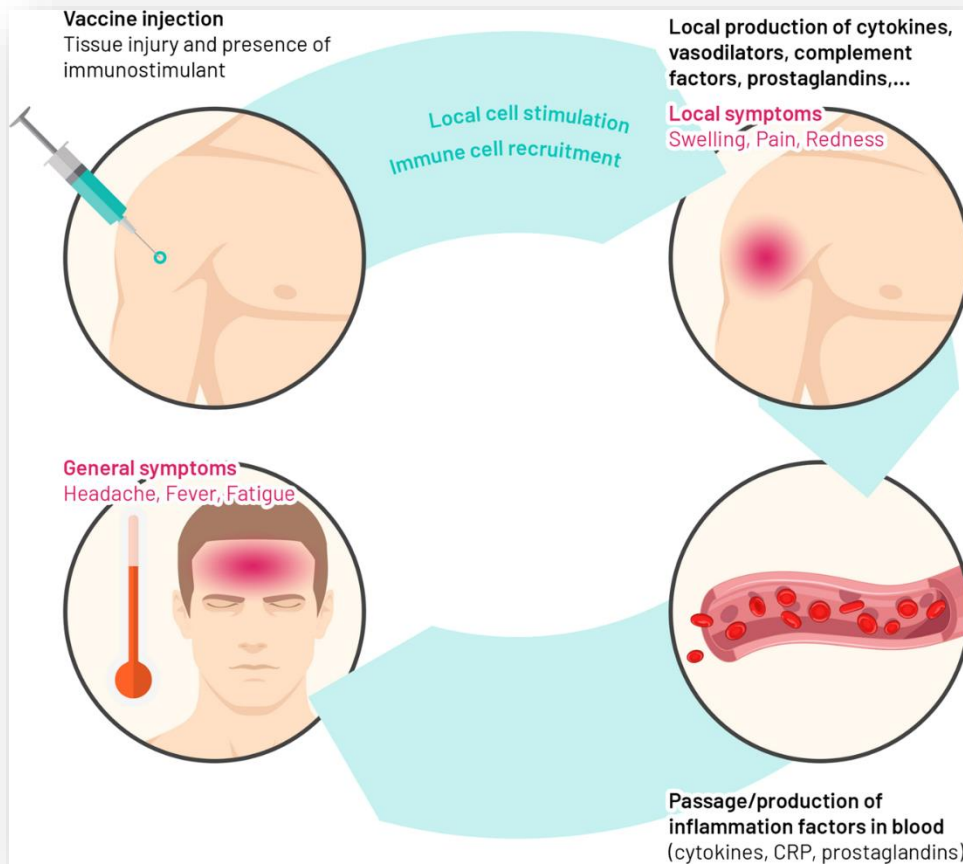
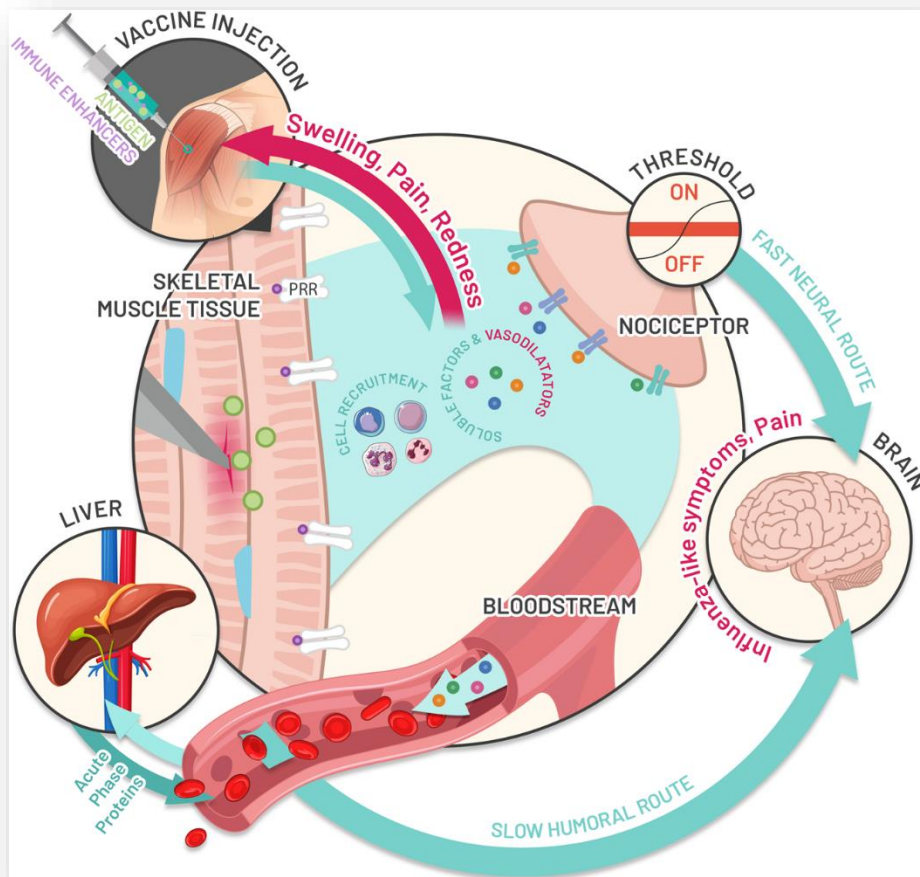


Figura 16. Resumen de los mecanismos biológicos esperados que provocan los síntomas de reactogenicidad a las vacunas. Modificado de Hervé et al⁸⁰.

Los PRR son expresados por células inmunes, incluidos monocitos, macrófagos, mastocitos y células dendríticas, y células estromales residentes, como queratinocitos y células del músculo esquelético. Las células residentes, en particular los macrófagos y los mastocitos, son células diana clave que inician la respuesta pocos minutos después de la vacunación, liberando citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α), quimiocinas, efectores de la cascada del complemento (C3a y C5a) y vasodilatadores, incluidas aminas vasoactivas y bradicinina, que pueden desencadenar el desarrollo de signos y síntomas de inflamación local (dolor, eritema, edema) (**Figura 17**). Los neutrófilos y los monocitos son las primeras células en infiltrarse en los tejidos expuestos al antígeno, mientras que otras células inmunes, incluidas las células dendríticas, los eosinófilos, las células NK y los linfocitos se reclutan más tarde. La mayoría de las citocinas y quimiocinas en el músculo inyectado disminuyen rápidamente dentro de las 24 h posteriores y alcanzan la línea de basal después de 72 h. Los neutrófilos y los monocitos vuelven a los niveles de estado basal en el músculo inyectado después de 5-7 días.

Figura 17. Hipótesis de la respuesta inmunitaria innata inducida por la vacunación y la reactividad. Modificado de Hervé et al⁸⁰.



Las citocinas proinflamatorias y vasodilatadores, que conducen al desarrollo de eritema y edema, también favorecen el reclutamiento, por extravasación celular, de neutrófilos, monocitos y linfocitos T de origen sanguíneo, que también contribuyen a la sensación de dolor al liberar citocinas, prostaglandinas (prostaglandina-E2) o ATP, que pueden interactuar directamente con nociceptores y causar dolor, si se alcanza un umbral, a través de una ruta neuronal rápida⁸⁰. Una vez producidas, las citocinas actúan tanto localmente de manera autocrina y paracrina como sistémicamente en órganos distantes, lo que lleva a la producción de proteína C reactiva y otras proteínas de fase aguda por parte del hígado. Varias vías de señalización como la ruta humoral lenta que se desencadena después de la activación periférica del sistema inmunitario innato, lleva a propagar la respuesta inflamatoria al sistema nervioso central. El resultado de niveles intracerebrales elevados de prostaglandina E2 es el aumento de la temperatura corporal y el desarrollo de febrícula y sensación gripal. Además se activan los circuitos neuronales que ajustan las respuestas autonómicas y conductuales, como vasoconstricción periférica, producción de calor metabólico, escalofríos o comportamiento de búsqueda de calor. Por último, los mediadores y productos de la inflamación en la circulación pueden causar efectos secundarios sistémicos como fiebre, fatiga, cefalea, artralgias o también erupciones cutáneas.

La expresión de moléculas proinflamatorias no se limita solo al músculo. Los ganglios linfáticos que drenan el músculo inyectado con la vacuna también muestran una expresión de citocinas y quimiocinas. La respuesta de las citocinas en los ganglios linfáticos se detecta unas horas después de la inyección, de manera similar al músculo inyectado.

Existen factores extrínsecos e intrínsecos que pueden afectar el perfil de reactividad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de las vacunas⁸⁰ (**Figura 18**): 1) Características del individuo, como edad, IMC, antecedentes e inmunidad preexistente, 2) Factores de administración como vía, lugar de administración y técnica de inyección, y 3) Factores de la vacuna como composición, tipo de antígeno, formulación de la vacuna y tipo de adyuvante.

Se sabe que el ARN es un potente desencadenante del sistema inmunológico innato, ello puede causar que las reacciones adversas, aunque leves, sean frecuentes en estas vacunas. Otros factores importantes son la edad (los

jóvenes generan mayor reactogenicidad que los ancianos), un IMC alto (por una mala técnica vacunal que se pone a nivel subcutánea en vez de intramuscular), la genética o el género (las mujeres parecen experimentar más efectos secundarios que los hombres) y otros factores como la ansiedad o el miedo que pueden exacerbar la sensación de dolor.

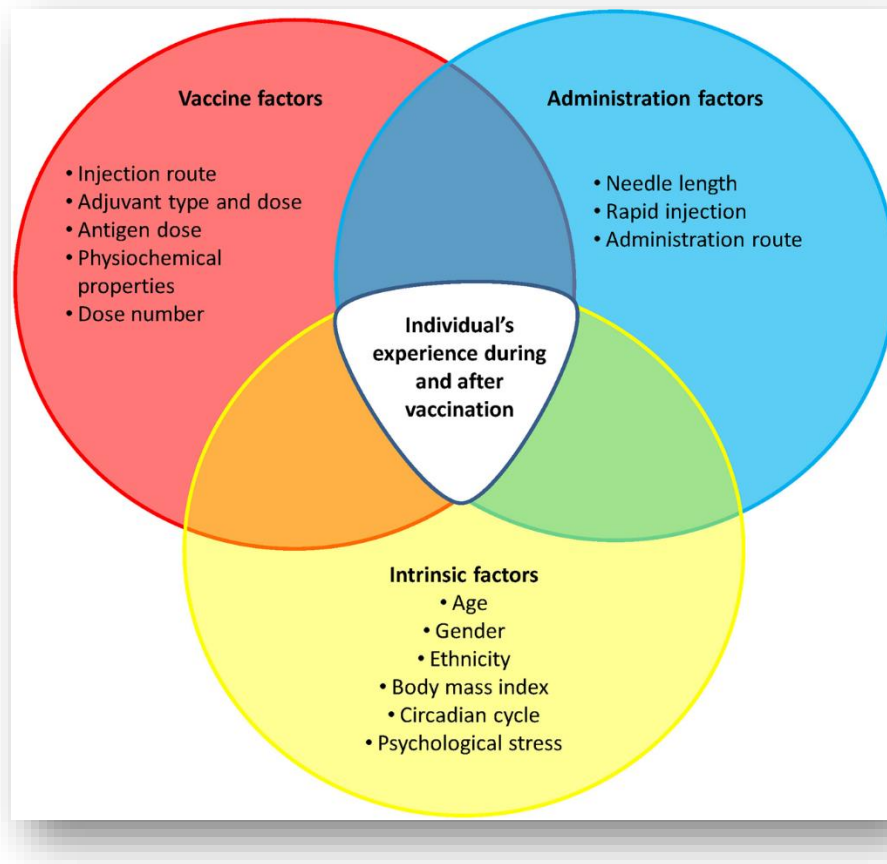


Figura 18. Resumen de los factores que pueden influir en la reactogenicidad. Modificado de Hervé et al⁸⁰.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Leer este trabajo conlleva un ejercicio de memoria. Debemos recordar cómo nos sentíamos en el momento del inicio de la pandemia, cuando la primera ola de casos llegó a España y cambió nuestra manera de visitar, de relacionarnos con los pacientes y de trabajar. La incertidumbre que nos provocaban sus causas, manifestaciones y tratamiento. La falta de pruebas diagnósticas y el confinamiento al que la población se vió sometida dificultaba valorar adecuadamente a los pacientes.

La COVID-19 puede afectar diferentes sistemas y órganos, incluida la piel. Antes de la publicación de nuestro artículo sobre las manifestaciones cutáneas de la COVID-19, existían pocas descripciones de las manifestaciones cutáneas de esta¹. La primera serie italiana² informó de que el 20% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentaban manifestaciones cutáneas. Concluyeron que estas eran similares a la afectación cutánea de otras infecciones virales comunes (erupción eritematosa, urticaria y erupción similar a la varicela). Otros informes de casos describieron una erupción confundida con el dengue³, casos de urticaria^{4,5} y lesionesacroisquémicas en niños⁶ y pacientes críticos^{7,8}. La mayoría de estos informes carecían de imágenes clínicas, por cuestiones de seguridad⁹, y describían pocos pacientes extrahospitalarios. En el momento de planificar el protocolo del estudio se desconocía si las lesiones cutáneas de los pacientes podían ser contagiosas y no existían imágenes que facilitaran su reconocimiento entre los médicos no dermatólogos.

Para cuando se publicaron estos artículos, estábamos recibiendo consultas y teleconsultas de pacientes que tenían manifestaciones cutáneas en el contexto de la enfermedad por SARS-CoV-2. Estas consultas venían de dos tipos de pacientes. Pacientes graves, ingresados en hospitales o en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y diagnosticados de COVID-19; y pacientes con enfermedad más leve, que no habían sido evaluados y estaban pasando la enfermedad en casa.

Obtener una clasificación o descripción detallada de las manifestaciones cutáneas de la COVID-19 podía resultar útil para manejar pacientes y proporcionar información pronóstica. El reconocimiento de pacientes paucisintomáticos también podía ser de ayuda para el control epidemiológico, especialmente en áreas donde las pruebas diagnósticas eran escasas¹⁰.

Por todas estas razones, al inicio de la pandemia y en una situación de confinamiento, realizamos una encuesta de recolección de casos a nivel nacional entre dermatólogos, para permitir una descripción rápida de las manifestaciones cutáneas de los pacientes con COVID-19 y relacionarlas con otros hallazgos clínicos. La rapidez en la obtención de resultados pretendía mejorar el conocimiento en relación a la COVID-19 y compartir esos datos con la mayor premura posible.

Aprovechamos los recursos tecnológicos como la teledermatología y nos ayudamos de la aportación voluntaria de casos liderada por la Fundación Piel Sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología.

Por otro lado, mantener una alta cobertura vacunal era fundamental para el éxito de los programas de vacunación frente a SARS-CoV-2. Algunas manifestaciones cutáneas podían aparecer después de la inmunización con las vacunas. El informe de farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) constató que, a 25 de abril de 2021, de 14.290.507 dosis vacunales administradas en España (70% BNT162b2, 24% AZD1222 y 6% mRNA-1273), se habían presentado 1468 efectos adversos cutáneos no especificados¹¹. Los efectos adversos cutáneos notificados en ensayos clínicos y posteriores a la autorización incluían reacciones locales en el lugar de la inyección y reacciones generalizadas más allá del lugar de la inyección, tanto inmediatas como tardías¹²⁻¹⁶. Las reacciones estaban pobremente caracterizadas y se observó que algunos efectos adversos imitaban algunas reacciones descritas después de la infección por SARS-CoV-2¹⁷⁻¹⁹.

La descripción de los efectos secundarios cutáneos post-vacunales podía permitir a los profesionales de la salud mejorar su conocimiento sobre estos síntomas para preparar a los pacientes sobre qué esperar después de la vacunación. Podría conducir a un mejor cumplimiento y una mayor aceptación de las mismas. Por ello, dando continuidad al trabajo inicial, realizamos una encuesta de recolección de casos a nivel nacional entre dermatólogos, para permitir una descripción de las manifestaciones cutáneas post-vacunación frente a SARS-CoV-2 y relacionarlas con otros hallazgos clínicos.

3. HIPÓTESIS

La piel representa una ventana útil para entender la fisiopatogenia de ciertas enfermedades sistémicas y su heterogeneidad. Desde el informe inicial en Wuhan, se fueron informando una variedad de manifestaciones clínicas, desde presentaciones asintomáticas, especialmente en niños, hasta síntomas pulmonares y extrapulmonares que fluctuaban en gravedad y que llegaban a causar el fallecimiento del paciente.

Aunque la COVID-19 es principalmente una enfermedad respiratoria, con el tiempo se fue haciendo evidente que podía afectar a casi cualquier órgano. Por lo que la **hipótesis de nuestro primer trabajo** fue que las lesiones cutáneas asociadas a la infección por SARS-CoV-2 podían clasificarse por patrones. En un momento en el que las pruebas diagnósticas eran escasas y en una situación de confinamiento, obtener información clínica reconocible podía ayudar a indicar el asilamiento del paciente en áreas donde las pruebas diagnósticas eran inaccesibles.

La **hipótesis de nuestro segundo trabajo** fue que las reacciones cutáneas después de la vacunación frente a SARS-CoV-2 también podían clasificarse por patrones para hacerlas fácilmente reconocibles.

4. OBJETIVOS

Objetivo principal

1. El objetivo principal de nuestro trabajo inicial fue describir las manifestaciones cutáneas de la infección por SARS-CoV-2 y dividir las por patrones clínicos que fueran fácilmente diferenciables.

Objetivos secundarios

1. Relacionar los distintos patrones de manifestaciones cutáneas asociados a la infección por SARS-CoV-2 con otros hallazgos clínicos de la enfermedad por COVID-19.
2. Obtener fotografías de las manifestaciones cutáneas de la infección por SARS-CoV-2.
3. Caracterizar y clasificar las características clínicas de las reacciones cutáneas después de la vacunación frente a SARS-CoV-2 en la práctica clínica habitual.
4. Identificar la cronología de las reacciones cutáneas asociadas a la vacunación frente a SARS-CoV-2, evaluar las asociaciones con otras afecciones dermatológicas o alérgicas (dermatitis atópica, asma alérgico, rinitis alérgica, alergia a otros fármacos, urticaria) y la posible relación con el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 previa, en la práctica clínica habitual.

5. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

5.1 Artículo 1

Galván Casas C, **Català A**, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, Navarro Fernández I, Ruiz-Villaverde R, Falkenhain-López D, Llamas Velasco M, García-Gavín J, Baniandrés O, González-Cruz C, Morillas-Lahuerta V, Cubiró X, Figueras Nart I, Selda-Enriquez G, Romaní J, Fustà-Novell X, Melian-Olivera A, Roncero Riesco M, Burgos-Blasco P, Sola Ortigosa J, Feito Rodriguez M, García-Doval I. **Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases.** Br J Dermatol. **2020** Jul;183(1):71-77.

Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases*

C. Galván Casas ¹, A. Català ², G. Carretero Hernández ³, P. Rodríguez-Jiménez ⁴, D. Fernández-Nieto ⁵, A. Rodríguez-Villa Lario ⁶, I. Navarro Fernández ⁷, R. Ruiz-Villaverde ⁸, D. Falkenhain-López ⁹, M. Llamas Velasco ¹⁰, J. García-Gavín ¹⁰, O. Baniandrés ¹¹, C. González-Cruz ¹², V. Morillas-Lahuerta ¹³, X. Cubiró ¹⁴, I. Figueras Nart ¹⁵, G. Selda-Enriquez ¹⁶, J. Romaní ¹⁶, X. Fustà-Novell ¹⁷, A. Melian-Olivera ¹⁸, M. Roncero Riesco ¹⁸, P. Burgos-Blasco ¹⁹, J. Sola Ortigosa ¹⁹, M. Feito Rodríguez²⁰ and I. García-Doval ²¹

¹Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, Spain

²Hospital Plató, Barcelona, Spain

³Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas, Spain

⁴Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

⁵Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

⁶Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, Spain

⁷Hospital Universitario 'Marqués de Valdecilla', Santander, Spain

⁸Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, Spain

⁹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

¹⁰Gavín Dermatologos, Vigo, Spain

¹¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

¹²Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

¹³Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

¹⁴Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

¹⁵Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

¹⁶Consorci Sanitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Spain

¹⁷Althaia, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Manresa, Barcelona, Spain

¹⁸Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain

¹⁹Hospital General de Granollers, Barcelona, Spain

²⁰Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

²¹Research Unit, Fundación Piel Sana Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, Spain

Linked Editorial: Hay et al. *Br J Dermatol* 2020; **183**:3–4.

Summary

Correspondence

Ignacio García-Doval.

Email: Ignacio.garcia.doval@sergas.es

Accepted for publication

28 April 2020

Funding sources

The analysis and technical support for this study were done by the Spanish Academy of Dermatology (Research Unit).

Conflicts of interest

The authors declare they have no conflicts of interest.

C. Galván Casas and A. Català contributed equally as first authors.

Background The cutaneous manifestations of COVID-19 disease are poorly characterized.

Objectives To describe the cutaneous manifestations of COVID-19 disease and to relate them to other clinical findings.

Methods We carried out a nationwide case collection survey of images and clinical data. Using a consensus we described five clinical patterns. We later described the association of these patterns with patient demographics, the timing in relation to symptoms of the disease, the severity and the prognosis.

Results The lesions may be classified as acral areas of erythema with vesicles or pustules (pseudo-chilblain) (19%), other vesicular eruptions (9%), urticarial lesions (19%), maculopapular eruptions (47%) and livedo or necrosis (6%). Vesicular eruptions appear early in the course of the disease (15% before other symptoms). The pseudo-chilblain pattern frequently appears late in the evolution of the COVID-19 disease (59% after other symptoms), while the rest tend to appear with other symptoms of COVID-19. The severity of COVID-19 shows a gradient from less severe disease in acral lesions to more severe in the latter

*Plain language summary available online

DOI 10.1111/bjd.19163

groups. The results are similar for confirmed and suspected cases, in terms of both clinical and epidemiological findings. Alternative diagnoses are discussed but seem unlikely for the most specific patterns (pseudo-chilblain and vesicular). **Conclusions** We provide a description of the cutaneous manifestations associated with COVID-19 infection. These may help clinicians approach patients with the disease and recognize cases presenting with few symptoms.

What is already known about this topic?

- Previous descriptions of cutaneous manifestations of COVID-19 were case reports and mostly lacked illustrations.

What does this study add?

- We describe a large, representative sample of patients with unexplained skin manifestations and a diagnosis of COVID-19, using a consensus method to define morphological patterns associated with COVID-19.
- We describe five clinical patterns associated with different patient demographics, timing and prognosis, and provide illustrations of these patterns to allow for easy recognition.

In December 2019, the first cases of pneumonia with unknown cause were reported in Wuhan, China.¹ The new pathogen, called SARS-CoV-2, was isolated from samples of the lower respiratory tract of infected patients,² and the resulting disease was called COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). SARS-CoV-2 has rapidly spread, reaching the level of a pandemic disease.

COVID-19 can affect different organ systems, probably including the skin. There are few descriptions of the cutaneous manifestations of COVID-19. Twenty per cent of patients in an Italian medical ward had cutaneous lesions, described as rash or urticaria and including one case of 'chick-enpox-like' lesions.³ Other case reports describe a rash mistaken for dengue,⁴ acro-ischaemia in children⁵ and critical patients,⁶ plaques on the heels,⁷ and urticaria.^{8,9} Most of these reports lack clinical images, due to safety concerns,¹⁰ and they describe few patients in hospital settings.

There is no previous detailed classification or description of the cutaneous manifestations of COVID-19. This information may prove useful to manage patients and to recognize paucisymptomatic patients, and might provide prognostic information. The recognition of paucisymptomatic patients could also be helpful for epidemiological control, especially in areas where diagnostic tests are scarce.¹¹

For all of these reasons we conducted a nationwide case collection survey among dermatologists, to allow a quick description of the cutaneous manifestations of COVID-19 disease and to relate them to other clinical findings.

Materials and methods

From the start of the study until 8 April 2020 (the last available data), the World Health Organization considered Spain an area

of SARS-CoV-2 local transmission.¹² With the support of the Spanish Academy of Dermatology, we asked all Spanish dermatologists (many of them relocated to the acute care of patients during the COVID-19 pandemic) to include patients in this study for 2 weeks. All patients were included who had an eruption of recent onset (previous 2 weeks) and no clear explanation, and suspected (patients presenting with compatible symptoms) or confirmed COVID-19 (with laboratory confirmation of SARS-CoV-2, irrespectively of clinical signs and symptoms), using the definitions of the European Centre for Disease Prevention and Control.¹³ A standardized questionnaire was used, and pictures taken for most of the patients. Expecting four or five patterns of similar incidence, we had assumed that collecting 60 confirmed cases would be adequate for an initial description. In the middle of the recruitment period, we had identified 120 cases. Their photographs were independently reviewed by a group of four dermatologists without knowing about the rest of the clinical information, and a consensus was reached on the cutaneous patterns of disease. These patterns were applied to the whole dataset of pictures and were further refined without knowledge of the rest of the clinical information. These morphological diagnostic data were later merged with the rest of the clinical information for analysis.

In most areas, viral tests were especially scarce in this period and were rarely done for less severe cases or cases with a clear diagnosis. Due to the low sensitivity of some diagnostic tests and their scarcity, we accepted cases with clinical diagnosis of the disease (suspected cases) but performed a sensitivity analysis to check that the results did not change when including only confirmed patients. Analysis consisted of description of the data and distribution tests (χ^2 -test for qualitative variables and ANOVA for quantitative variables) and was done using Stata 16 (StataCorp, College Station, TX, USA).

The study was authorized by an ethics committee (HUGCDN: 2020-172-1-COVID-19) and the Spanish Drug Agency (ACG-CLO-2020-01), and was included in EnCEPP (EUPAS34469). All patients, or their next of kin in the case of minors, gave their informed consent to participate and an explicit consent to use their pictures in publications.

Results

We collected data on 429 cases from 3 to 16 April 2020, during the peak of the epidemic in Spain. Five cases were excluded for being compatible with other diagnosis (three herpes zoster and two psoriasis). Also, 31 patients with cutaneous lesions were excluded for not meeting the definition of confirmed or suspected COVID-19, and 18 were excluded because of missing information. The overall impression was that the majority of the excluded patients showed similar lesions, mostly described as acral. The final sample included 375 patients. The case fatality rate in the sample was 1.9%.

Clinical patterns

Consensus following review of the images led to the description of five major clinical patterns (Appendix S1; see Supporting Information). Nearly all of the patients could be classified into these groups, and a few unusual cases are highlighted in the description. The groups are as follows.

1. Acral areas of erythema-oedema with some vesicles or pustules (pseudo-chilblain) (19% of cases). These lesions may resemble chilblains and have purpuric areas, affecting the hands and feet (Figure 1a, b). They were usually asymmetrical.

2. Other vesicular eruptions (9%). Some presented on the trunk and consisted of small monomorphic vesicles (i.e. at same stages, unlike polymorphic vesicles in chickenpox) (Figure 1c). They may also affect the limbs, have haemorrhagic content, and become larger or diffuse.

3. Urticarial lesions (19%) (Figure 1d). These are mostly distributed on the trunk or dispersed. A few cases were palmar.

4. Other maculopapules (47%). Some of these cases showed perifollicular distribution and varying degrees of scaling (Figure 2a). Some were described as being similar to pityriasis rosea. Purpura was also sometimes present, either punctiform or on larger areas. A few cases showed infiltrated papules on the extremities, mostly the dorsum of the hands, that look pseudovesicular (Figure 2b) or resemble erythema elevatum diutinum or erythema multiforme (Figure 2c).

5. Livedo or necrosis (6%). These patients showed different degrees of lesions suggesting occlusive vascular disease, including areas of truncal or acral ischaemia (Figure 2d).

A few patients showed other manifestations such as enanthem or purpuric flexural lesions.

Dermatologists also perceived an increased number of cases of herpes zoster in patients with COVID-19.

Characteristics associated with each clinical pattern

The different clinical patterns were associated with differences in demographics and in other clinical manifestations (Tables 1 and 2). Pseudo-chilblain lesions affected younger patients, lasted longer (mean 12.7 days), took place later in the course of COVID-19 disease and were associated with less severe disease (in terms of hospital admission, pneumonia, intensive care unit admission or mortality). These lesions could cause pain (32%) or itch (30%). Vesicular lesions appeared in middle-aged patients, lasted for a mean of 10.4 days, appeared more commonly than the other types (15%) before other symptoms and were associated with medium severity. Itching was common (68%).

Urticarial and maculopapular lesions showed very similar patterns of associated findings. They lasted for a shorter period (mean 6.8 days for urticarial and 8.6 for maculopapular), usually appeared at the same time as the other symptoms and were associated with more severe COVID-19 disease (2% mortality in the maculopapular sample). Itching was very common for urticariform lesions (92%) and occurred in 56% of cases of maculopapular lesions. Livedoid or necrotic lesions were seen in older patients with more severe disease (10% mortality). However, the manifestations of COVID-19 in this group were more variable, including transient livedo, with some having COVID-19 that did not require hospitalization.

The severity of the associated disease followed a gradient, from less severe disease in pseudo-chilblain to most severe in patients with livedoid presentations, as shown by the increasing percentages of pneumonia, hospital admission and intensive care requirements.

Of 71 patients with pseudo-chilblain, only one had a previous history of perniosis. The percentage with confirmed presence of SARS-CoV-2 in this group was 41%; lower than in the other morphological groups (Table 1).

Patients in the group with urticarial eruptions were receiving drugs more commonly than those with pseudo-chilblain or vesicular lesions, but less commonly than those with maculopapules or livedoid lesions, in relationship with increased severity.

We identified three familial clusters with lesions. One family had two siblings with pseudo-chilblain and another showing a generalized vesicular eruption with suspected COVID-19. Another two families showed clusters of lesions but did not have symptoms of respiratory COVID-19 and did not enter the study; each of the two families included two children, who simultaneously developed pseudo-chilblains.

We reproduced the same analysis using only confirmed cases of COVID-19, and the results are similar (Tables S1 and S2; see Supporting Information).

Discussion

We have described five cutaneous clinical patterns and several subpatterns associated with COVID-19. These patterns appear



Figure 1 All of the patients shown had confirmed COVID-19. (a, b) Acral areas of erythema–oedema with vesicles or pustules (pseudo-chilblain). (c) Monomorphic (i.e. at same stages) disseminated vesicles. (d) Urticarial lesions.



Figure 2 All of the patients shown had confirmed COVID-19. (a) Maculopapular eruption. Some of the lesions are perifollicular. (b) Acral infiltrated papules (pseudovesicular). (c) Acral papules (erythema multiforme like). (d) Livedoid areas.

Table 1 Characteristics of the 375 patients with COVID-19, and the therapy and prognosis of each group

Characteristics	Pseudo-chilblain	Vesicular	Urticarial	Maculopapules	Livedo/ necrosis	P-value
Number of patients (% of row)	71 (19)	34 (9)	73 (19)	176 (47)	21 (6)	
Female	48 (68)	19 (56)	47 (64)	98 (56)	10 (48)	0.28
Age (years), mean $\pm$ SD	32.5 $\pm$ 21.8	45.6 $\pm$ 20	48.7 $\pm$ 19.9	55.3 $\pm$ 20.2	63.1 $\pm$ 17.3	< 0.001
Smoking	7 (10)	2 (6)	12/60 (20%) ^a	21/140 (15%) ^b	2/13 (15%) ^c	0.40
Cough	37 (52)	25 (74)	48 (66)	135 (77)	14 (67)	0.004
Dyspnoea	18 (25)	12 (35)	30 (41)	100 (57)	11 (52)	< 0.001
Fever	44 (62)	24 (71)	55 (75)	140 (80)	17 (81)	0.068
Asthenia	37 (52)	21 (62)	47 (64)	110 (63)	11 (52)	0.49
Headache	27 (38)	12 (35)	24 (33)	55 (31)	9 (43)	0.74
Nausea, vomiting, diarrhoea	17 (24)	8 (24)	18 (25)	58 (33)	6 (29)	0.52
Anosmia, ageusia	13 (18)	10 (29)	21 (29)	40 (23)	6 (29)	0.51
Pneumonia	10 (14)	10 (29)	38 (52)	110 (63)	15 (71)	< 0.001
Hospital admission	9 (13)	11 (32)	32 (44)	107 (61)	18 (86)	< 0.001
ICU or noninvasive mechanical ventilation	2 (3)	2 (6)	8 (11)	21 (12)	7 (33)	0.004
COVID-19 status						< 0.001
Suspected case	42 (59)	17 (50)	24 (33)	54 (31)	4 (19)	
Confirmed case	29 (41)	17 (50)	49 (67)	122 (69)	17 (81)	
Duration of cutaneous eruption (days), mean $\pm$ SD	12.7 $\pm$ 8	10.4 $\pm$ 9.3	6.8 $\pm$ 7.8	8.6 $\pm$ 6.8	9.4 $\pm$ 5.4	< 0.001
Presence of cutaneous symptoms	52 (73)	28 (82)	69 (95)	112 (64)	6 (29)	< 0.001
Pain	23 (32)	3 (9)	1 (1)	4 (2)	1 (5)	
Burning	8 (11)	2 (6)	1 (1)	9 (5)	2 (10)	
Itch	21 (30)	23 (68)	67 (92)	99 (56)	3 (14)	
Treatment	38 (54)	26 (76)	52 (71)	138 (78)	16 (76)	0.004
With paracetamol or without treatment	65 (92)	29 (85)	54 (74)	120 (68)	13 (62)	< 0.001
Paracetamol	32 (45)	21 (62)	33 (45)	82 (47)	8 (38)	0.43
NSAIDs	11 (15)	2 (6)	6 (8)	16 (9)	1 (5)	0.48
Chloroquine, hydroxychloroquine	6 (8)	7 (21)	23 (32)	79 (45)	11 (52)	< 0.001
Lopinavir, ritonavir	3 (4)	2 (6)	13 (18)	54 (31)	6 (29)	< 0.001
Tocilizumab	2 (3)	1 (3)	4 (5)	9 (5)	3 (14)	0.34
Systemic corticosteroids	1 (1)	3 (9)	7 (10)	21 (12)	6 (29)	0.004
Azithromycin	3 (4)	7 (21)	13 (18)	39 (22)	2 (10)	0.005
Patient survival	71 (100)	34 (100)	73 (100)	172 (98)	19 (90)	0.055

ICU, intensive care unit; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug. The data are presented as the number (column percentage) unless stated otherwise. P-values are from χ^2 -tests for qualitative variables and ANOVA for quantitative variables.

^aMissing data for 13 patients; ^bmissing data for 36 patients; ^cmissing data for eight patients; the percentages are calculated with the available data.

Table 2 Temporal relationship with other manifestations of COVID-19

Timing of cutaneous signs with respect to other symptoms	Pseudo-chilblain	Vesicular	Urticarial	Maculopapules	Livedo/necrosis	Total
Before, n (%)	5 (7)	5 (15)	3 (4)	8 (5)	1 (5)	22
Same time, n (%)	24 (34)	19 (56)	43 (61)	108 (61)	18 (86)	212
After, n (%)	42 (59)	10 (29)	25 (35)	60 (34)	2 (10)	139
Total	71	34	71 ^a	176	21	373

Percentages are for each column. ^aMissing data for two patients. $P < 0.001$ (χ^2 -test).

at different times in the disease, and are associated with different duration, severity and probably prognosis.

Previous publications have described some of these patterns but are based on very few cases. They also lack photography or use inadequate terms, like 'chickenpox-like' for monomorphic lesions or 'acro-ischaemic' for acral areas of erythema-oedema with some vesicles or pustules. No temporal

relationship with symptoms or prognosis has previously been described.

One strength of our study is that the description of clinical patterns has been done by experts based only on morphology. The resulting patterns were shown to allow for easy classification of patients and to correlate with differences in demographics and severity.

Given the large number and distribution of participants, the sample is likely to be representative of the overall distribution of cutaneous lesions in COVID-19. However, we cannot define the source population, and, lacking a denominator, we have no measures of the incidence of clinical manifestations, only relative ones. We have omitted patients in the spectrum of severe disease due to difficulties in obtaining consent. This explains the low case fatality rate. However, descriptions of the lesions in these patients are less useful for diagnosis, as their diagnosis is usually obvious. Patients in the general population without clinical or virological confirmation of COVID-19 disease were also under-represented. We thought that this restrictive admission of reports was needed to increase the specificity of the results.

During the study period, testing was not done in most cases of mild disease. As we aimed to describe the lesions in less severe cases, we accepted both confirmed and suspected cases in our study. The results show that both groups showed similar cutaneous lesions (Appendix S1; see Supporting Information) and epidemiological results (Tables S1 and S2; see Supporting Information). Patients excluded for lack of COVID-19 diagnostic criteria ($n = 31$) also had similar patterns, confirming that the inclusion of suspected patients did not bias the results.

As the study describes a short period of follow-up, it is better defined as a cross-sectional design rather than a cohort. Data on the duration and severity of the disease and the outcome are limited to the time when the patient was observed. It is possible that some of the patients with less severe disease will worsen with time. Against this limitation, the data show that the less severe forms were described late in the evolution of the disease, and have a longer duration, so it is unlikely that they will worsen over time.

Our study included any unexplained cutaneous lesions in patients with COVID, so it is possible that some of them have alternative causes. Pseudo-chilblain may look like perniosis, and as these lesions appear later in the evolution and are less commonly associated with virological confirmation, it is possible that they are not related to the COVID-19. We think that the pseudo-chilblain pattern is linked to COVID-19 because pseudo-chilblain appeared in a warm weather period, dermatologists perceived a greatly increased incidence, and patients frequently had COVID-19 contacts. Only one of the 71 patients had a previous history of chilblain. Overall, 29 of 71 (41%) had SARS-CoV-2 confirmed and we found three simultaneous familial clusters. The late appearance of pseudo-chilblains might explain the frequently negative polymerase chain reaction results.¹⁴ Monomorphic disseminated vesicular lesions and acral vesicular-pustulous lesions are probably quite specific and their appearance is coherent with lesions in other viral exanthemas.

Most of the urticarial and maculopapular lesions might not be very helpful for diagnosis, as these are common and may have many different causes. Drug reactions may be an important and difficult differential diagnosis. The patients with these presentations had more severe disease and received more

drugs. Regarding their relationship with the other manifestations, urticarial and maculopapular lesions may be considered similar.

Livedoid and necrotic lesions were relatively uncommon, and appeared mostly in elderly patients and those with severe disease. As the number of patients is lower for this subset the information is less precise. In two case reports livedoid lesions were transient.¹⁵ These might be primary lesions of COVID-19 or simply indicate complications leading to vascular occlusion, as COVID-19 has been linked to alterations in coagulation and vascular damage.^{6,16,17}

It is unusual, from our previous experience with cutaneous manifestations of viral diseases, that a single virus can lead to several different clinical patterns, especially as different patterns do not coexist in the same patient. Patients who may be classified as having more than one pattern are very uncommon. A hypothesis to explain this polymorphism may be that some of them have alternative causes, or there are differences in the virus or the host. The fact that some of the lesions, even in patients with confirmed COVID-19, are similar to those in other viral infections (notably parvovirus),¹⁸ and the perceived increased number of cases of zoster, raises the possibility of some of these being the result of coinfection and uncertainty as to whether SARS-CoV-2 is responsible for this.

In terms of arousing suspicion of COVID-19, we feel that pseudo-chilblain and vesicular lesions may be useful as indicators of disease. They uncommonly (10 of 373 cases with data) presented preceding other symptoms in our sample. Pseudo-chilblain lesions more commonly appear later during the disease and are not associated with severe disease, so they might be more useful as epidemiological markers than for diagnosis. It is possible that the sampling strategy might bias this result, and pseudo-chilblain might appear without other COVID-19 symptoms more commonly in the general population. Urticarial lesions may be due to many causes and mostly did not precede other symptoms in our study, so they are unlikely to lead to diagnosis. Regarding maculopapular lesions, they tend to co-occur with other symptoms, and most of them are not specific. A few subtypes, such as the pseudovesicular type (Figure 2b) and those resembling erythema elevatum diutinum (Appendix S1; see Supporting Information) or erythema multiforme (Figure 2c), could lead to suspicion of a diagnosis. Livedoid or necrotic lesions occur late in the evolution and are probably unhelpful for diagnosis. However, they fit nicely with the idea of vascular damage due to COVID-19.

In conclusion, we provide a description of the cutaneous manifestations associated with COVID-19. These may help clinicians approach patients with the disease and recognize cases with few symptoms. The usefulness of these patterns for diagnosis should be confirmed in clinical use. We suggest that further research could be improved by having more tests to confirm COVID-19 and to exclude other infections, and by describing clinicopathological correlation and some of the patterns that have been grouped in our study.

Acknowledgments

M.A. Descalzo-Gallego provided support with data management and analysis. We thank the following Spanish dermatologists for their generous contributions: E. Cruz Gómez, L. Carnero, Z. Martínez de Lagrán, A. Do Campo, A. Estébanez Corrales, A. González Quesada, A. Mateos Mayo, A. Perea Polak, A. Pulido, A. Tuneu Valls, A.C. Villanueva Álvarez-Santullano, A.G. Angulo, A.M. Rosell Díaz, C. Nadal, D. Caro Gutiérrez, D. Jiménez Gallo, E. Fernández Cogolludo, E. Roo Rodríguez, E. San Juan Lasser, G. Mele i Ninot, G. Sais, H. Perandones, I. Molina López, I. Poveda, I. Balaguer Franch, J. Boix, J. Galán Sánchez, J. Melgosa, J. Tercedor, J.A. Llamas Carmona, J.L. López Estebanzan, M. Ara, L. Galvany Rossell, L. Marqués Martín, L. Navarro, M. de Troya, J.L. Galán, M. Elosua, M. Escoda, M. García Bustunduy, M. Martín Dorado, M. Nieto Benito, M. Sidro, M.A. Arregui, M.C. Fuente Lázaro, M.V. Ara Martín, N. Eiris, P. Burgos-Blasco, P. Pasquali, G. Petiti, E. Ledo, R. Linares Navarro, R. Taberner Ferrer, A. Juárez Martín, S. Aparicio Fernández, A. Juárez Martín, T. Toledo Pastrana, Y. Yelamos, A. González Quesada, A. Viñolas, A. Suárez, A. Estébanez, M. Ubals, B. Espadafor, P. Fernández, M.L. Fernández, T. Repiso, E. Agut, X. García Navarro, G. Ruiz Carrillo, D. Jiménez, L.M. Nieto Benito, J. Monte Serrano, M. Alegre, M. Ferrer, V. García-Patos Briones, M. Velasco Guidonet, Á. Gómez Tomás, P. Castro García, V. Cabezas Calderón, D. Vega-Díez, R. Pérez-Mesonero and M. González-Cañete.

This work is part of the PhD degree of Alba Catalá, in the Department of Medicine, Dermatology, Universidad Autónoma de Barcelona.

References

- Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA* 2020; DOI: 10.1001/jama.2020.1097.
- Li Q, Guan X, Wu P et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; **382**:1199–207.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2020; **34**:e212–13.
- Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol* 2020; **82**:e177.
- Mazzota F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. Available at: <https://www.fip-ifu.org/wp-content/uploads/2020/04/acroischemia-ENG.pdf> (last accessed 4 May 2020).
- Zhang Y, Cao W, Xiao M et al. [Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020; **41**:E006 (in Chinese).
- Estebanez A, Perez-Santiago L, Silva E et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.164>.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
- Lu S, Lin J, Zhang Z et al. Alert for non-respiratory symptoms of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients in epidemic period: a case report of familial cluster with three asymptomatic COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25776>.
- Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Segurado-Miravalles G et al. Comment on: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16470>.
- The Lancet. COVID-19: learning from experience. *Lancet* 2020; **395**:1011.
- World Health Organization. Novel coronavirus situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (last accessed 4 May 2020).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Case definition and European surveillance for COVID-19, as of 2 March 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/case-definition-and-european-surveillance-human-infection-novel-coronavirus-2019-ncov> (last accessed 4 May 2020).
- Romani J, Baselga E, Mitja O et al. Chilblain and acral purpuric lesions in Spain during COVID confinement: retrospective analysis of 12 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2020.04.010>.
- Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.018>.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; **18**:844–7.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **382**:e38.
- Mahe A, Birckel E, Krieger S et al. A distinctive skin rash associated with Coronavirus Disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16471>.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's website:

Appendix S1 Photographic atlas.

Table S1 Characteristics of the confirmed cases.

Table S2 Temporal relationship with other manifestations in confirmed cases of COVID-19.

Video S1 Author video.

Powerpoint S1 Journal Club Slide Set.

5.2 Artículo 2

Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, Roncero Riesco M, Revilla Nebreda D, Solá-Truyols A, Giavedoni P, Llamas-Velasco M, González-Cruz C, Cubiró X, Ruíz-Villaverde R, Gómez-Armayones S, Gil Mateo MP, Pesqué D, Marcantonio O, Fernández-Nieto D, Romaní J, Iglesias Pena N, Carnero Gonzalez L, Tercedor-Sanchez J, Carretero G, Masat-Ticó T, Rodríguez-Jiménez P, Gimenez-Arnau AM, Utrera-Busquets M, Vargas Laguna E, Angulo Menéndez AG, San Juan Lasser E, Iglesias-Sancho M, Alonso Naranjo L, Hiltun I, Cutillas Marco E, Polimon Olabarrieta I, Marinero Escobedo S, García-Navarro X, Calderón Gutiérrez MJ, Baeza-Hernández G, Bou Camps L, Toledo-Pastrana T, Guilabert A. **Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases.** Br J Dermatol. **2022** Jan;186(1):142-152.

Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases*

A. Català,¹ C. Muñoz-Santos ,² C. Galván-Casas ,³ M. Roncero Riesco,⁴ D. Revilla Nebreda,⁴ A. Solá-Truyols,⁵ P. Giavedoni,¹ M. Llamas-Velasco,⁶ C. González-Cruz ,⁷ X. Cubiró,⁸ R. Ruíz-Villaverde ,⁹ S. Gómez-Armayones,¹ M.P. Gil Mateo,¹⁰ D. Pesqué,¹¹ O. Marcantonio ,¹¹ D. Fernández-Nieto ,¹² J. Romaní ,¹³ N. Iglesias Pena,¹⁴ L. Carnero Gonzalez,¹⁵ J. Tercedor-Sanchez,¹⁶ G. Carretero,¹⁷ T. Masat-Ticó,¹⁸ P. Rodríguez-Jiménez ,⁶ A.M. Gimenez-Arnau,¹¹ M. Utrera-Busquets,¹⁹ E. Vargas Laguna,²⁰ A.G. Angulo Menéndez,²¹ E. San Juan Lasser,²² M. Iglesias-Sancho,²³ L. Alonso Naranjo,²⁴ I. Hiltun ,²⁵ E. Cutillas Marco,²⁶ I. Polimon Olabarrieta ,³ S. Marinero Escobedo,³ X. García-Navarro,²⁷ M.J. Calderón Gutiérrez,²⁸ G. Baeza-Hernández,²⁹ L. Bou Camps,³⁰ T. Toledo-Pastrana³¹ and A. Guilabert²

¹Servicio de Dermatología, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

²Servicio de Dermatología, Hospital General de Granollers, Barcelona, Spain

³Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, Spain

⁴Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain

⁵Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Son Llatzer, Mallorca, Spain

⁶Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain

⁷Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona, Spain

⁸Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

⁹Servicio de Dermatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain

¹⁰Servicio de Dermatología, Hospital General de La Palma, Santa Cruz de Tenerife, Spain

¹¹Servicio de Dermatología, Hospital del Mar, IMIM, Universitat Autònoma, Barcelona, Spain

¹²Servicio de Dermatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

¹³Servicio de Dermatología, Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell, Barcelona, Spain

¹⁴Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Lucas Augusti, Lugo, Spain

¹⁵Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Araba, Vitoria, Spain

¹⁶Servicio de Dermatología, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain

¹⁷Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas Gran Canaria, Spain

¹⁸CAP Cardedeu, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

¹⁹Servicio de Dermatología, Hospital Comarcal Infanta Elena, Huelva, Spain

²⁰Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, Spain

²¹Servicio de Dermatología, Serveis Medics Penedés Vilanova i la Geltrú, Barcelona, Spain

²²Consulta privada, Dra Eliana San Juan Lasser, Madrid, Spain

²³Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, Spain

²⁴Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Toledo, Toledo, Spain

²⁵Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario de Navarra, Navarra, Spain

²⁶Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, Spain

²⁷Servicio de Dermatología, Consorci Sanitari Alt Penedès-Garraf, Barcelona, Spain

²⁸Consulta Privada María José Calderón, Bilbao, Spain

²⁹Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, Spain

³⁰Consulta Dr Lola Bou, Barcelona, Spain

³¹Hospital Quirónsalud Infanta Luisa, Sevilla, Spain

Linked Comment: V. Bataille and S. Puig. *Br J Dermatol* 2022; **186**:15.

Summary

Correspondence

Carlos Muñoz-Santos.

Email: carlosmunozsantos@gmail.com

Accepted for publication

10 July 2021

Background Cutaneous reactions after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccines are poorly characterized.

Objective To describe and classify cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination.

Methods A nationwide Spanish cross-sectional study was conducted. We included patients with cutaneous reactions within 21 days of any dose of the approved vaccines at the time of the study. After a face-to-face visit with a dermatologist, information on cutaneous reactions was collected via an online professional

Funding sources

None.

Conflicts of interest

The authors declare they have no conflicts of interest.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data are not publicly available for privacy/ethical reasons.

A.C, C. M.-S. and C.G.-C. contributed equally as first authors.

*Plain language summary available online

DOI 10.1111/bjd.20639

survey and clinical photographs were sent by email. Investigators searched for consensus on clinical patterns and classification.

Results From 16 February to 15 May 2021, we collected 405 reactions after vaccination with the BNT162b2 (Pfizer-BioNTech; 40.2%), mRNA-1273 (Moderna; 36.3%) and AZD1222 (AstraZeneca; 23.5%) vaccines. Mean patient age was 50.7 years and 80.2% were female. Cutaneous reactions were classified as injection site ('COVID arm', 32.1%), urticaria (14.6%), morbilliform (8.9%), papulovesicular (6.4%), pityriasis rosea-like (4.9%) and purpuric (4%) reactions. Varicella zoster and herpes simplex virus reactivations accounted for 13.8% of reactions. The COVID arm was almost exclusive to women (95.4%). The most reported reactions in each vaccine group were COVID arm (mRNA-1273, Moderna, 61.9%), varicella zoster virus reactivation (BNT162b2, Pfizer-BioNTech, 17.2%) and urticaria (AZD1222, AstraZeneca, 21.1%). Most reactions to the mRNA-1273 (Moderna) vaccine were described in women (90.5%). Eighty reactions (21%) were classified as severe/very severe and 81% required treatment.

Conclusions Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination are heterogeneous. Most are mild-to-moderate and self-limiting, although severe/very severe reactions are reported. Knowledge of these reactions during mass vaccination may help healthcare professionals and reassure patients.

What is already known about this topic?

- In clinical trials, COVID-19 vaccines were associated with cutaneous adverse events, especially local injection site reactions.
- Previous descriptions of cutaneous reactions beyond the injection site were case reports or mostly reported by non-dermatologists and lacked clinical images.

What does this study add?

- We describe and classify a large, representative sample of patients with unexplained skin manifestations after COVID-19 vaccination, using consensus to define associated morphological patterns.
- We describe six morphological reaction patterns and herpesvirus reactivations, and their association with demographic factors and the medical record, and provide illustrations to allow for easy recognition.

The search for an effective vaccine has been unrelenting since 31 December 2019, when the first cases of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) were reported in China.¹ As of 4 June 2021, COVID-NMA, an international World Health Organization-supported research initiative that live-maps and reviews SARS-CoV-2 trials, had compiled 256 vaccine trials (<https://covid-nma.com/vaccines/mapping/>).

Vaccine development can take more than 15 years.² SARS-CoV-2 vaccines have had an accelerated timeline and were approved in record time,³ showing good safety and immunogenicity profiles in randomized controlled trials (RCTs).^{4–7} Currently, the European Medicines Agency (EMA) has authorized four vaccines: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), AZD1222 (AstraZeneca) and Ad26.COV2.S (Janssen).

SARS-CoV-2 is associated with a wide spectrum of skin manifestations.^{8–11} Some may appear after immunization with vaccines expressing the SARS-CoV-2 spike (S) protein. The

Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) pharmacovigilance report found that, as of 25 April 2021, of 14 290 507 vaccine doses administered in Spain (70% BNT162b2, 24% AZD1222 and 6% mRNA-1273), 1468 non-specified cutaneous adverse events (AEs; 0.01%) had been notified.¹² Cutaneous AEs reported in clinical and postauthorization trials include local injection site reactions and local or generalized reactions beyond the injection site. Local injection site reactions, both immediate or delayed (≥ 4 days after vaccination), were the most frequent manifestation.^{4–6,13–16} Apart from anaphylactic rashes,¹⁷ less frequent cutaneous reactions have been described in case reports and small case series: urticaria, maculopapular or morbilliform rash, pityriasis rosea-like rash, chilblain-like lesions, facial dermal filler reactions, reactivation of varicella zoster virus (VZV), lichen planus, erythema multiforme and nonspecific hypersensitivity eruptions.^{4,5,7,13,15,18–27} An American registry-based study

analysed 414 cases after mRNA vaccination.²⁸ Most reactions were reported by nondermatologists and a small number of clinical images were shown.

Since the beginning of mass vaccination in Spain, dermatologists have treated skin rashes in vaccinees. The reactions were poorly characterized and some observers considered them more frequent than previously reported and mimicking some reactions described after SARS-CoV-2 infection.^{8–11}

The primary objective of our study was to characterize and classify the clinical features of cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination. Secondary objectives were to identify the timing of reactions, associations with other dermatological or allergic conditions, and possible relationships with diagnoses of SARS-CoV-2 or SARS-CoV-2-associated cutaneous reactions.

Materials and methods

We conducted a nationwide, multicentre, cross-sectional observational study. The study was endorsed by the Spanish Academy of Dermatology and all Spanish dermatologists were invited to participate.

The planned recruitment period lasted 3 months (16 February–15 May 2021). Inclusion criteria were people of any age vaccinated against SARS-CoV-2 with any skin manifestation within 21 days after any dose of a vaccine approved by the EMA and AEMPS. Exclusion criteria were explainable causes other than SARS-CoV-2 vaccination and injection site reactions lasting ≤ 3 days, as this reaction was very common in SARS-CoV-2 vaccine RCTs.^{4–7}

Data were collected and managed using an electronic case report form (e-CRF) and a questionnaire administered using an online professional survey company (LimeSurvey GmbH, Hamburg, Germany). Data treatment complied with the European Commission General Data Protection Regulation and Information Security regulations. After a face-to-face visit, patient data were recorded and clinical pictures, if available, were sent by email. Data were encrypted, patient and investigator anonymity were assured, and no external servers were used. Case entry was restricted to dermatologists, to provide a more accurate description and classification of the morphology of the lesions. As in a previous study of SARS-CoV-2 skin manifestations,⁸ reporting dermatologists preclassified skin rashes in a predefined cutaneous reaction pattern, with an option for a free clinical description. Only the three principal investigators had access to the clinical image dataset and independently reviewed the photographs and clinical data, and sought consensus on the cutaneous patterns. If clinical images were not available, the case was considered as missing data, unless the clinical pattern described was unequivocal. If consensus was not initially reached but histopathology was available, the case was classified according to an agreed clinicopathological correlation. If consensus was not reached and histopathology was not available or not diagnostic, the reporting dermatologist was consulted, and if clinical consensus was not reached, the case was not classified.

Variables collected through the e-CRF included patient characteristics (geographical area, age, sex, history of allergy, atopic dermatitis, urticaria and/or cutaneous reactions to other vaccines before SARS-CoV-2 diagnosis, previous SARS-CoV-2-associated cutaneous manifestations and new drugs prescribed in the 5 weeks before the reaction). Vaccine reaction data included type of vaccine, dose at the time of the cutaneous reaction and days between doses. Cutaneous reaction data included day of onset, duration, injection site involvement (local or generalized beyond the injection site), location, clinical pattern of the reaction (predefined or free description), cutaneous and systemic symptoms, treatment, photographs and histopathological findings, if available.

The severity of reactions was classified as grade 1 or mild (local macular or papular erythematous rash without associated systemic symptoms); grade 2 or moderate (the same as grade 1 plus systemic symptoms); grade 3 or severe (generalized erythematous macular or papular or vesicular rash); and grade 4 or very severe (generalized erythrodermic or exfoliative or ulcerative or bullous rash).

The study was authorized by the ethics committees of the three principal investigation centres and the regional drug regulatory agency for postauthorization of observational studies (Generalitat de Catalunya, registry number: 9015-363592/2021). All patients gave written informed consent to participate and explicit consent to publish images.

The sample size could not be determined *a priori* because of the uncertain number of reported reactions and participating dermatologists. We planned for 3 months of recruitment to include the AstraZeneca vaccine (approved in Spain after the RNA-based vaccines) and to cover populations other than healthcare workers and older people. The analysis included description of the data and distribution tests (χ^2 -test for qualitative variables and ANOVA for quantitative variables). Patients with missing data for a specific mandatory parameter were excluded. A P-value < 0.05 was considered to be statistically significant in univariate analyses. The analysis was done with SPSS (version 22.0; IBM, Armonk, NY, USA).

Results

We collected 419 cases of cutaneous reactions from 31 public hospitals and private clinics. Fourteen cases not meeting the inclusion criteria and/or with missing data were excluded. The final sample included 405 reactions in 391 patients after BNT162b2 [$n = 163$ (40.2%)], mRNA-1273 [$n = 147$ (36.3%)] and AZD1222 [$n = 95$ (23.5%)] vaccination. Owing to delayed authorization, only one reaction after Janssen vaccination was reported, which was excluded from the final analysis. A flowchart of patient inclusion is shown in Figure 1. Skin biopsies were performed in 50 cases (12.3%).

Baseline patient characteristics are shown in Table 1. All patients were white, with a mean (SD) age of 50.7 (17.6) years and 80.2% were female. Regarding the mRNA vaccines, 165 reactions (53.2%) appeared after the first dose and 145 (46.8%) after the second. We could not evaluate the

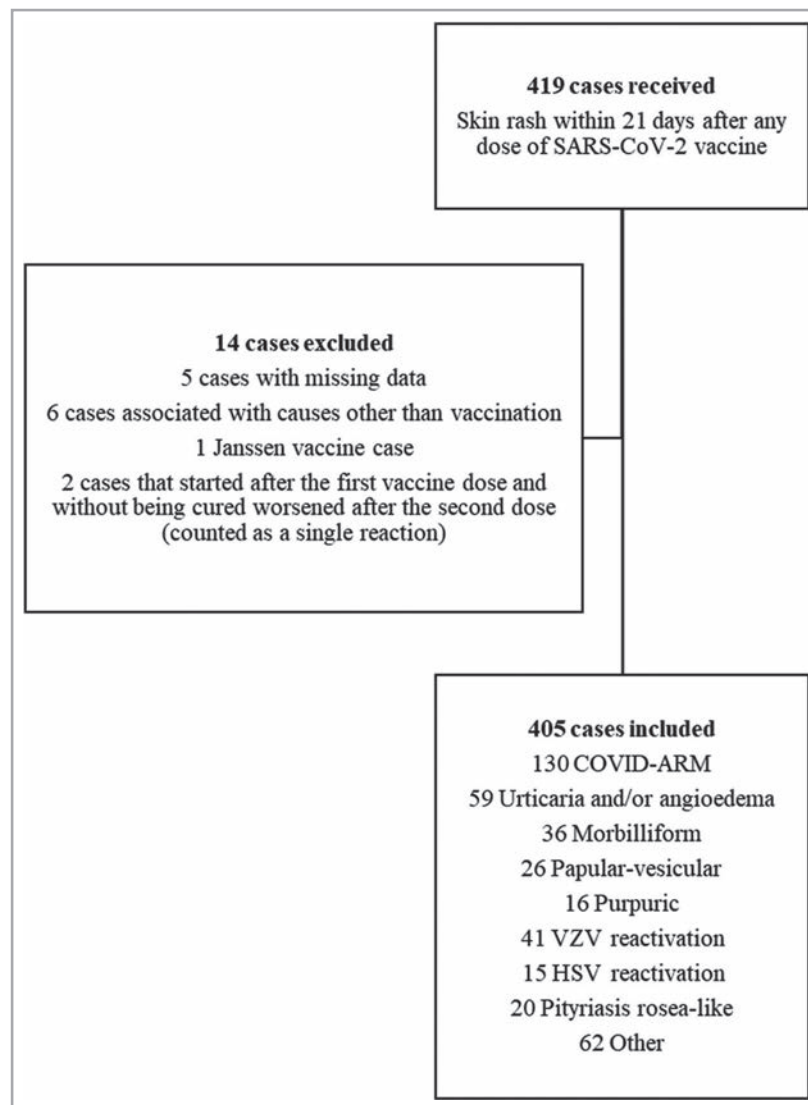


Figure 1 Study flowchart of the inclusion and exclusion of reported reactions. SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; HSV, herpes simplex virus; VZV, varicella zoster virus.

AZD1222 vaccine as second doses were not administered during the study period. Fourteen patients with first-dose reactions [$n = 14/165$ (8.5%)] after mRNA vaccines developed a second-dose reaction, of whom seven had the same reaction and seven had different reactions.

Reactions were located at the injection site in 131 cases (32.3%) and beyond the injection site in 274 (67.7%) (138 local and 136 generalized). The mean (SD) time to onset was 5.1 (4.4) days after vaccination and the mean (SD) duration was 12.2 (13.1) days.

Clinical images were available for 293 reactions (72.3%). Six major clinical morphological reaction patterns were described in 287 reactions (70.9%). Other miscellaneous cutaneous reactions were reported after vaccination. Photographic examples and the main features of each pattern are shown in Figure 2 and Table 2, and Appendix S1 (Photographic atlas, see Supporting Information). The six major patterns described

were (in order of frequency): (i) local injection site reactions [commonly known as 'COVID arm'; $n = 130$ (32.1%)] – erythematous patches or swollen plaque at the injection site, of which 53.8% were delayed (≥ 4 days after vaccination); (ii) urticaria and/or angioedema [$n = 59$ (14.6%)] – hives mostly distributed on the trunk, or generalized, and usually appearing > 24 h postvaccination (93.2%); (iii) morbilliform [$n = 36$ (8.9%)] – an erythematous, maculopapular rash reminiscent of measles, mostly generalized affecting the trunk and limbs; (iv) papulovesicular or pseudovesicular [$n = 26$ (6.4%)] – small papules/vesicles with surrounding erythema, without herpetiform arrangement; (v) pityriasis rosea-like [$n = 20$ (4.9%)] – erythematous, scaly oval-shaped plaques in a 'Christmas tree' distribution on the trunk; and (vi) purpuric rashes [$n = 16$ (4.0%)] – mostly located in the limbs. According to the histopathology, four reactions were consistent with small-vessel vasculitis.

Table 1 Baseline patient characteristics

No. of patients	391
No. of reactions	405
No. of patients with reported reactions after both doses	14
Mean (SD) age (years)	50.7 (17.6)
Range	20–95
Sex	
Female	325 (80.2)
Male	80 (19.8)
Medical history	
Atopic dermatitis	28 (6.9)
Allergic asthma	24 (5.9)
Allergic rhinitis	42 (10.4)
Urticaria	26 (6.4)
History of allergy to drugs or excipients	
Yes	47 (11.6)
No	358 (88.4)
Any antibiotic	23 (5.7)
ASA and/or NSAIDs	16 (4.0)
Iodine	4 (1.0)
History of cutaneous reactions to other vaccines	9 (2.2)
Previous diagnosis of SARS-CoV-2 infection ^a	
Yes	45 (11.1)
No	360 (88.9)
Clinical suspicion only	2 (4.4)
PCR+	33 (73.3)
Antibody+	11 (24.4)
Rapid antigen test+	3 (6.7)
Cutaneous manifestations after SARS-CoV-2 infection	
Yes	7/45
Maculopapular rash	3/7
Urticaria	2/7
Morbilliform rash	1/7
Pseudovesicular rash	1/7

Data are n (%) unless otherwise indicated. ASA, acetylsalicylic acid; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PCR, polymerase chain reaction; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. ^aSome patients were diagnosed by one or more methods.

Cutaneous findings not included in this classification were grouped as: (i) flare/reactivation of latent pre-existing cutaneous infection or condition [VZV, $n = 41$ (10.1%); herpes simplex virus (HSV), $n = 15$ (3.7%); psoriasis ($n = 6$); lichen planus ($n = 3$)]; (ii) new-onset condition [$n = 31$ (7.6%)], listed in Table 3; and (iii) nonclassifiable [$n = 22$ (5.4%)].

The most frequently reported reactions were injection site reactions in women [$n = 124/325$ (38.1%)] and VZV reactivation in men [$n = 16/80$ (20%)]. Systemic symptoms associated with the skin rash were present in 207 patients (51.1%), particularly in those with the COVID arm pattern (64.6%), with low fever/fever being the most frequent symptom in this group (45.3%). The earliest pattern that appeared was the morbilliform pattern (mean 4 days), the last was VZV reactivation (mean 6.9 days) and the longest lasting was pityriasis rosea-like (mean 25.2 days).

Thirty-one patients (7.7%) were taking new drugs at the time of the cutaneous reaction, of which acetaminophen was the most frequent [$n = 9/31$ (29%)].

Forty-five patients (11.1%) had been diagnosed with mild or asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Seven (15.5%) had cutaneous reactions after both infection and vaccination. Cutaneous reactions after vaccination and their severity in this group are shown in Table S1 (see Supporting Information). There were no significant differences in the severity of cutaneous reactions between this group and patients with no prior SARS-CoV-2 infection (22.1% vs. 21% of severe/very severe reactions).

Dermatological findings and systemic symptoms according to type of vaccine are shown in Table 3. There were more reactions in men who received the BNT162b2 [$n = 49$ (30.1%)] vaccine than with the mRNA-1273 [$n = 14$ (9.5%)] and AZD1222 [$n = 17$ (17.9%)] vaccines. Nearly all patients with a reaction to the Moderna vaccine were women (90.5%). The most frequently reported patterns in each vaccine group were VZV infection (BNT162b2, 17.2%), COVID arm (mRNA-1273, 61.9%) and urticaria (AZD1222, 21.1%).

In total, 166 reactions (41.0%) were classified as grade 1 (mild), 154 (38.0%) as grade 2 (moderate), 80 (19.8%) as grade 3 (severe) and five (1.2%) as grade 4 (very severe). Very severe reactions included one case each of morbilliform rash progressing to erythroderma, bullous pemphigoid, acute generalized exanthematous pustulosis, vasculitis and urticaria. Fifty-eight patients (14.3%) took sick leave, mostly due to herpes zoster [$n = 15/58$ (25.9%)] and urticaria [$n = 10/58$ (17.2%)]. Severe/very severe cases were reported more frequently with the BNT162b2 (25.2% and 2.4%, respectively) and AZD1222 (25.3% and 1.0%, respectively) vaccines. No patient died. Treatment was required in 328 cases (81%) and is detailed in Table 2.

Discussion

We described dermatological reactions after vaccination with three SARS-CoV-2 vaccines (two mRNA and one adenovirus-vectored vaccines) and classified them into six well-defined morphological reactions patterns and new-onset or reactivation of dermatosis.

Initial reports mostly described local injection site reactions and, subsequently, other miscellaneous skin reactions after mRNA vaccination.^{4,5,7,13,15,18–27} In 2021, McMahon *et al.* published a large registry-based study (mostly with the mRNA-1273 vaccine) in healthcare workers and older people, describing not only injection site reactions, but also urticarial and morbilliform rashes.²⁸

Unlike the study of McMahon *et al.*,²⁸ our data entry, description and assignment of clinical patterns were made by dermatologists and were mostly supported by photographs. Case collection throughout Spain and the 3-month recruitment period permitted a more representative sample beyond healthcare workers and older people.

Reactions were more frequent in women (80.2%), which may reflect a real difference or reporting bias, although



Figure 2 Summary of the main features of the six reaction patterns.

women are known to have greater reactivity to vaccines,²⁹ and 60% of vaccinated people in Spain were women at the time of the study.¹² Therefore, women's immune systems may be more reactive to SARS-CoV-2 proteins, which would result in lower susceptibility to the disease and greater reactivity to vaccines.

Few people had previous atopic dermatitis (6.9%) or urticaria (6.4%). In the general population, the prevalence of atopic dermatitis is around 10%,^{30,31} and the lifetime prevalence of acute urticaria is approximately 20%,³² so it cannot be concluded that previous atopy or acute urticaria predisposes to SARS-CoV-2 vaccine cutaneous reactions. However, 18.6% of patients with acute urticarial reactions to vaccines in our study had a history of urticaria. Case-control studies are needed to clarify this association. Only 7.7% of people were receiving new drugs (mainly acetaminophen) at the time of the reaction, and this factor was therefore unlikely to be related to cutaneous reactions.

There was a previous diagnosis of SARS-CoV-2 in 11.1% of cases, similar to the seroprevalence in Spain at the time of writing (9.9%).³³ The severity of cutaneous reactions in this group did not differ from the rest of the sample. Thus, prior SARS-CoV-2 infection does not seem to predispose to cutaneous reactions or more severe reactions, after vaccination.

The COVID arm, the most reported pattern was described after vaccination with all three vaccines, particularly mRNA-1273 (70.0%), and almost exclusively in women (95.4%). This pattern had the closest association with systemic symptoms (64.6%).

Two-thirds of reported reactions were beyond the injection site. Each morphological pattern seems to correspond to a

different spectrum of delayed hypersensitivity reaction, with most of the few skin biopsies that were performed showing nonspecific changes consistent with this reaction. In contrast to previous series,²⁸ some reactions were scarce (chilblain-like/pernio) or unrepresented (erythromelalgia), while other reactions were more frequently reported (pityriasis rosea-like, VZV reactivations and papulovesicular rashes). The morbilliform and purpuric patterns were reported mostly after BNT162b2 and AZD1222 vaccination, and were associated with more severe reactions. VZV reactivation was more frequent after BNT162b2 vaccination and in men.

UK spontaneous AE reports are the main information source on AZD1222 vaccine cutaneous reactions,³⁴ which, in our series, were mainly acute urticaria (21.1%), injection site reactions (16.8%) and morbilliform rash (11.6%). Owing to the precautionary suspension of the vaccine in the initial target population, we could not study the second dose.

We found a large number of herpes reactivations (VZV and HSV, 13.8%). For VZV, the number [$n = 41$ (10.1%)], severity (36.6% took sick leave) and the percentage in healthy people aged < 50 years (29.2%) were particularly striking.^{35,36} There were fewer HSV than VZV reactivations, probably because patients with HSV do not usually seek medical care. We also found pityriasis rosea-like eruptions, which might have been due to human herpesvirus 6 and 7 reactivation. These herpetic reactivations were also described after SARS-CoV-2 infection and other vaccinations.^{8,9,37,38} Taken together, these data strengthen a causal link between herpesvirus reactivation and the SARS-CoV-2 vaccine. A plausible mechanism is that a strong specific immune response against

Table 2 Characteristics of patients with cutaneous reactions (n = 405) after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccination

Characteristics	COVID arm	HSV reactivation	VZV reactivation	Papular vesicular	Pityriasis rosea-like	Morbiliform	Urticaria and/or angioedema	Purpuric	P-value
No. of cases	130 (32.1)	15 (3.7)	41 (10.1)	26 (6.4)	20 (4.9)	36 (8.9)	59 (14.6)	16 (4.0)	–
Mean (SD) age (years)	48.8 (15.7)	44.0 (14.6)	60.6 (17.4)	43.5 (15.4)	39.7 (15.3)	50.4 (20.8)	47.9 (15.5)	55.9 (20.5)	< 0.001
Sex									< 0.001
Female	124 (95.4)	12 (80.0)	25 (61.0)	22 (84.6)	15 (75.0)	27 (75.0)	46 (78.0)	11 (68.8)	
Male	6 (4.6)	3 (20.0)	16 (39.0)	4 (15.4)	5 (25.0)	9 (25.0)	13 (22.0)	5 (31.2)	
Medical history									0.0
Atopic dermatitis	12 (9.2)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.8)	2 (10.0)	4 (11.1)	6 (10.2)	1 (6.3)	0.714
Allergic asthma	6 (4.6)	2 (13.3)	1 (2.4)	4 (15.4)	0 (0.0)	5 (13.9)	1 (1.7)	0 (0.0)	0.030
Allergic rhinitis	13 (10.0)	2 (13.3)	2 (4.9)	2 (7.7)	5 (25.0)	8 (22.2)	5 (8.5)	1 (6.3)	0.147
Urticaria	6 (4.6)	0 (0.0)	2 (4.9)	1 (3.8)	2 (10.0)	2 (5.6)	11 (18.6)	0 (0.0)	0.053
History of allergy to drugs or excipients	19 (14.6)	0 (0.0)	2 (4.9)	1 (3.8)	0 (0.0)	8 (22.2)	5 (8.5)	4 (25.0)	0.023
History of cutaneous reactions to other vaccines	5 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0.835
Vaccine									< 0.001
BNT162b2 (Pfizer)	23 (17.7)	5 (33.3)	28 (68.3)	11 (42.3)	11 (55.0)	19 (52.8)	24 (40.7)	7 (43.8)	
mRNA-1273 (Moderna)	91 (70.0)	4 (26.7)	6 (14.6)	7 (26.9)	5 (25.0)	6 (16.7)	15 (25.4)	0 (0.0)	
AZD1222 (AstraZeneca)	16 (12.3)	6 (40.0)	7 (17.1)	8 (30.8)	4 (20.0)	11 (30.5)	20 (33.9)	9 (56.2)	0.969
Vaccination dose at the time of cutaneous reaction									
First	85 (65.4)	9 (60.0)	26 (63.4)	18 (69.2)	12 (60.0)	25 (69.4)	35 (59.3)	11 (68.8)	
Second	45 (34.6)	6 (40.0)	15 (36.6)	8 (30.8)	8 (40.0)	11 (30.6)	24 (40.7)	5 (31.2)	
Mean (SD) time to onset after vaccination (days)	4.9 (3.7)	4.6 (4.0)	6.9 (6.4)	6.4 (5.2)	6.3 (3.6)	4.0 (3.9)	4.9 (3.4)	7.6 (5.4)	0.002
Mean (SD) duration of the reaction (days) ^a	7.4 (4.1)	9.3 (5.9)	12.1 (6.8)	19.3 (17.2)	25.2 (14.5)	10.3 (12.0)	7.5 (10.0)	15.7 (11.9)	< 0.001
Photograph availability	83 (63.8)	10 (66.7)	30 (73.2)	26 (100)	19 (95)	29 (80.5)	35 (59.3)	15 (93.8)	< 0.001
Associated skin symptoms									
Yes	118 (90.8)	14 (93.3)	38 (92.7)	24 (92.3)	11 (55.0)	30 (83.3)	54 (91.5)	9 (56.2)	< 0.001
No	12 (9.2)	1 (6.7)	3 (7.3)	2 (7.7)	9 (45.0)	5 (13.9)	5 (8.5)	7 (43.8)	
Itch	74 (56.9)	3 (20.0)	14 (34.1)	23 (88.5)	10 (50.0)	28 (77.8)	49 (83.1)	5 (31.2)	< 0.001
Pain	62 (47.7)	4 (26.7)	34 (82.9)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.2)	4 (25.0)	< 0.001
Stinging	25 (19.2)	8 (53.3)	14 (34.1)	2 (7.7)	0 (0.0)	6 (16.7)	8 (13.6)	0 (0.0)	< 0.001
Burning	19 (14.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	< 0.001
Dysaesthesia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	0.354
Painful lymph node	8 (6.2)	1 (6.7)	4 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.175
Systemic symptoms									
Yes	84 (64.6)	8 (53.3)	20 (48.8)	11 (42.3)	8 (40.0)	16 (44.4)	29 (49.2)	5 (31.2)	0.046
No	46 (35.4)	7 (46.7)	21 (51.2)	15 (57.7)	12 (60.0)	20 (55.6)	30 (50.8)	11 (68.8)	
Cough	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	0.377
Dyspnoea	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (3.4)	0 (0.0)	0.520
Low fever (37.1–38 °C)	31 (23.8)	1 (6.7)	10 (24.4)	5 (19.2)	4 (20.0)	5 (13.9)	8 (13.6)	1 (6.3)	0.416
Fever (> 38 °C)	28 (21.5)	4 (26.7)	1 (2.4)	1 (3.8)	0 (0.0)	5 (13.9)	6 (10.2)	0 (0.0)	0.002
Myalgia	37 (28.5)	4 (26.7)	2 (4.9)	4 (15.4)	3 (15.0)	8 (22.2)	10 (16.9)	2 (12.5)	0.060

(continued)

Table 2 (continued)

Characteristics	COVID arm	HSV reactivation	VZV reactivation	Papular vesicular	Pityriasis rosea-like	Morbilliform	Urticaria and/or angioedema	Purpuric	P-value
Asthenia	38 (29.2)	5 (33.3)	8 (19.5)	5 (19.2)	1 (5.0)	11 (30.6)	15 (25.4)	5 (31.2)	0.342
Headache	29 (22.3)	3 (20.0)	6 (14.6)	3 (11.5)	3 (15.0)	8 (22.2)	13 (22.0)	3 (18.8)	0.891
Nausea/vomiting/diarrhoea	17 (13.1)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (5.0)	4 (11.1)	6 (10.2)	1 (6.3)	0.236
Anosmia/ageusia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.224
Severity of cutaneous reaction									< 0.001
Mild (grade 1)	66 (50.8)	9 (60.0)	13 (31.7)	10 (38.5)	5 (25.0)	10 (27.8)	21 (35.6)	9 (56.3)	
Moderate (grade 2)	64 (49.2)	6 (40.0)	23 (56.1)	7 (26.9)	2 (10.0)	8 (22.2)	17 (28.8)	4 (25.0)	
Severe (grade 3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (12.2)	9 (34.6)	13 (65.0)	17 (47.2)	20 (33.9)	2 (12.5)	
Very severe (grade 4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (1.7)	1 (6.3)	
Medical sick leave									< 0.001
Yes	10 (7.7)	1 (6.7)	15 (36.6)	3 (11.5)	0 (0.0)	8 (22.2)	10 (16.9)	5 (31.2)	
No	120 (92.3)	14 (93.3)	26 (63.4)	23 (88.5)	20 (100)	28 (77.8)	49 (83.1)	11 (68.8)	
Treatment of cutaneous reactions									
Yes	93 (71.5)	12 (80.0)	40 (97.6)	22 (84.6)	13 (65.0)	30 (83.3)	57 (96.6)	8 (50.0)	< 0.001
No	37 (28.5)	3 (20.0)	1 (2.4)	4 (15.4)	7 (35.0)	6 (16.7)	2 (3.4)	8 (50.0)	
Topical corticosteroids	48 (36.9)	1 (6.7)	1 (2.4)	12 (46.2)	9 (45.0)	12 (33.3)	16 (27.1)	4 (25.0)	< 0.001
Systemic corticosteroids	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (23.1)	1 (5.0)	9 (25.0)	15 (25.4)	5 (31.2)	< 0.001
Topical antibiotics	5 (3.8)	1 (6.7)	7 (17.1)	5 (19.2)	1 (5.0)	1 (2.8)	3 (5.1)	0 (0.0)	0.024
Oral antibiotics	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.601
Paracetamol	42 (32.3)	0 (0.0)	6 (14.6)	2 (7.7)	1 (5.0)	3 (8.3)	3 (5.1)	1 (6.3)	< 0.001
NSAIDs	12 (9.2)	0 (0.0)	7 (17.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	0.057
Oral antihistamines	33 (25.4)	0 (0.0)	3 (7.3)	17 (65.4)	7 (35.0)	22 (61.1)	53 (89.8)	2 (12.5)	< 0.001
Adrenaline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0.621
Systemic antiviral	0 (0.0)	10 (66.7)	38 (92.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	< 0.001
New drugs (last 5 weeks) before the onset of cutaneous reaction	9 (6.9)	0 (0.0)	4 (9.8)	3 (11.5)	1 (5.0)	3 (8.3)	4 (6.8)	4 (25.0)	0.370
Prior diagnosis of SARS-CoV-2 infection	19 (14.6)	2 (13.3)	3 (7.3)	1 (3.8)	2 (10.0)	5 (13.9)	6 (10.2)	1 (6.3)	0.808

Data are presented as n (%), unless otherwise stated. P-values are from χ^2 -tests for qualitative variables and ANOVA for quantitative variables. HSV, herpes simplex virus; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; VZV, varicella zoster virus. *Missing data for 12 patients; the percentages were calculated using the available data.

Table 3 Characteristics of patients with cutaneous reactions (n = 405) according to vaccine

Characteristics	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	mRNA-1273 (Moderna)	AZD1222 (AstraZeneca)	P-value
No. of cases	163 (40.2)	147 (36.3)	95 (23.5)	
Mean (SD) age (years)	55.3 (20.7)	46.1 (13.8)	50.0 (15.2)	< 0.001
Sex				
Female	114 (69.9)	133 (90.5)	78 (82.1)	< 0.001
Male	49 (30.1)	14 (9.5)	17 (17.9)	
Medical history				
Atopic dermatitis	9 (5.5)	9 (6.1)	10 (10.5)	0.278
Allergic asthma	11 (6.7)	10 (6.8)	3 (3.2)	0.426
Allergic rhinitis	19 (11.6)	14 (9.5)	9 (9.5)	0.784
Urticaria	9 (5.5)	11 (7.5)	6 (6.3)	0.780
History of allergy to drugs or excipients				
Yes	20 (12.2)	18 (12.2)	9 (9.5)	0.760
No	143 (87.7)	129 (87.8)	86 (90.5)	
History of cutaneous reactions to other vaccines				
Yes	5 (3.1)	4 (2.7)	0 (0.0)	0.261
No	158 (96.9)	143 (97.3)	95 (100)	
Cutaneous reaction				
COVID arm	23 (14.1)	91 (61.9)	16 (16.8)	< 0.001
HSV reactivation	5 (3.1)	4 (2.7)	6 (6.3)	0.301
VZV reactivation	28 (17.2)	6 (4.1)	7 (7.4)	< 0.001
Papulovesicular	11 (6.7)	7 (4.8)	8 (8.4)	0.371
Pityriasis rosea-like	11 (6.7)	5 (3.4)	4 (4.2)	0.419
Morbilliform	19 (11.7)	6 (4.1)	11 (11.6)	0.037
Urticaria and/or angioedema	24 (14.7)	15 (10.2)	20 (21.1)	0.065
Purpuric	7 (4.3)	0 (0.0)	9 (9.5)	0.001
Other ^a	35 (21.5)	13 (8.8)	14 (14.7)	0.008
Vaccination dose at the time of cutaneous reaction				
First	82 (50.3)	83 (56.5)	95 (100)	< 0.001
Second	81 (49.7)	64 (43.5)	0 (0.0)	
Systemic symptoms				
No	104 (63.8)	54 (36.7)	40 (42.1)	
Cough	2 (1.2)	3 (2.0)	0 (0.0)	0.374
Dyspnoea	3 (1.8)	4 (2.7)	0 (0.0)	0.309
Low fever (37.1–38 °C)	21 (12.9)	33 (22.4)	16 (16.8)	0.084
Fever (> 38°C)	6 (3.7)	30 (20.4)	16 (16.8)	< 0.001
Myalgia	20 (12.3)	37 (25.2)	22 (23.2)	0.010
Asthenia	27 (16.6)	44 (29.9)	32 (33.7)	0.003
Headache	17 (10.4)	34 (23.1)	25 (26.3)	0.002
Nausea/vomiting/diarrhoea	8 (4.9)	18 (12.2)	10 (10.5)	0.062
Anosmia/ageusia	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0.598
Severity of cutaneous reaction				
Mild (grade 1)	66 (40.5)	64 (43.5)	36 (37.9)	0.002
Moderate (grade 2)	52 (31.9)	68 (46.3)	34 (35.8)	
Severe (grade 3)	41 (25.2)	15 (10.2)	24 (25.3)	
Very severe (grade 4)	4 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	
Medical sick leave				
Yes	30 (18.4)	10 (6.8)	18 (18.9)	0.005
No	133 (81.6)	137 (93.2)	77 (81.1)	

Data are presented as n (%) unless stated otherwise. P-values are derived from χ^2 -tests for qualitative variables and ANOVA for quantitative variables. HSV, herpes simplex virus; VZV, varicella zoster virus. ^aOther^a includes: (i) flare/reactivation of latent pre-existing cutaneous infection or condition [VZV, n = 41 (10.1%); HSV, n = 15 (3.7%); psoriasis, n = 6; lichen planus, n = 3]; (ii) new-onset condition (psoriasis, n = 3; eczema, n = 7; chilblain-like/pernio, n = 3; acute generalized exanthematous pustulosis, n = 2; Raynaud syndrome, n = 2; bullous pemphigoid, n = 2; erythema multiforme, n = 2; generalized morphea, n = 1; cutaneous B lymphoma, n = 1; livedo reticularis, n = 1; symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema-like eruption, n = 1; erythema nodosum, n = 1; reaction to facial dermal fillers, n = 1; scrotal tongue, n = 1; xanthionchia (n = 1), staphylococcal skin infection, n = 1; ankle oedema secondary to deep vein thrombosis, n = 1); and (iii) nonclassifiable.

SARS-CoV-2 or the S protein from vaccines may distract the cell-mediated control of another, latent virus.

New-onset or worsening of inflammatory conditions were also reported, including psoriasis, lichen planus and bullous pemphigoid. These conditions were previously described after SARS-CoV-2 and other vaccinations.^{20,28,39–43} As previously stated,⁴³ vaccines may exacerbate skin manifestations in patients with immune-mediated skin diseases, but further investigation is necessary.

The patterns found in this and previous studies are heterogeneous and similar to those described in association with SARS-CoV-2 infection.^{8,9,28} One case repeated the same papulovesicular rash after SARS-CoV-2 infection and vaccination. Therefore, the host immune response to the infection, and not direct viral damage, may cause these skin manifestations. However, a delayed hypersensitivity reaction against vaccine excipients cannot be ruled out.

Although most reactions were classified as mild/moderate, 21% were considered severe/very severe. This degree of severity was not reported in the study by McMahon *et al.*²⁸ This percentage is most likely over-represented (reporting bias) but should not be ignored, as some reactions may be life threatening.

The study has some limitations. Firstly, the design did not permit causal associations or the measurement of risks or incidence. We could not compare the incidence or severity of cutaneous reactions by vaccine type, as vaccine distribution depended on availability during the study period. Secondly, the data collection period was short, which might limit study of the comprehensive data and evolution, especially after the second doses and AZD1222 vaccination. Thirdly, only 12.3% of cases were biopsied and histopathology might have prevented misclassification. Fourthly, there was a possible reporting bias towards previously reported or more serious reactions. Fifthly, SARS-CoV-2 infection after vaccination cannot be excluded as a plausible cause of cutaneous reactions. Finally, the lack of ethnic diversity in our sample does not permit generalization of the results.

In conclusion, we have described and classified cutaneous reactions reported after SARS-CoV-2 vaccination in a large Spanish case series. Most reactions were mild/moderate and self-limiting, but some were severe/very severe and required treatment. Better knowledge of these reactions may aid physicians during mass vaccination and reassure patients seeking advice.

Acknowledgments

We thank the following Spanish dermatologists for their generous contributions: I. García-Doval, J. Sola-Ortigosa, S. Mateo Suárez, M. Elosua González, D. Ruiz Sanchez, B. Roque Quintana, M. Sidro Sarto, C.F. Vázquez Chinchay, J.F. Millán Calletano, A. Rodríguez-Villa Lario, E. Amores Martín, A. Suarez Valle, J. Fernández Vazquez, J. Riera Monroig, L. Armillas-Llitas, M. Corral Forteza, J. Arandes Marcocci, J. Jimenez Cauhe, G. Selda Enriquez, L. Haya Martinez, A. Frías Sanchez, A. Pérez Pérez, M. Salleras Redonnet, A. Tuneu Valls, I. Fuertes

De la Vega, M. Alegre Fernández, E. Baselga Torres, I. Escandel Gonzalez, A. Fernández Orland, A. Lopez Valle, V. García-Patos Briones, M.C. Juárez Dobjanschi, G. Aparicio Español, C. Ferrándiz Pulido, A. Castany Pich, V. Cabezas Calderón and C. Plà Ferrer. We also thank primary care physicians from the Granollers-Valles Oriental area, Spain (J. Alonso, M. Vilageliu, A. Estefanell, M. Manzano, M. Martín-Gil), Dr M. Ribell (Internal Medicine Department, Hospital General de Granollers), and the Pharmacovigilance and Occupational Health departments and technical committee of the Hospital Clinic of Barcelona, Maria Angeles Diaz Sotero (Hospital de Móstoles) and Joana Guerrero (Hospital General de Granollers), Spain. **This study formed part of the PhD degree of Alba Català, Department of Medicine, Dermatology, Universidad Autónoma de Barcelona, Spain.**

References

- Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA* 2020; **323**:709–10.
- World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines – 20 March 2020. Available at: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1> (last accessed 20 July 2021).
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020; **586**:516–27.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B *et al.* Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021; **384**:403–16.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N *et al.* Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; **383**:2603–15.
- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2021; **396**:1979–93.
- Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G *et al.* Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2021; **384**:1824–35.
- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G *et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; **183**:71–7.
- Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of COVID-19: a worldwide review. *JAAD Int* 2021; **2**:119–33.
- Marzano AV, Genovese G, Moltrasio C *et al.* The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: an Italian multicenter study of 200 adult patients. *J Am Acad Dermatol* 2021; **84**:1356–63.
- Genovese G, Moltrasio C, Bert E *et al.* Skin manifestations associated with COVID-19 current knowledge and future perspectives. *Dermatology* 2021; **237**:1–12.
- Gobierno de España, Ministerio de Sanidad. 5º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19. Available at: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/5o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/> (last accessed 20 July 2021).
- Fernandez-Nieto D, Hammerle J, Fernandez-Escribano M *et al.* Skin manifestations of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in healthcare workers. 'COVID-arm': a clinical and histological characterization. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2021; **35**:e425–7.

- 14 Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR et al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2021; **384**:1273–7.
- 15 Wei N, Fishman M, Wattenberg D et al. ‘COVID arm’: a reaction to the Moderna vaccine. *JAAD Case Rep* 2021; **10**:92–5.
- 16 Johnston MS, Galan A, Watsky KL, Little AJ. Delayed localized hypersensitivity reactions to the Moderna COVID-19 vaccine: a case series. *JAMA Dermatol* 2021; **157**:716–20.
- 17 Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US – December 14, 2020–January 18, 2021. *JAMA* 2021; **325**:1101–2.
- 18 Munavalli GG, Guthridge R, Knutsen-Larson S et al. COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment. *Arch Dermatol Res* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00403-021-02190-6>
- 19 Munavalli GG, Knutsen-Larson S, Lupo MP, Geronemus RG. Oral angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of delayed inflammatory reaction to dermal hyaluronic acid fillers following COVID-19 vaccination—a model for inhibition of angiotensin II-induced cutaneous inflammation. *JAAD Case Rep* 2021; **10**:63–8.
- 20 Hiltun I, Sarriugarte J, Martínez-de-Esproncada I et al. Lichen planus arising after COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; **35**:e414–15.
- 21 Burlando M, Russo R, Cozzani E, Parodi A. COVID-19 “second wave” and vaccines: the dermatologists’ perspective. *Int J Dermatol* 2021; **60**:889–90.
- 22 Gambichler T, Scholl L, Ocker L, Stranzenbach R. Prompt onset of erythema multiforme following the first BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; **35**:e415–16.
- 23 Pileri A, Guglielmo A, Raone B, Patrizi A. Chilblain lesions after COVID-19 mRNA vaccine. *Br J Dermatol* 2021; **185**:e3.
- 24 Piccolo V, Bassi A, Argenziano G et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine-induced chilblain-like lesions reinforces the hypothesis of their relationship with SARS-CoV-2. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; **35**:e493–e4.
- 25 Akdaş E, İltar N, Ögüt B, Erdem Ö. Pityriasis rosea following CoronaVac COVID-19 vaccination: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; **35**:e491–e3.
- 26 Cyrenne B, Al-Mohammadi F, DeKoven J, Alhusayen R. Pityriasis rosea-like eruptions following vaccination with BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; **35**:e546–e8.
- 27 Busto-Leis JM, Servera-Negre G, Mayor-Ibarguren A et al. Pityriasis rosea, COVID-19 and vaccination: new keys to understand an old acquaintance. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; **35**:e489–e91.
- 28 McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M 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**:46–55.
- 29 Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect Dis* 2010; **10**:338–49.
- 30 Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy* 2015; **70**:836–45.
- 31 McKenzie C, Silverberg JL. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; **123**:173–8.
- 32 Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; **73**:1393–414.
- 33 Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R et al; ENE-COVID Study Group. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020; **396**:535–44.
- 34 HM Government. COVID-19 AstraZeneca vaccine analysis. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/983475/COVID-19_vaccine_AstraZeneca_analysis_print.pdf (last accessed 20 July 2021).
- 35 Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines* 2015; **3**:109–20.
- 36 Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, Cabrera LM et al. Varicella-zoster virus reactivation after SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination: report of 5 cases. *JAAD Case Rep* 2021; **12**:58–9.
- 37 Mintz L. Recurrent herpes simplex infection at a smallpox vaccination site. *JAMA* 1982; **247**:2704–5.
- 38 Drago F, Ciccarese G, Javor S, Parodi A. Vaccine-induced pityriasis rosea and pityriasis rosea-like eruptions: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; **30**:544–5.
- 39 Baykal C, Okan G, Sarica R. Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2001; **44**(Suppl. 2):348–50.
- 40 Downs AM, Lear JT, Bower CP, Kennedy CT. Does influenza vaccination induce bullous pemphigoid? a report of four cases. *Br J Dermatol* 1998; **138**:363.
- 41 Rosengard HC, Wheat CM, Tilson MP, Cuda JD. Lichen planus following tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination: a case report and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep* 2018; **6**:20503131X17750335.
- 42 Munguía-Calzada P, Drake-Monfort M, Armesto S et al. Psoriasis flare after influenza vaccination in Covid-19 era: a report of four cases from a single center. *Dermatol Ther* 2021; **34**:e14684.
- 43 Ferretti F, Cannatelli R, Benucci M. How to manage COVID-19 vaccination in immune-mediated inflammatory diseases: an expert opinion by the IMIDs Study Group. *Front Immunol* 2021; **12**:656362.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher’s website:

Appendix S1 Photographic atlas: Cutaneous reactions after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination.

Table S1 Cutaneous reactions and their severity after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccines in people who had previous SARS-CoV-2 infection.

Powerpoint S1 Journal Club Slide Set.

Video S1 Author video.

6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

6.1. Manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por SARS-CoV-2

En el estudio que finalizó con la primera publicación, se recogieron datos de 429 casos, del 3 al 16 de abril de 2020, durante el pico de la primera ola epidémica en España. Se excluyeron cinco casos por ser compatibles con otro diagnóstico (tres herpes zoster y dos psoriasis). Asimismo, 31 pacientes con lesiones cutáneas fueron excluidos por no cumplir con la definición de COVID-19 confirmado o sospechoso de la ECDC del momento, y 18 fueron excluidos por falta de información (**Figura 21**). La impresión general fue que la mayoría de los pacientes excluidos presentaban lesiones similares, en su mayoría descritas como acrales. La muestra final incluyó 375 pacientes. La tasa de mortalidad en la muestra fue de 1,9%.

6.1.1 Patrones clínicos

El consenso que siguió a la revisión de las imágenes condujo a la descripción de cinco patrones clínicos principales (**Figura 19, Tabla 1 publicada en el artículo**).

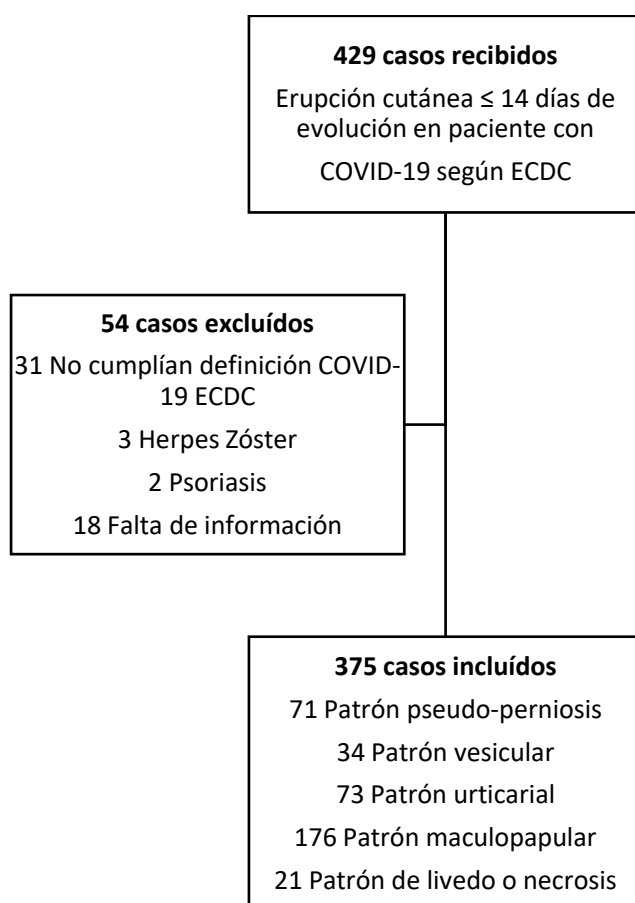


Figura 19. Diagrama de flujo del estudio con los casos incluidos y excluidos de las manifestaciones cutáneas notificadas.

6.1.2 Características asociadas a cada patrón clínico

Los grupos fueron los siguientes:

1. **Patrón de pseudo-perniosis (N=71, 19% de los casos).** Grupo formado por casos con áreas acrales eritemato-edematosas, algunas con vesículas o pústulas. Estas lesiones se parecían a las perniosis y tenían áreas purpúricas, afectando los pies y las manos (**Figura 20 A-C**). Por lo general, fueron asimétricas.
2. **Patrón vesicular (N=34, 9% de los casos).** Grupo formado por casos con pequeñas vesículas monorfas (a diferencia de las lesiones en distinto estado de evolución en la varicela) (**Figura 21 A-C**).
3. **Patrón urticarial (N=73, 19% de los casos) (Figura 22 A-C).** Grupo formado por casos con habones evanescentes con o sin dermografismo, mayoritariamente distribuidos en el tronco o dispersos.
4. **Patrón maculopapular (N=176, 47% de los casos).** El patrón maculopapular fue el más polimórfico (**Figura 23 A-F**). La mayoría de casos fueron erupciones exantemáticas generalizadas o morbiliformes afectando al tronco. Algunos casos (N=4) mostraron distribución perifolicular y diversos grados de descamación, otros fueron descritos como similares a la pitiriasis rosada (N=10). La púrpura también estuvo presente a veces (N=25), de forma puntiforme o en áreas más grandes. Unos pocos casos mostraron pápulas infiltradas en las extremidades, principalmente en el dorso de las manos, asemejando a un *eritema elevatum diutinum* (N=4), y también hubo casos de erupciones eritemato-violáceas en diana, similares al eritema multiforme (N=17).
5. **Patrón de livedo o necrosis (N=21, 6% de los casos).** Estos pacientes presentaron diferentes grados de lesiones sugestivas de enfermedad vascular oclusiva. Se incluyeron casos de livedo transitoria, de livedo racemosa y de pacientes con áreas de isquemia troncal o acral (**Figura 24 A-B**).

Ejemplos fotográficos de cada patrón se muestran en el **Anexo** (Atlas fotográfico).

Los dermatólogos también percibieron un aumento en el número de casos de herpes zoster en pacientes con COVID-19, aunque estos casos no fueron incluidos en el registro.



Figura 20. Casos de pseudo-perniosis.



Figura 21. Casos de patrón vesicular.

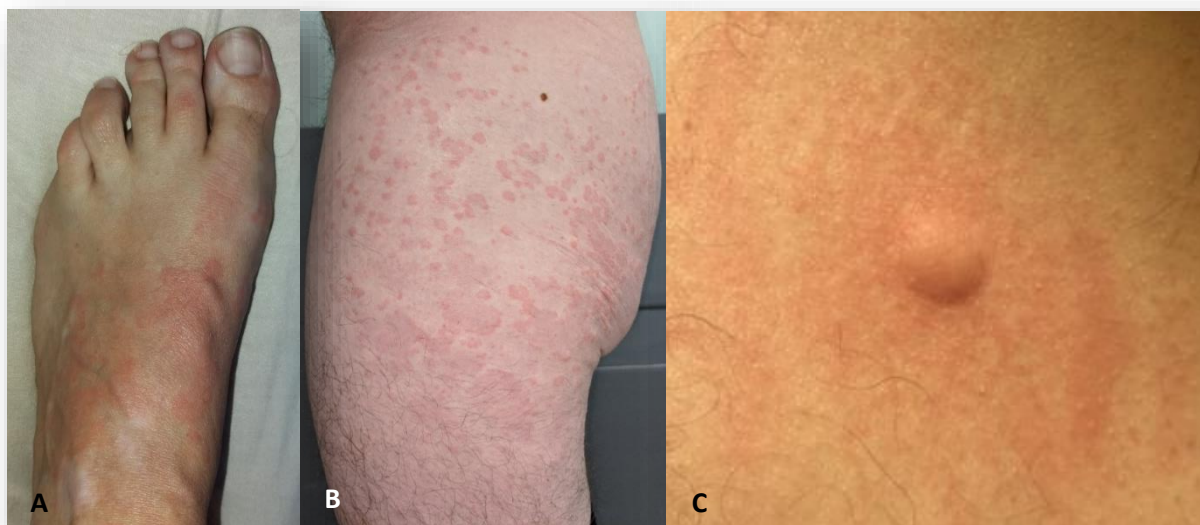


Figura 22. Casos de patrón urticarial.



Figura 23. Casos de patrón maculopapular.

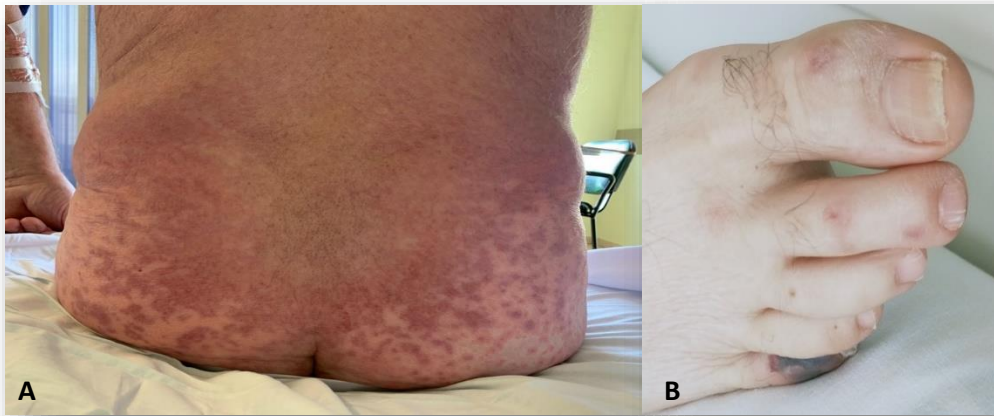


Figura 24. Casos de patrón de livedo o necrosis.

6.1.3 Análisis por subgrupos y análisis temporal

Los diferentes patrones clínicos se asociaron con diferencias demográficas, en otras manifestaciones clínicas distintas a las cutáneas y en su temporalidad (**Tablas 1 y 2 publicada en el artículo**). Reproducimos el mismo análisis usando solo casos confirmados de COVID-19, y los resultados fueron similares (**Tablas 1 y 2**).

Se identificaron tres grupos familiares con lesiones. Una familia tenía dos hermanos con pseudo-perniosis y otra hermana con erupción vesicular generalizada con sospecha de COVID-19. Otras dos familias presentaron los mismos tipos de lesiones pero no presentaron otros síntomas de COVID-19 y no ingresaron al estudio; cada una de las dos familias incluía dos niños, que simultáneamente desarrollaron pseudo-perniosis (**Figura 25**).



Figura 25. Familia con dos hermanos con lesiones de pseudo-perniosis sin otros síntomas de COVID-19.

Tabla 1. Características de los casos confirmados.

Características	Pseudo- perniosis	Vesicular	Urticarial	Maculopapular	Livedo/necrosis
Número de pacientes (%)	29 (12)	17 (7)	49 (21)	122 (52)	17 (7)
Datos demográficos					
Mujer, n (%)	18 (62)	6 (35)	31 (63)	59 (48)	7 (41)
Edad, media (sd)	44.7 (23.7)	56.2 (13.6)	53 (20.8)	60.6 (16.1)	67.4 (17.3)
Fumador, n (%)	5 (19)	1 (6)	9 (21)	17 (18)	2 (18)
Síntomas COVID-19					
Tos, n (%)	13 (45)	12 (71)	32 (65)	93 (76)	11 (65)
Disnea, n (%)	9 (31)	7 (41)	21 (43)	88 (72)	9 (53)
Fiebre, n (%)	16 (55)	13 (76)	39 (80)	107 (88)	14 (82)
Astenia, n (%)	15 (52)	10 (59)	26 (53)	76 (62)	9 (53)
Cefalea, n (%)	11 (38)	7 (41)	13 (27)	35 (29)	7 (41)
Náuseas/Vómitos/Diarrea, n (%)	8 (28)	3 (18)	12 (24)	37 (30)	4 (24)
Anosmia/Ageusia, n (%)	10 (34)	5 (29)	14 (29)	28 (23)	3 (18)
Pneumonía, n (%)	9 (31)	9 (53)	32 (65)	101 (83)	14 (82)
Complicaciones COVID-19					
Ingreso hospitalario, n (%)	8 (28)	9 (53)	29 (59)	99 (81)	16 (94)
UCI o ventilación mecánica no invasiva, n (%)	2 (7)	2 (12)	8 (16)	21 (17)	7 (41)
Diagnóstico de COVID-19					
Caso confirmado	29 (100)	17 (100)	49 (100)	122 (100)	17 (100)
Duración de la enfermedad (días), media (sd)	11.5 (6.2)	9.6 (9.4)	5.5 (4)	7.9 (5.2)	8.6 (5.4)
Presencia de síntomas cutáneos, n (%)	19 (66)	13 (76)	47 (96)	77 (63)	5 (29)
Dolor, n (%)	8 (42)	()	()	2 (3)	1 (20)
Quemazón, n (%)	2 (11)	2 (15)	1 (2)	5 (6)	1 (20)
Prurito, n (%)	9 (47)	11 (85)	46 (98)	70 (91)	3 (60)
Tratamiento, n (%)	15 (52)	15 (88)	36 (73)	99 (81)	13 (76)
Paracetamol o sin tratamiento, n (%)	26 (90)	12 (71)	35 (71)	76 (62)	9 (53)
Paracetamol, n (%)	12 (41)	10 (59)	22 (45)	53 (43)	5 (29)
AINEs, n (%)	4 (14)	1 (6)	3 (6)	10 (8)	17 (100)
Cloroquina/Hidroxiclороquina, n (%)	6 (21)	6 (35)	20 (41)	70 (57)	10 (59)
Lopinavir/ritonavir, n (%)	3 (10)	2 (12)	13 (27)	50 (41)	6 (35)
Tocilizumab, n (%)	2 (7)	1 (6)	3 (6)	9 (7)	3 (18)
Corticosteroides sistémicos, n (%)	1 (3)	3 (18)	5 (10)	19 (16)	5 (29)
Azitromicina, n (%)	2 (7)	5 (29)	12 (24)	36 (30)	1 (6)
Supervivencia paciente, n (%)	29 (100)	17 (100)	49 (100)	118 (97)	15 (88)

Tabla 2. Relación temporal con otras manifestaciones de la COVID-19, solamente en los casos confirmados.

Aparición de las lesiones cutáneas respecto al resto de manifestaciones de COVID-19	Pseudo-perniosis	Vesicular	Urticarial	Maculopapular	Livedo/ necrosis	Total
Antes, n (%)	1 (3)	2 (12)	2 (4)	4 (3)	0 (0)	9
Al mismo tiempo, n (%)	15 (52)	10 (59)	32 (67)	75 (61)	15 (88)	147
Después, n (%)	13 (45)	5 (29)	14 (29)	43 (35)	2 (12)	77
Total	29	17	48	122	17	233

Los porcentajes son para cada columna. $P < 0.001$ (prueba de χ^2).

6.1.4 Subanálisis del patrón maculopapular

El patrón maculopapular fue el más polimórfico y presente en pacientes que recibieron muchos medicamentos para el tratamiento de COVID-19. Se realizó un subanálisis de los datos obtenidos con el objetivo de describir los subtipos de erupciones maculopapulares (publicación adjuntada en el **Anexo**), para facilitar su reconocimiento, y reportar sus características distintivas.

El consenso, tras la revisión de imágenes, de los 176 casos clasificados como de erupciones maculopapulares, condujo a la descripción de 7 patrones maculopapulares (**Tabla 3**):

1) Morbiliforme (Figura 26 A-B): Caracterizado por una erupción macular o máculo-papular, eritematosa, confluyente, afectando de forma predominante al tronco y presentando una rápida progresión centrífuga.

2) Purpúrico (Figura 27 A-B): Caracterizado por la aparición de púrpura, petequias o equímosis que no desaparecen a la vitropresión, por lo general palpable, aunque algunos casos fueron no palpables, y que dejaban hiperpigmentación residual, afectando de forma predominante a extremidades inferiores o pliegues.

3) Eritema multiforme (Figura 28 A-C): Caracterizado por máculas redondeadas, en diana o escarapela, de borde definido, confluentes, localizadas generalmente de forma simétrica en tronco, superficies extensoras de las extremidades o palmas y plantas.

4) Pitiriasis rosada: Caracterizada por una erupción formada por placas pequeñas ovaladas, rosado-pardo, descamativas en collarate, distribuidas en tronco y raíz de extremidades.

5) Eritema elevatum diutinum-like (Figura 29): Caracterizada por pápulas eritematosas o amarillentas, firmes, dispuestas de forma simétrica sobre la superficie de extensión de las extremidades.

6) Perifolicular: Cuando la erupción máculo-papular eritematosa afectaba de forma exclusiva alrededor de los folículos los casos se agruparon en este patrón.

7) Otro maculopapular (Figura 30): En este grupo se incluyeron todos los casos de erupciones máculo-papulares cuyas características no permitían la inclusión en el resto de patrones ni tampoco fueron clasificables como otras enfermedades cutáneas (ej. psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, etc).

En la mayoría de los casos, las erupciones maculopapulares coincidieron (61,9 %) o fueron posteriores (34,1%) a la aparición de otras manifestaciones sistémicas de la COVID-19, incluida la fiebre (88%), tos (76%), disnea (72%), astenia (62%), molestias gastro-intestinales (náuseas/vómitos/diarrea, 30%), cefalea (29%) y anosmia/ageusia (23%).

Figura 26. Evolución de una erupción morbiliforme en el tronco de una paciente con neumonía por COVID-19.

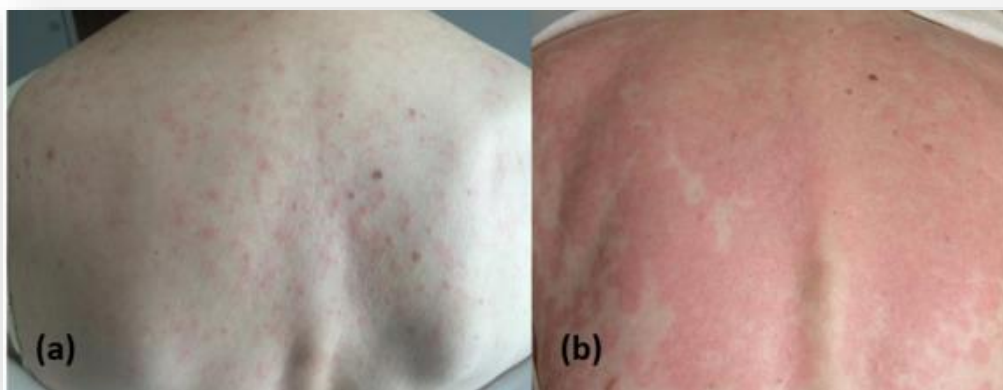


Figura 27. Erupción prurpúrica inguinal perifolicular. a) pierna derecha. b) pierna izquierda.

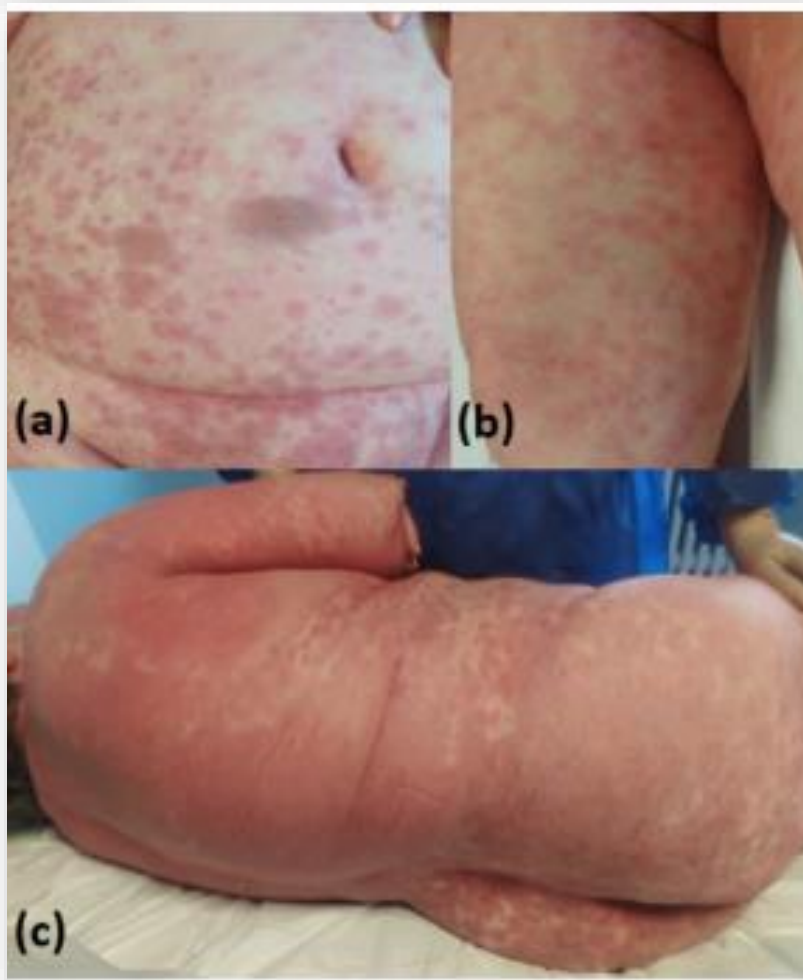


Figura 28. Erupción eritemato-violácea en diana de inicio en el a) tronco, b) pierna derecha, y c) en la espalda de una mujer con neumonía por COVID-19.

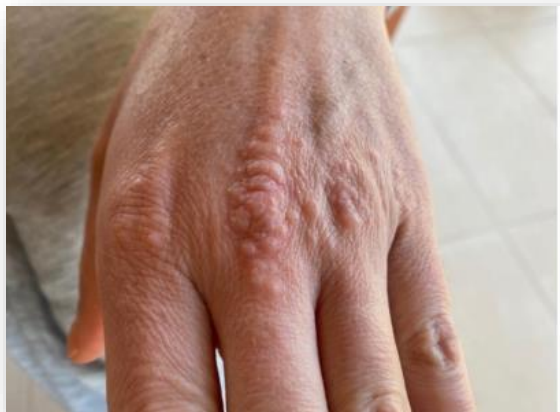


Figura 29. Erupción papular eritemato-amarillenta en dorso de manos.



Figura 30. Erupción maculopapular descamativa en el tronco.

Tabla 3. Características de los 176 casos maculopapulares con COVID-19, tratamiento y pronóstico de cada grupo.

Características	Morbiliforme	Otro maculopapular	Purpúrico	Eritema multiforme-like	Pitiriasis rodada-like	Eritema elevatum diutinum-like	Perifollicular
N	80	36	25	17	10	4	4
Edad media (SD)	61.1 (18.3)	50.3 (17.8)	54.6 (23.4)	61.5 (13.2)	36.0 (19.7)	32.5 (15.0)	35.0 (25.8)
Duración de la erupción cutánea, media (días) (SD)	7.2 (4.3)	11.8 (11.8)	7.4 (4.5)	9.7 (4.9)	12.1 (4.5)	6.0 (4.1)	4.5 (1.0)
Sexo							
Masculino N (%)	39 (48.8)	12 (33.3)	15 (60.0)	2 (11.8)	6 (60.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
Femenino N (%)	41 (51.3)	24 (66.7)	10 (40.0)	15 (88.2)	4 (40.0)	3 (75.0)	1 (25.0)
Fumador N (%)	13 (20.6)	2 (6.7)	5 (21.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Otros síntomas COVID-19							

Tos N (%)	65 (81.3)	27 (75.0)	20 (80.0)	10 (58.8)	6 (60.0)	4 (100)	3 (75.0)
Disnea N (%)	53 (66.3)	15 (41.7)	15 (60.0)	13 (76.5)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
Fiebre N (%)	74 (92.5)	27 (75.0)	20 (80.0)	12 (70.6)	4 (40.0)	1 (25.0)	2 (50.0)
Astenia N (%)	52 (65.0)	28 (77.8)	11 (44.0)	10 (58.8)	5 (50.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
Cefalea N (%)	24 (30.0)	15 (41.7)	7 (28.0)	2 (11.8)	5 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Náuseas/Vómitos/Diarrea N (%)	27 (33.8)	13 (36.1)	7 (28.0)	7 (41.2)	2 (20.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Anosmia/Ageusia N (%)	11 (13.8)	14 (38.9)	8 (32.0)	4 (23.5)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Pneumonia N (%)	63 (78.8)	16 (44.4)	15 (60.0)	12 (70.6)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
Ingreso Hospitalario N (%)	64 (80.0)	12 (33.3)	14 (56.0)	13 (76.5)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
UCI o ventilación mecánica no invasiva N (%)	15 (18.8)	1 (2.8)	2 (8.0)	2 (11.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Relación temporal con otras manifestaciones de la COVID-19.							
Piel Antes N (%)	2 (2.5)	3 (8.3)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Piel Durante N (%)	44 (55.0)	27 (75.0)	17 (68.0)	10 (58.8)	6 (60.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
Piel Después N (%)	34 (42.5)	6 (16.7)	6 (24.0)	7 (41.2)	4 (40.0)	3 (75.0)	0 (0.0)
Diagnóstico COVID-19							
Sospechoso N (%)	14 (17.5)	15 (41.7)	7 (28.0)	6 (35.3)	7 (70.0)	4 (100)	1 (25.0)
Confirmado N (%)	66 (82.5)	21 (58.3)	18 (72.0)	11 (64.7)	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (75.0)
Presencia de síntomas cutáneos N (%)							
Dolor N (%)	2 (3.5)	1 (4.4)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Quemazón N (%)	2 (3.5)	3 (13.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
Prurito N (%)	54 (93.1)	19 (82.6)	10 (90.9)	8 (72.7)	5 (100)	2 (66.7)	1 (100)
Tratamientos recibidos para la COVID-19 N (%)							
Cloroquina / hidroxicloroquina N (%)	45 (56.3)	11 (30.6)	13 (52.0)	8 (47.1)	1 (10.0)	0 (0)	1 (25.0)
Lopinavir / ritonavir N (%)	32 (40.0)	7 (19.4)	7 (28.0)	8 (47.1)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Azitromizina N (%)	21 (26.3)	9 (25.0)	4 (16.0)	6 (35.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Corticoides sistémicos N (%)	16 (20.0)	2 (5.6)	1 (4.0)	2 (11.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tocilizumab	8	1	0	0	0	0	0

N (%)	(10.0)	(2.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Otros tratamientos N	AINES, 8 B1- Interferon, 5 Amoxicilina, 1 Levofloxacin, 1 Vancomicina, 1 Piperacilina- Tazobactam, 1	AINES, 1 Anakinra, 1 Ceftriaxona, 2 Piperacillin- Tazobactam, 1	AINES, 2 Interferon , 1 Ceftriaxon a, 2	Metoclo pramida, 1 Amoxicili na, 1 Ivermecti na, 1 Ceftriaxo na, 1 Piperacili na- tazobact am, 1	AINES, 2 (20)	AINES, 1	-
Supervivencia paciente N (%)	77 (96.3)	36 (100)	24 (96.0)	17 (100)	10 (100)	4 (100)	4 (100)

6.2 Manifestaciones cutáneas asociadas a la vacunación frente a SARS-CoV-2

En el estudio que finalizó con la segunda publicación, se recogieron 419 casos de reacciones cutáneas en ≤ 21 días posteriores a la vacunación frente a SARS-CoV-2, de 31 hospitales públicos y clínicas privadas. Se excluyeron 14 casos que no cumplían los criterios de inclusión y/o faltaban datos. La muestra final incluyó 405 reacciones cutáneas en 391 pacientes después de la vacunación con Pfizer®-BNT162b2 [n = 163 (40.2%)], Moderna®-mRNA-1273 [n = 147 (36.3%)] y Astra-Zeneca®-AZD1222 [n = 95 (23.5%)]. Debido a la demora en la autorización, solo se notificó una reacción después de la vacunación con la vacuna de Janssen®, que se excluyó del análisis final. El diagrama de flujo de inclusión de pacientes se muestra en la **Figura 1 del artículo**. Se realizaron biopsias de piel en 50 casos (12,3%).

Las características iniciales de los pacientes se muestran en la **Tabla 1 del artículo**. Todos los pacientes eran caucásicos, con una edad media de 50,7 años y el 80,2% eran mujeres. En cuanto a las vacunas de ARNm, aparecieron 165 reacciones (53,2%) tras la primera dosis y 145 (46,8%) tras la segunda. Catorce pacientes con reacciones a la primera dosis [n = 14/165 (8.5%)] después de las vacunas de ARNm desarrollaron también una reacción a la segunda dosis, de los cuales siete tuvieron la misma reacción y siete reacciones diferentes. Esto no se pudo evaluar para la vacuna AZD1222 ya que no se administraron segundas dosis durante el período de estudio.

6.2.1 Patrones clínicos

Las reacciones se localizaron en el sitio de inyección en 131 casos (32,3%) y fuera del sitio de inyección en 274 (67,7%) (138 locales y 136 generalizadas). El tiempo medio (DE) hasta el inicio fue de 5,1 (+/- 4,4) días después de la vacunación y la duración media (DE) fue de 12,2 (+/- 13,1) días.

Las imágenes clínicas estuvieron disponibles para 293 reacciones (72,3%). Se describieron seis patrones de reacción morfológica clínica en 287 reacciones (70,9%). Se informaron otras reacciones cutáneas diversas después de la vacunación. Los ejemplos fotográficos se muestran en la **Figura 2 del artículo** y en el **Anexo** (Atlas fotográfico), las características principales de cada patrón en la **Tabla 2 del artículo** y las características de los pacientes según el tipo de vacuna en la **Tabla 3 del artículo**. Los seis patrones principales descritos fueron (en orden de frecuencia):

- (i) **reacciones locales en el lugar de la inyección [comúnmente conocido como 'brazo COVID'; n = 130 (32.1%)]:** placas eritemato-edematosas en el lugar de la inyección, de las cuales el 53,8% fueron retardadas (empezaron ≥ 4 días después de la vacunación);

- (ii) **urticaria y/o angioedema [n = 59 (14,6%)]:** habones principalmente distribuidos en el tronco, o generalizados, y que aparecieron > 24 h después de la vacunación (93,2%);
- (iii) **morbiliforme [n = 36 (8·9%)]:** erupción maculopapular eritematosa, habitualmente generalizada afectando a tronco y extremidades;
- (iv) **papulovesicular [n = 26 (6·4%)]:** pequeñas pápulas y/o vesículas con eritema circundante, sin disposición herpetiforme;
- (v) **pitiriasis rosada-like [n = 20 (4·9%)]:** placas eritematosas, escamosas, de forma ovalada, en una distribución en forma de “árbol de Navidad” en el tronco; y
- (vi) **erupciones purpúricas [n = 16 (4·0%)]** localizadas principalmente en las extremidades. Según la histopatología, cuatro reacciones fueron compatibles con vasculitis de pequeño vaso.

Los hallazgos cutáneos no incluidos en esta clasificación se agruparon en:

- (i) brote/reactivación de una infección o condición cutánea preexistente latente [VVZ, n = 41 (10·1%); VHS, n = 15 (3·7%); psoriasis (n = 6); liquen plano (n = 3)];
- (ii) condición de nueva aparición [n = 31 (7·6%)], enumeradas en la **Tabla 2 del artículo**; y
- (iii) no clasificable [n = 22 (5·4%)].

6.2.2 Características asociadas a la infección previa por SARS-CoV-2

Cuarenta y cinco pacientes (11,1%) habían sido diagnosticados con infección leve o asintomática por SARS-CoV-2. Siete (15,5%) tuvieron reacciones cutáneas después de la infección y la vacunación. Las reacciones cutáneas después de la vacunación y su gravedad en este grupo se muestran en la **Tabla 4**. No hubo diferencias significativas en la gravedad de las reacciones cutáneas entre este grupo y los pacientes sin infección previa por SARS-CoV-2 (22,1% frente a 21% de reacciones graves/muy graves).

Tabla 4. Reacciones cutáneas y su gravedad después de la vacuna contra el SARS-CoV-2 en personas que tenían una infección previa por SARS-CoV-2.

Diagnóstico anterior de infección por SARS-CoV-2, n		45
Gravedad de reacción cutánea, n (%)	Leve – Grado 1	10 (22.2)
	Moderada – Grado 2	25 (55.6)
	Severa – Grado 3	8 (17.8)
	Muy severa – Grado 4	2 (4.4)
Tipo de reacción cutánea, n (%)	COVID-ARM	19 (42.2)
	Reactivación VHS	2 (4.4)
	Reactivación VVZ	3 (6.7)
	Papulo-vesicular	1 (2.2)
	Pitiriasis rosada-like	2 (4.4)
	Morbiliforme	5 (11.1)
	Urticaria y/o Angioedema	6 (13.4)
	Purpúrico	1 (2.2)
	Otro	6 (13.4)

Los datos se presentan como n (%).

Los hallazgos dermatológicos y los síntomas sistémicos según el tipo de vacuna se muestran en la **Tabla 3 del artículo**. Hubo más reacciones en los hombres que recibieron la vacuna BNT162b2 [n = 49 (30·1%)] que con la vacuna mRNA-1273 [n = 14 (9·5%)] y AZD1222 [n = 17 (17·9%)]. Casi todos los pacientes con reacción a la vacuna mRNA-1273 fueron mujeres (90,5%). Los patrones informados con mayor frecuencia en cada grupo de vacunas fueron infección por VVZ (BNT162b2, 17,2 %), brazo COVID (ARNm-1273, 61,9 %) y urticaria (AZD1222, 21,1 %).

En total, 166 reacciones (41,0%) se clasificaron como grado 1 (leve), 154 (38,0%) como grado 2 (moderado), 80 (19,8%) como grado 3 (grave) y cinco (1,2%) como grado 4 (muy grave). Las reacciones muy graves incluyeron un caso de erupción morbiliforme que progresó a eritrodermia, un penfigoide ampolloso, una pustulosis exantemática aguda generalizada, una vasculitis y una urticaria. Cincuenta y ocho pacientes (14,3%) requirieron baja médica, en su mayoría por herpes zoster [n = 15/58 (25,9%)] y urticaria [n = 10/58 (17,2%)]. Los casos graves/muy graves se notificaron con mayor frecuencia con las vacunas BNT162b2 (25,2% y 2,4%, respectivamente) y AZD1222 (25,3% y 1,0%, respectivamente). Ningún paciente murió. Se requirió tratamiento en 328 casos (81%) y se detalla en la **Tabla 2 del artículo**.

7. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

7.1 Manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por SARS-CoV-2

Desde el informe inicial en diciembre de 2019 del primer caso de neumonía atípica en Wuhan, China, se han reportado una variedad de manifestaciones clínicas que fluctúan en gravedad⁸¹. La enfermedad se manifiesta con un amplio espectro de síntomas, afectando a múltiples órganos. En una publicación en la que se incluyeron un total de 41.409 individuos de 23 países, los 6 síntomas que tuvieron una prevalencia general mayor o igual al 25%, fueron la fiebre (58,66%), tos (54,52%), disnea (30,82%), malestar general (29,75%), fatiga (28,16%) y esputo/mucosidad (25,33%)⁸².

Por tanto, esta nueva infección viral se caracteriza clínicamente, en la gran mayoría de las personas afectadas, por síntomas respiratorios leves, que incluyen tos seca, fiebre, congestión nasal, anosmia, dolor de cabeza, diarrea, mialgia y fatiga⁸¹. Estas manifestaciones inespecíficas aparecen de 4 a 5 días después de la infección inicial⁸³, lo que dificulta la detección de casos positivos durante el período de incubación y contribuye a la transmisión viral inadvertida por individuos asintomáticos⁸⁴.

En el 15-20% de los casos, el virus puede afectar el pulmón, provocando neumonía con características atípicas en estudios radiológicos, como consolidaciones bilaterales y multilobulares, así como opacidades en vidrio esmerilado⁸⁵.

Desafortunadamente, la enfermedad puede progresar a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en alrededor del 5 al 30% de las personas infectadas, necesitando oxígeno suplementario ya sea a través de una cánula nasal o requiriendo cuidados médicos intensivos y ventilación mecánica^{86,87}, cumpliendo los criterios para COVID-19 severo y crítico respectivamente⁸⁸. Todos los factores mencionados en la introducción, pueden explicar por qué ciertas personas están predispuestas a una mayor gravedad de COVID-19⁸⁹.

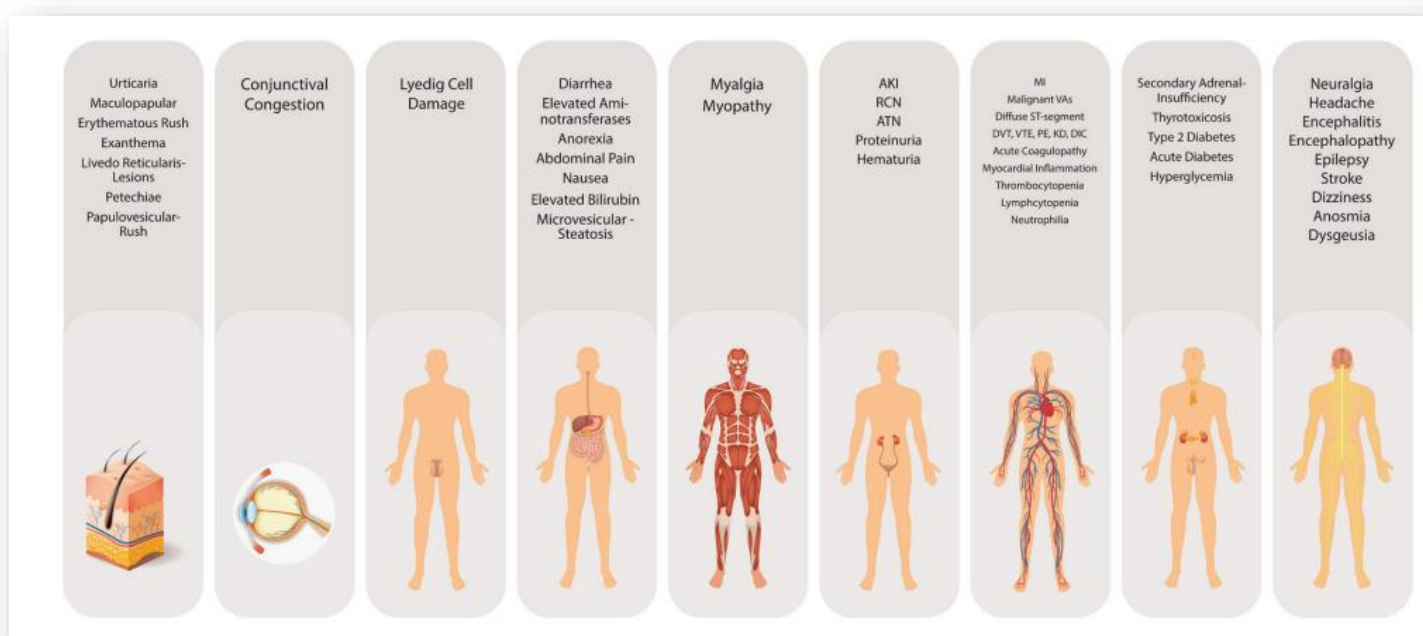


Figura 31. Resumen de las complicaciones multiorgánicas de COVID-19. Modificado de Mohensi et al⁹⁰.

Además de los síntomas respiratorios, algunos pacientes con COVID-19 experimentan síntomas gastrointestinales^{82,91,92} (p. ej., anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) y/o síntomas neurológicos (p. ej., anosmia, ageusia, debilidad muscular, hormigueo o entumecimiento en las manos y los pies, mareos, confusión, delirio, convulsiones y accidentes cerebrovasculares)⁹³ (**Figura 31**). Por último, un porcentaje de pacientes con COVID-19 desarrolla manifestaciones cutáneas.

La identificación de todas las manifestaciones clínicas de COVID-19 es fundamental para un diagnóstico precoz y la adopción de medidas preventivas. Con el fin de proporcionar una descripción y clasificación de las manifestaciones cutáneas asociadas con la infección por COVID-19, un grupo de más de 100 dermatólogos publicamos el artículo *“Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases”* al comienzo de la pandemia.

Describimos cinco patrones clínicos cutáneos y varios subpatrones asociados a la COVID-19. Tras el análisis temporal, estos patrones aparecieron en diferentes momentos de la enfermedad y se asociaron con diferente duración, gravedad y probablemente pronóstico:

1. patrón de pseudo-perniosis,
2. patrón vesicular
3. patrón urticariforme
4. patrón maculopapular, y
5. patrón vaso-oclusivo (livedo y necrosis)

La gravedad de la enfermedad asociada siguió un gradiente, desde la enfermedad menos severa en el patrón de pseudo-perniosis hasta la más severa en pacientes con presentación de livedo/necrosis, como lo demostraron los porcentajes crecientes de neumonía, ingreso hospitalario y requerimientos de cuidados intensivos.

Nuestro estudio incluyó cualquier lesión cutánea inexplicada en pacientes con COVID, por lo que es posible que algunas de las lesiones tuvieran causas alternativas. Sin embargo, otras series, revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados a lo largo de la pandemia y en muchos países confirmaron datos similares^{78,94–96 96}.

Patrón de pseudo-perniosis

La perniosis es una afección dermatológica caracterizada por el edema, el eritema, las máculas, pápulas y/o placas de color rojo-púrpura que aparecen en las superficies acrales, especialmente en manos y pies. Los dedos afectados pueden picar, arder y doler. La perniosis es causada por la exposición a la humedad y al frío. La mayoría de los casos de perniosis ocurren en adultos y las lesiones aparecen pocas horas después de la exposición al frío⁹⁷.

En nuestro estudio, el patrón de pseudo-perniosis afectó a pacientes más jóvenes, duró más (media de 12,7 días), se produjo más tarde en el curso de la enfermedad por COVID-19 y se asoció con una enfermedad menos grave (en términos de ingreso hospitalario, diagnóstico de neumonía, ingreso en la unidad de cuidados intensivos o mortalidad). Estas lesiones fueron dolorosas (32%) o pruriginosas (30%). De 71 pacientes con pseudo-perniosis, solo uno tenía antecedentes de perniosis. El porcentaje con presencia confirmada de SARS-CoV-2 en este grupo fue menor que en los otros grupos morfológicos.

Asociado con la pandemia de COVID-19, se han publicado brotes de lesiones similares a las perniosis informados por dermatólogos. Estos pacientes se diferencian de la perniosis clásica en que:

- (1) las lesiones de pseudo-perniosis afectan a los niños más que a los adultos;
- (2) los pacientes con pseudo-perniosis no siempre tienen antecedentes de exposición al frío; y

- (3) varios miembros de la familia con pseudo-perniosis pueden verse afectados, lo cual no es una característica de la perniosis clásica.

Estas lesiones suelen afectar los dedos de los pies e, internacionalmente, los dermatólogos las han denominado "COVID-toes".

En nuestro estudio, las pseudo-perniosis aparecieron más tarde en la evolución y se asociaron con menos frecuencia a la confirmación virológica. Aunque es posible que no estén relacionadas con la COVID-19, creemos que este patrón sí está relacionado con la COVID-19 porque las pseudo-perniosis aparecieron en un período de clima cálido, los dermatólogos percibieron una incidencia mucho mayor y los pacientes con frecuencia tenían contactos con enfermos de COVID-19. 41% de los casos (29 de 71) tenían SARS-CoV-2 confirmado y encontramos tres grupos familiares simultáneos. La aparición tardía de pseudo-perniosis podría explicar los resultados frecuentemente negativos de la PCR⁹⁸.

Un meta-análisis⁹⁹ sobre esta manifestación incluyó un total de 187 pacientes de informes de casos y 715 pacientes de 18 estudios observacionales. La edad media de los pacientes fue de 16,6 años (rango 14,5-18,8). Afectando por igual a hombres y mujeres. Suelen ser lesiones asimétricas y se localizan principalmente en los pies, aunque puede afectar de forma concomitante a manos y pies o sólo a manos^{100,101}. Aproximadamente, un tercio de los pacientes indican que las lesiones son dolorosas, un tercio explican prurito y un tercio que son asintomáticas.

Parece ser que los pacientes con una fuerte reacción inmune (un microambiente rico en IFN en la respuesta innata y una respuesta inmune impulsada por las células T intensa) previenen la propagación del virus¹⁰² (**Figura 32**). Juntos, estos procesos conducen a síntomas leves, diseminación del virus y daño pulmonar mínimo con recuperación. Pero, los pseudoviriones (de la destrucción de células infectadas muertas y del sistema inmunológico) pueden diseminarse por vía hematogénica y alojarse en vasos dérmicos y subcutáneos más profundos¹⁰³. El acoplamiento de la proteína S al receptor ACE2 en los capilares dérmicos causa vasoconstricción y en las glándulas eccrinas inflamación perianexial. Esto promueve la migración de células dendríticas plasmocitoides hacia la piel y aquí es donde estas células secretan el interferón de tipo I.

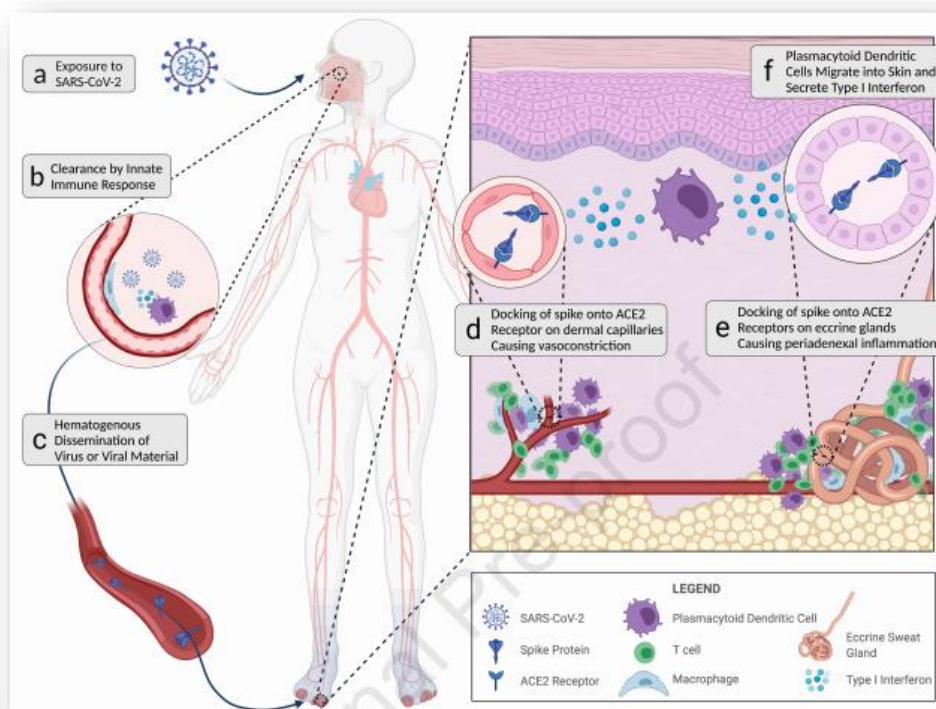


Figura 32. Hipótesis ilustrada de la fisiopatología de la perniosis asociada a la pandemia. (a) Exposición viral al SARS-CoV-2 en el medio ambiente. (b) El SARS-CoV-2 se elimina mediante una respuesta inmunitaria innata robusta en la nasofaringe. (c) Se produce diseminación hematogénica del material viral. (d) Acoplamiento de la proteína S al receptor ACE2 en los capilares dérmicos. (e) Acoplamiento de la proteína S al receptor ACE2 en las glándulas eccrinas que causa inflamación perianexial. (f) Migración de las células dendríticas plasmocitoides en la piel y secreción de INF-I. Modificado de Arkin et al¹⁰⁴.

Lo que se observa en la biopsia es un proceso altamente inflamatorio (porque la respuesta inmune impulsada por las células T es intensa) y una intensa tinción de la proteína 1 de resistencia al mixovirus humano (MXA) (porque MXA es un marcador de interferón tipo I detectable en tejidos fijados en parafina) con una mínima lesión vascular (los microtrombos observados en un pequeño subconjunto de pacientes con pseudo-perniosis son probablemente secundarios a la inflamación) y complemento ausente o mínimo¹⁰³.

La distinción histopatológica entre pseudo-perniosis y la perniosis lúpica es un desafío. La fibrina intersticial y la abundante mucina dérmica van a favor de la perniosis lúpica. El número y la distribución de las células dendríticas plasmacitoides CD123 y los linfocitos CD30 no tienen ningún papel discriminatorio¹⁰⁵. En pacientes con pseudo-perniosis se ha observado tinción inmunohistoquímica positiva del endotelio vascular cutáneo y el epitelio ecrino con el anticuerpo de glicoproteína S de SARS-CoV-2. No hay razón para creer que se produzca una infección viral activa en la piel, pero la glicoproteína S actúa como un pseudovirión. Por lo tanto, los casos raros de ARN de SARS-CoV-2 positivo en biopsias pueden deberse a falsos positivos que reaccionan a pseudoviriones¹⁰³.

Sin duda, la pseudo-perniosis es la manifestación que ha generado más polémica y discusiones en la literatura médica. Para algunos autores, a pesar de la asociación temporal entre el aumento de casos de pseudo-perniosis y la pandemia COVID-19, la baja proporción de pruebas diagnósticas positivas para SARS-CoV-2 en estos pacientes no apoya la hipótesis de que exista una relación entre las dos patologías¹⁰⁶.

Un metanálisis incluyó 63 estudios originales, con 2919 casos de pseudo-perniosis¹⁰⁶. A un subgrupo de estos pacientes se les sometió a pruebas diagnósticas para COVID-19 (PCR: N=1154, 39,5%; serología: N=943, 32,3%). La prevalencia combinada de COVID-19 en el subgrupo que se evaluó para COVID-19 fue, respectivamente: PCR positiva: 5.5% (IC del 95%, 3,7% a 7,7%) y serología positiva para SARS-CoV-2: 11,8% (IC del 95%, 7,9–16,3%). Sin embargo, hemos de decir que el criterio de inclusión de la mayoría de estos estudios fue la aparición de lesiones perniosisiformes, a diferencia de nuestro estudio que incluyó solamente casos de infección por SARS-CoV-2 diagnosticados o sospechosos por su sintomatología. El 41% de los casos de pseudo-perniosis en nuestro estudio tuvo un diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante una prueba de laboratorio, a diferencia del resto de estudios publicados que tuvieron porcentajes muy bajos de pruebas diagnósticas positivas.

Existen muchos factores que podrían explicar la falta de positividad de las pruebas diagnósticas en estos casos:

- 1) La PCR negativa en hisopos nasofaríngeos respalda la idea de que las lesiones de tipo perniosis son un síntoma tardío de COVID-19. Las lesiones de pseudo-perniosis aparecen relativamente tarde en el curso de COVID-19, a menudo durante la fase de convalecencia, de 1 a 5 semanas después del inicio de los primeros síntomas de la infección¹⁰⁷. Esto podría explicar los resultados negativos de las PCR.
- 2) Al principio de la pandemia, muchos pacientes con lesiones de tipo perniosis se sometieron a una evaluación serológica al principio del curso de la enfermedad. Posteriormente, se supo que el desarrollo tardío de anticuerpos después de la infección es común. En un estudio¹⁰⁸, los anticuerpos positivos después de una manifestación cutánea se detectaron una mediana de 30 días desde el inicio de la enfermedad, más allá de la ventana típica de 14 a 21 días.
- 3) Existe una relación entre la gravedad de la enfermedad y el nivel de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Aquellos con COVID-19 que desarrollan pseudo-perniosis tienen un curso clínico relativamente leve y es posible que no desarrollen anticuerpos¹⁰⁹. A pesar de una respuesta de anticuerpos más atenuada, los datos sugieren que los pacientes con una infección leve por SARS-CoV-2 son capaces de provocar anticuerpos neutralizantes.
- 4) En un estudio poblacional en Suiza¹¹⁰, los niños de 5 a 9 años tenían la seroprevalencia más baja de SARS-CoV-2 (1%), aunque el 17% tenía al menos un miembro del hogar seropositivo. Esto puede indicar que algunos niños que entran en contacto con el virus no llegan a generar anticuerpos.
- 5) Estudios evidencian¹¹¹ que los pacientes asintomáticos se vuelven seronegativos en una fase de convalecencia temprana, lo cual puede hacer también que no se detecten anticuerpos en estos pacientes.
- 6) La mayoría de las pruebas serológicas realizadas en los estudios son IgM e IgG. Sin embargo, los niños con infección leve o asintomática pueden desarrollar una respuesta humoral IgA, en lugar de IgG²⁹. Además, los

anticuerpos IgA del tracto respiratorio son mucho más potentes en la neutralización del SARS-CoV-2 en comparación con la IgG.

- 7) Se cree que la producción robusta de interferón-I está asociada con el control viral temprano, la respuesta de anticuerpos suprimida y la infección leve por COVID-19¹¹². Esta puede ser una explicación adicional de por qué algunos pacientes fallan en la detección serológica.
- 8) Existe una correlación entre la gravedad de COVID-19 y el momento de aparición de las células T CD4 específicas de COVID en circulación¹¹³. Los pacientes con expansión temprana de células T CD4 específicas parecen tener COVID leve y aquellos con respuesta tardía suelen tener enfermedad grave, lo que sugiere que una respuesta temprana de células T CD4 también es importante.
- 9) En un estudio multicéntrico de casos y controles¹¹⁴, la asociación entre pseudo-perniosis y la exposición al virus en el hogar se estimó en OR 3.3 (IC del 95% 1.4-7.3) para una exposición doméstica intermedia y OR 6.9 (IC del 95% 2.5-19.5) para una exposición doméstica alta al SARS-CoV-2. De los 57 casos analizados, seis (11%) tenían serologías positivas para el SARS-CoV-2, mientras que todos los hogares control analizados (n = 50) fueron seronegativos (p = 0,03). Además, se ha descrito¹¹⁵ que los contactos domiciliarios (que tienen Ac contra el SARS-CoV-2 negativos) y los familiares con COVID-19 leve (que tienen Ac contra el SARS-CoV-2 positivos) tienen células T productoras de INF- γ específico del SARS-CoV-2, lo que sugiere que la respuesta de las células T es un indicador más sensible de la exposición a COVID-19 que la seroconversión de anticuerpos. Una respuesta eficaz de las células T puede obviar la necesidad de una respuesta adaptativa humoral y es por eso que se pueden observar resultados negativos en las serologías.
- 10) Por último, los anticuerpos preexistentes frente a otros coronavirus pueden causar una reacción cruzada y dirigirse al SARS-CoV-2. Estos anticuerpos se han encontrado en personas no infectadas y son más prevalentes a edades más tempranas¹¹⁶.

Estos 10 datos pueden explicar la negatividad de las pruebas diagnósticas en los pacientes con pseudo-perniosis.

Patrón vesicular

En nuestro estudio encontramos que los casos con patrón vesicular, tanto las lesiones vesiculares diseminadas monomórficas como las lesiones vesiculo-pustulosas localizadas en extremidades, fueron bastante específicas de COVID-19. Además su apariencia era coherente con otros exantemas virales.

El patrón vesicular apareció en pacientes de mediana edad, duró una media de 10,4 días y apareció con mayor frecuencia que los otros grupos (15%) antes de otros síntomas de COVID-19 y se asoció con una gravedad media. El prurito fue común (68%).

La erupción vesiculosa similar a la varicela se describió inicialmente en Italia⁶³. Posteriormente, se han publicado dos series de casos. La serie italiana¹¹⁷ describió 22 casos. El 72% de los casos fueron en varones, con una edad media de 60 años y el 6% de los pacientes murió. En esta serie se describía las lesiones como poco pruriginosas y tuvieron una duración media de 8 días (rango 4-15 días). En estos pacientes los síntomas de COVID-19 fueron muy comunes: fiebre (95,5%), tos (72,7%), cefalea (50%), astenia (50%), disnea (40,9%), hiposmia (18,2%), hipogeusia (18,2%), odinofagia (4,5%), diarrea (4,5%), mialgia (4,5%). Por otro lado, la serie española¹¹⁸ describió 24 casos, con una edad media de 40,5 años (rango, 19-62 años). Al 41.7% se les diagnosticó neumonía y la mayoría (83.3%) explicó prurito. Estos autores dividieron a los pacientes en patrón disperso (75%) versus patrón localizado (25%). Y, lo más interesante es que en el 20.8% de los casos, la erupción cutánea apareció antes o al mismo tiempo que otros síntomas del COVID-19. También se han descrito otros casos en la literatura, algunos en fase más vesiculosa¹¹⁹ y otros en fase más erosiva^{120, 121} o costrosa¹²²⁻¹²⁴.

Es importante en estos casos descartar otras infecciones virales, especialmente el virus herpes simple y el virus varicela-zóster¹²⁵.

Parece que los pseudoviriones pueden actuar como partículas extrañas inertes en la piel, iniciando un proceso inflamatorio como resultado a una reacción con de los anticuerpos circulantes y los linfocitos sensibilizados⁴⁷. También se ha publicado la inmunohistoquímica positiva a la proteína del *spike* en el endotelio de los vasos dérmicos y el epitelio de las glándulas sudoríparas en pacientes con exantema vesiculoso¹²⁶.

A nivel histopatológico, algunos trabajos mostraron vesícula intraepidérmica con queratinocitos multinucleados y balonizados, con acantólisis leve y necrosis queratinocítica confluyente¹¹⁸. Pero en otros casos, se observó una acantólisis prominente sin balonización, con vesículas intraepidérmica y disqueratosis eosinofílica sin atipia nuclear, lo que llevó a la sugerencia de que esta entidad se denominaría mejor como "erupción acantolítica asociada a COVID-19"^{94,126,127}. Cuando se ha realizado, la PCR en las muestras de biopsia de piel ha sido negativa para el SARS-CoV-2.

Patrón urticariforme

En nuestro estudio, el patrón urticarial y máculo-papular mostró patrones muy similares de hallazgos asociados. Duraron menos tiempo (media de 6,8 días para urticarial y 8,6 para maculopapular), generalmente aparecieron al mismo tiempo que los otros síntomas de COVID-19 y se asociaron con una enfermedad más grave por COVID-19 (2% de mortalidad en la muestra maculopapular). El prurito fue muy frecuente en las lesiones urticariformes (92 %) y se presentó en el 56% de los casos de lesiones maculopapulares.

Los pacientes del patrón con erupciones urticariformes recibieron fármacos con más frecuencia que los que presentaron pseudo-perniosis o lesiones vesiculosas, pero menos que los que presentaron un patrón maculopapular o lesiones livedoides, en relación con una mayor gravedad.

Concluimos que la mayoría de las lesiones urticariformes podían no ser muy útiles para el diagnóstico, ya que son comunes y pueden tener muchas causas diferentes. Además, las reacciones medicamentosas pueden ser un diagnóstico diferencial importante y difícil.

Las reacciones urticariformes publicadas posteriormente, van desde niños¹²⁸ a personas mayores, siendo la distribución en ambos sexos similar. Pueden asociarse o no a angioedema¹²⁹. Suelen aparecer en el tronco, pero también se ha descrito de forma generalizada¹³⁰ o exclusivamente acrales¹²³. Aunque la mayoría presentan otros síntomas de COVID-19 asociados al inicio de la urticaria aguda (niños y jóvenes fiebre, odinofagia, tos seca, diarrea, mialgias; adultos y ancianos fiebre, tos, disnea, artralgias), aprox. 10% de los casos presentaron lesiones urticariformes antes del inicio de otros síntomas COVID-19 y fueron el primer motivo de consulta¹³⁰⁻¹³². Normalmente, la urticaria se resuelve al mejorar el resto de síntomas COVID-19. Estas lesiones se acompañan de prurito y suelen responder a los antihistamínicos^{133,134}.

La biopsia de piel en estos casos revela un infiltrado linfocítico perivascular con edema dérmico y eosinofilia¹³⁵. La inmunohistoquímica de la proteína *spike* del SARS-CoV-2, en algunos casos, se ha evidenciado positiva en el endotelio de los vasos sanguíneos dérmicos¹³⁶.

La fisiopatología de la urticaria asociada con COVID-19 parece ser multifactorial. Los mecanismos propuestos incluyen la activación directa de mastocitos por el virus, la activación por complemento secundaria al depósito de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo, o mecanismos mediados por bradicininas o IL-6^{137,138}. Otras formas de urticaria aguda deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial de urticaria como síntoma de COVID-19, incluida la urticaria secundaria a la administración de fármacos (AINEs y antibióticos)¹³⁹.

Si bien la especificidad de la urticaria a la infección por COVID-19 es baja, en pacientes con urticaria de nueva aparición que se desarrolla durante la pandemia, se debe considerar la evaluación de la infección por COVID-19¹⁴⁰.

Patrón maculopapular

Describimos siete subpatrones maculopapulares asociados con COVID-19. La descripción de sus características clínicas podía hacerlos fácilmente reconocibles para que, ante estos hallazgos, la COVID-19 pudiera incluirse como diagnóstico diferencial en pacientes con estas manifestaciones cutáneas. No hubo diferencias entre los subpatrones en cuanto al inicio de la erupción o la asociación con la gravedad.

En nuestro estudio, algunas erupciones fueron generalizadas y no confluentes, mientras que otras fueron localizadas (eritema palmar o plantar). Al evaluar una erupción maculopapular de origen desconocido, y en el contexto epidemiológico apropiado, la COVID-19 debe ser considerada en el diagnóstico diferencial, especialmente si los hallazgos histopatológicos son compatibles.

El ingreso hospitalario por neumonía fue muy frecuente en patrón morbiliforme (80%) y tipo eritema multiforme (76,5%), requiriendo ventilación mecánica no invasiva o ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) en 18,8% y 11,8%, respectivamente. Aproximadamente la mitad de los otros casos maculopapulares requirieron ingreso hospitalario por neumonía (44,4%) y pocos casos requirieron ingreso en la UCI (2,8%).

La ingesta de fármacos fue frecuente en erupciones purpúricas, morbiliformes, otras maculopapulares y tipo eritema multiforme. El fármaco más frecuente fue cloroquina/hidroxiclороquina, seguido de lopinavir/ritonavir y azitromicina. El 10% de los casos morbiliformes recibieron tocilizumab. Un caso purpúrico recibió corticoides sistémicos.

Las anomalías de laboratorio asociadas con COVID-19 fueron frecuentes en erupciones morbiliformes, purpúricas, eritema multiformes y perifoliculares. Las anomalías más frecuentes fueron proteína C reactiva alta, dímero D alto, linfopenia, ferritina alta, LDH alta y IL-6 alta. En cambio, estas alteraciones fueron menos frecuentes entre las erupciones tipo pitiriasis rosada y otras maculopapulares. No se detectaron anomalías de laboratorio en la erupción tipo *eritema elevatum diutinum*.

En nuestro estudio las **erupciones morbiliformes** representaron el patrón maculopapular más frecuente (N=80, 45,5% del total de maculo-papulares). Estas erupciones se caracterizaron por máculas eritematosas con islas de piel de apariencia normal, descritas como generalizadas (80%), simétricas (55%) y confluyente (54%), en la mayoría de los casos comenzando en el tronco (79%) con progresión centrífuga (66%). De estos, el 72,5% fueron sintomáticos y el síntoma principal fue el prurito. Pocos casos (N = 2) reportaron lesiones intraorales y pequeñas manchas rojas en el paladar blando, aunque el examen oral no fue obligatorio en nuestro estudio. La duración media de la erupción fue de 7,2 días.

Se han reportado erupciones morbiliformes asociadas a COVID-19¹⁴¹⁻¹⁴⁵. La mayoría de los casos descritos son adultos, más o menos igual en hombres que en mujeres^{146,147}. La gran mayoría presentaban otros síntomas COVID-19 (tos, fiebre, mal estar general, mialgias, cefalea)^{148,143} y algunos terminaron siendo diagnosticados de neumonía. Aunque muchos pacientes tenían otros síntomas de COVID-19 la erupción también ha sido descrita como el primer motivo de consulta en varios casos^{149,142}. Como en nuestro estudio, otros¹⁵⁰ han asociado las erupciones morbiliformes con una gravedad intermedia de la enfermedad.

Las posibles causas de la erupción morbiliforme incluyen una respuesta inmune al virus o una reacción adversa a un medicamento. A favor de la hipótesis de la respuesta inmune, la erupción suele coincidir con episodios de fiebre u otros síntomas de la COVID-19. Parece que la producción de IFN de tipo I endógenos circulantes puede contribuir al exantema paraviral¹³⁸. Además, la activación de los anticuerpos frente al virus, la interacción con las células inmunes y el reclutamiento de las células activadas en la piel pueden causar extravasación de eritrocitos a través de los vasos sanguíneos, producción de citocinas y apoptosis de queratinocitos. Otros autores consideran que estas erupciones máculo-papulares y morbiliformes son similares a otros exantemas virales típicos, y reflejan una reacción inmune de tipo IV de Gell y Coomb, es decir una reacción de hipersensibilidad de tipo tardío o mediada por células T⁴⁷.

Las erupciones morbiliformes también pueden estar asociadas con reacciones adversas a medicamentos. Siempre es importante descartar la causa farmacológica ya que se ha informado que la hidroxiclороquina, la cloroquina, la

azitromicina, el lopinavir/ritonavir y el tocilizumab causan erupciones morbiliformes¹⁵¹. Aunque muchos pacientes de nuestra serie recibieron estos fármacos, muchas de las erupciones morbiliformes comenzaron junto al resto de síntomas de la COVID-19, por lo que es poco probable que todos los casos tuvieran un origen farmacológico. Además, se ha visto que una tormenta de citoquinas sistémica puede promover la activación de monocitos/macrófagos y células T CD8+ citotóxicas en pacientes con COVID-19 grave, lo que a su vez puede afectar el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos¹⁵².

Los casos biopsiados han mostrado leve espongiosis, vacuolación de células basales y leve infiltrado linfocítico perivascular, como en otras lesiones inducidas por virus^{122,135,141,150,153,154}. Cuando se ha realizado la PCR en la muestra de biopsia de piel ha sido negativa para el SARS-CoV-2¹⁴¹.

En nuestro estudio, el **patrón eritema multiforme-like** se caracterizó por maculopápulas eritemato-violáceas, que progresivamente se transformaban en placas de centro oscuro, observándose en ocasiones lesiones en diana. La erupción fue generalizada (70,6%), simétrica (47,1%), confluyente (41,2%) y/o palmoplantar (11,8%). Comenzó en el tronco y miembros superiores en el 70,6% y el 23,5% de los casos, respectivamente. La duración media fue de 9,7 días. La mayoría de las erupciones fueron sintomáticas (64,7 %) y el picor (72,7 %) o la sensación de quemazón (27,3 %) fueron los síntomas principales.

La edad media de los 17 casos fue de 61,5 años, la mayoría mujeres (88%) a las que se les había diagnosticado neumonía (71%) y habían tenido clínica severa de COVID-19 (tos, disnea, astenia, fiebre) y únicamente el 23,5% no había tomado fármacos nuevos antes del inicio de la erupción.

Otra publicación¹⁵⁵ describió 4 casos, con una edad media de 66,75 años (rango 58-77), que aparecieron después de los otros síntomas de COVID-19 (con una media 19.5 días) y los pacientes presentaban un aumento de los reactantes de fase aguda (PCR, dímero D y recuento de linfocitos). Cuando se realizaron estudios microbiológicos (VHS, *Mycoplasma pneumoniae*, Adenovirus, CMV, EBV, VIH, lues, Parvovirus), se excluyeron otras enfermedades infecciosas. Los autores de esta publicación comentan que probablemente el origen del eritema multiforme fueron los medicamentos prescritos para la COVID-19. También se han descrito casos con afectación de mucosas¹⁵⁶⁻¹⁵⁸, en niños y sin relación con fármacos¹⁵⁹.

Se ha publicado una revisión sistemática de los casos de eritema multiforme asociados a COVID-19¹⁶⁰. A partir de estos datos, los autores dividen los casos de eritema multiforme en tres tipos:

- el tipo juvenil relacionado con el virus que afecta a pacientes <30 años, suele tener distribución acral y no presenta afectación sistémica
- el tipo relacionado con el virus en mayores de edad que afecta a pacientes >55 años, suele iniciarse en tronco y luego generalizarse, y
- el tipo inducido por fármacos asociado a la hidroxiclороquina.

El eritema multiforme se asocia principalmente con enfermedades infecciosas y rara vez con la exposición a fármacos¹⁶⁰. Los principales patógenos asociados con eritema multiforme son los herpesvirus y *Mycoplasma pneumoniae* y, con menor frecuencia, otros virus, como el parvovirus B19 o los adenovirus. Parece ser que el SARS-CoV-2 podría desempeñar un papel mediante la reactividad cruzada autoinmune, activando el queratinocito que a su vez induciría la producción de IL-1, IFN-γ y TNFα y reclutando células citotóxicas y NK que se dirigirían a los propios queratinocitos^{155,161}. Entre los fármacos, se han descrito casos de tipo eritema multiforme asociados a cloroquina¹⁶². En nuestro estudio, el 47% de los pacientes recibieron hidroxiclороquina, lo que puede ser un factor contribuyente.

En los casos de eritema multiforme la biopsia de piel revela^{155,161} un infiltrado inflamatorio profundo que involucra a las glándulas ecrinas, inflamación perivascular superficial y profunda y ectasia vascular, con exocitosis leve, cambios vacuolares y espongiosis. En algunos casos se ha demostrado una inmunohistoquímica positiva para la proteína *spike* en el endotelio y el epitelio ecrino¹⁶¹ lo que sugiere que la infección viral tiene un papel fisiopatológico en esta entidad.

En nuestro estudio describimos 10 casos de **erupciones tipo pitiriasis rosada** asociados a COVID-19, que afectaron al tronco. Se caracterizaba por placas eritemato-parduscas, a veces descamativas, en el tronco. En hasta el 30% de los casos, la erupción generalizada estuvo precedida por una placa más grande. La erupción se describió como generalizada (60%) y no confluyente (70%). Las lesiones primarias aparecieron en el tronco (90%). La duración media fue de 12,1 días. La mitad de los pacientes describieron la erupción como sintomática y el síntoma fue el prurito. Los pacientes eran más jóvenes que en los otros subpatrones y frecuentemente asintomáticos respecto a la infección por SARS-CoV-2.

La pitiriasis rosada es una erupción papuloescamosa común que se presenta con placas ovoides y descamación fina en collarete. En los casos clásicos, una lesión solitaria (placa heraldo) precede al desarrollo de una erupción más difusa. Se han descrito asociadas a la COVID-19 erupciones roseoliformes en adultos jóvenes^{163–166} sin relación con fármacos y con síntomas leves (febrícula, astenia, anorexia, tos, mialgias), aunque algunos han sido diagnosticados de neumonía¹⁶⁷.

La biopsia de estas erupciones reveló una dermatitis psoriasiforme con paraqueratosis, espongiosis leve e infiltrado linfocítico superficial perivascular¹³⁶. Nuevamente, se ha publicado inmunohistoquímica positiva para la proteína de *spike* en las células endoteliales y linfocitos asociadas a erupciones similares a la pitiriasis rosada.

Algunos estudios^{167,168} han detectado reactivación de virus herpes tipo 6 y 7 (HHV-6 y HHV-7, respectivamente) en pacientes con erupciones roseoliformes. Los autores sugieren un papel transactivador para el SARS-CoV-2, desencadenando la reactivación de otros virus y comentan que la linfopenia, que es común en los pacientes con COVID-19, puede favorecer esta reacción.

En nuestro estudio, el **patrón purpúrico** representó el tercer grupo en frecuencia (N=25, 14,2%) del total de casos maculopapulares. Estas erupciones se caracterizaron por máculas y/o pápulas eritematosas purpúricas. La erupción fue generalizada (44%), simétrica (56 %), no confluentes (24%) y en algunos casos de predominio perifolicular (16%). Un caso presentó afectación puntiforme de la mucosa oral (4%). La duración media fue de 7,4 días. La erupción fue sintomática en el 44% de los casos, y el síntoma principal fue el prurito.

Las petequias y la púrpura se encuentran entre las manifestaciones cutáneas descritas con menos frecuencia de la infección por COVID-19. Las erupciones petequiales pueden tener muchas etiologías que incluyen deficiencia o disfunción plaquetaria, trastornos de la coagulación y pérdida de la integridad de la pared vascular.

El primer caso de exantema purpúrico en contexto de COVID-19 se describió en Tailandia e inicialmente fue confundido con el dengue⁶⁴. Posteriormente, se han descrito otros casos de erupciones petequiales y purpúricas asociadas a COVID-19^{169–173}. Como en nuestros pacientes, la erupción suele afectar a los miembros superiores o al tronco; es asintomático, coincide con otros síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, disnea o mialgias) y, en la mayoría de casos, neumonía.

En muchas ocasiones la erupción purpúrica se inicia como un eritema perifolicular^{171,174}. Y en algunos casos se ha encontrado de predominio en pliegues, parece que por un efecto *Koebner* en las zonas de presión¹⁷⁵. También se han descrito erupciones purpúricas palpables¹⁷⁶, localizadas^{177–179} o generalizadas¹⁸⁰, afectando a mucosas, e incluso formando grandes áreas hemorrágicas, ampollas hemorrágicas y asociadas a áreas necróticas¹⁸¹.

Los pacientes suelen tener PCR para SARS-CoV-2 positiva en el momento del diagnóstico y en muchos casos se asocia a alteraciones analíticas propias del COVID-19 severo (linfopenia, proteína C reactiva elevada, LDH elevada, Dímero D elevado, ferritina elevada). Es importante solicitar pruebas de coagulación y otras pruebas complementarias en función de la clínica porque se han asociado a casos de púrpura trombocitopénica idiopática^{182–184}, a púrpura de Schönlein-Henoch¹⁸⁵ y a hemorragias cerebrales¹⁷².

Se cree que la vasculitis leucocitoclástica en el contexto de COVID-19 representa una forma de hipersensibilidad al antígeno viral no replicativo (reacción del complejo inmune de Arthus tipo III)⁴⁷. En algunos casos, una señalización mejorada del interferón tipo I podría explicar el componente de vasculitis linfocítica y el retraso de algunas semanas entre la aparición de COVID-19 y el desarrollo de vasculitis, reflejando el papel de la respuesta inmune humoral adaptativa en su patogénesis. En el contexto del SARS-CoV-2, los supuestos complejos inmunes probablemente sean anticuerpos que forman complejos con proteínas de la cápside y otros componentes del virus no replicativo liberados en la circulación. Los inmunocomplejos circulantes servirían como desencadenantes de la activación de la vía clásica del complemento que conduce a la liberación de quimioatrayentes de neutrófilos y factores de vasopermeabilidad con la consiguiente lesión vascular, inflamación, extravasación de glóbulos rojos y depósito de fibrina¹⁸⁶. Los componentes virales circulantes, liberados de células no viables, no representan una verdadera infección replicativa pero podrían llegar a dar un resultado positivo en la inmunohistoquímica⁴⁷.

Algunos casos biopsiados muestran cambios típicos del vasculitis leucocitoclástica, caracterizados por infiltrados neutrófilicos angiocéntricos con leucocitoclasia, depósito de fibrina mural y depósito marcado de complemento dentro de los vasos¹⁸⁶. En otros casos, se ha observado un grado significativo de neutrofilia intervascular compatible con urticaria vasculitis. Se ha detectado la glicoproteína *spike* y otras proteínas de la cápside viral en microvasos y/o en células mononucleares extravasculares. La glicoproteína *spike* microvascular es mínima en comparación con la extensión de la localización de la misma en el contexto de la púrpura retiforme trombótica de COVID-19 grave y crítico⁴⁷, como luego comentaremos.

Detectamos otros patrones menos frecuentes, como el **patrón perifolicular** (N=4, 2,3%) caracterizado por pequeñas pápulas perifoliculares eritematosas de 2-3 mm de color pardusco ocasionalmente confluentes formando áreas más grandes y el **patrón de eritema elevatum diutinum-like** (N=4, 2,3%) caracterizados por pápulas eritematosas rosadas infiltradas en las extremidades, principalmente en el dorso de las manos, semejando *eritema elevatum diutinum*, coincidentes con otros síntomas de COVID-19.

Otros autores han comentado que, en ocasiones, al inicio la erupción es de predominio perifolicular, incluso algunos reportes lo refieren como queratosis pilar-*like*^{120,174,187}. Un estudio¹⁸⁸ detectó cuatro casos de foliculitis por *Malassezia* en pacientes con COVID-19 que habían recibido corticoides sistémicos y un caso de miliaria cristalina en una paciente que había estado persistentemente febril, por lo que siempre que se detecte una erupción perifolicular se deben considerar estas entidades en el diagnóstico diferencial.

Aunque el COVID-19 afecta a los niños de forma menos grave que a los adultos, posteriormente a la publicación de nuestro artículo, se observó una asociación temporoespacial entre el COVID-19 y una afección multisistémica grave en niños en varios países que se llamó **síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico**^{189,190}. La edad de estos niños suele ser superior a la enfermedad de Kawasaki clásica y solamente el 50% cumple criterios de enfermedad de Kawasaki¹⁹¹. Solamente el 20-38% tiene una PCR positiva para SARS-CoV-2 pero hasta el 90% tiene serologías IgG positivas. Clínicamente^{192,193} destaca la fiebre elevada de más de 24 horas de duración, los síntomas gastro-intestinales (diarrea 60-100%), cardiovasculares (hipotensión o hipoperfusión, 50%), miocarditis (76%) y solamente el 1.5 a 7% cumple criterios de Sd shock hiperinflamatorio. Los marcadores inflamatorios están casi siempre elevados (PCR, VSG, recuento neutrófilos y ferritina) y también se han descrito pancitopenias. Se encuentran anormalidades en el 60% de las ecocardiografías (aneurismas (20%), FE disminuido (50%), insuficiencia válvula mitral (40%), derrame pericárdico (40%), anomalías arterias coronarias (38%) y el 80% de los pacientes requiere ingreso en la UCI.

Las manifestaciones cutáneas y mucosas son frecuentes¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Se ha descrito la conjuntivitis no exudativa, una erupción 'polimorfa' inespecífica, la queilitis, la lengua aframbuesada y el eritema y edema palmo-plantar. Además se

ha visto que los pacientes con exantema o hiperemia conjuntival al ingreso en el hospital tienen una mayor probabilidad (OR 10.24; IC95% 2.23-46.88) de ingreso en UCI-pediátrica que los pacientes sin síntomas mucocutáneos¹⁹⁷.

Se cree que la patogenia del síndrome inflamatorio multisistémico en niños es multifactorial¹⁹⁸: el sistema inmunitario robusto de los niños y la actividad superantígena de la proteína *spike* del SARS-CoV-2 (resultado de un ataque dirigido por autoanticuerpos o por complejos inmunitarios contra el huésped) conducen a la tormenta de citocinas y la inflamación sistémica. Estos anticuerpos pueden unirse a los receptores Fcγ en neutrófilos y macrófagos, provocando la activación y secreción de citocinas proinflamatorias que dan como resultado el desarrollo de MIS-C.

La evidencia sugiere que existe una relación entre el momento de la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo del MIS-C¹⁹⁹. Los casos de MIS-C tienden a aparecer de 3 a 6 semanas después del pico de transmisión del SARS-CoV-2 en una comunidad. Debido a este lapso de tiempo, MIS-C se asocia con una fuerte respuesta de IgG anti-proteína *spike*, pero una respuesta de IgM débil.

Respecto a los casos en adultos, (MIS-A), una revisión sistemática de los casos publicados²⁰⁰ vio que la fiebre y la erupción cutánea eran los dos síntomas de presentación más comunes. El sistema cardiovascular fue el más frecuentemente afectado seguido del sistema gastrointestinal. Las manifestaciones mucocutáneas se encuentran en aproximadamente la mitad (46%) de los pacientes e incluyen erupción cutánea, inyección conjuntival y lesiones mucocutáneas.

Patrón de livedo y necrosis

En nuestro estudio, las lesiones livedoides y necróticas fueron relativamente poco frecuentes y aparecieron principalmente en pacientes de edad avanzada y con enfermedad grave (10% de mortalidad). Las manifestaciones de COVID-19 en este grupo fueron variables, incluyendo casos de livedo transitoria que no requirieron hospitalización. Como el número de pacientes fue menor para este subconjunto, las conclusiones que podemos obtener pueden ser menos precisas.

La livedo reticularis se describe como una red regular, de máculas eritemato-violáceas, no fijas que forman anillos completos rodeadas de un centro pálido. Este cuadro clínico es causado por la vasoconstricción de las arteriolas centrales y la subsiguiente venodilatación periférica²⁰¹. Se han descrito casos de livedo reticular transitoria en pacientes jóvenes con síntomas leves de COVID-19²⁰², así como asociado a síntomas más severos o neumonía²⁰¹. En algunos casos descritos la livedo reticular fue el primer síntoma por el que consultó al paciente²⁰³.

Cuando la livedo se presenta como una red no simétrica, localizada, en su mayoría unilateral e irregular con anillos rotos, se denomina livedo racemosa. La livedo racemosa se asocia con una reducción más significativa en el flujo sanguíneo causado por vasoespasmo arteriolar prolongado, trombosis y/o hiperviscosidad²⁰¹. Debe ser siempre una señal de alerta para una patología subyacente. Se han descrito varios casos de COVID-19^{201,204–206} con una livedo persistente, racemosa e intensa, normalmente asociado a cuadros más severos.

Parece ser que una respuesta del interferón de tipo I atenuada permitiría una replicación viral masiva en el pulmón que conduciría a la liberación de pseudoviriones a la circulación, estos actuarían como combustible para la hipercitocinemia local, la activación de la vía del complemento y la activación de la vía de la coagulación^{47,103}.

Se ha observado un patrón similar en microvasos de piel deltoidea sin alteraciones cutáneas (piel normal) de pacientes con COVID-19 grave, crítico y mortal. Los hallazgos en piel normal apoyan el mecanismo de activación sistémica de la vía del complemento¹⁰³.

A nivel histopatogénico, en la livedo racemosa y la púrpura retiforme, se observa vasculopatía trombogénica¹⁰³ que afecta a capilares y vénulas (en algunos casos también arteriolas y arterias pequeñas), cambios degenerativos en las células endoteliales más notorios en la dermis más profunda y la grasa subcutánea, escasez de células inflamatorias,

depósito extenso de complemento y citocinas, con tinción negativa de proteínas de resistencia al mixovirus humano (a diferencia de lo que pasa en las pseudo-perniosis). Puede ocurrir necrosis isquémica secundaria.

También se ha detectado la proteína *spike* viral del SARS-CoV-2 en el endotelio (con un patrón extenso tanto en los vasos sanguíneos enfermos como en los de apariencia relativamente normal) en la dermis más profunda, las glándulas ecrinas y la grasa subcutánea, sin evidencia de virus intacto⁴⁷.

Las lesiones necróticas se observan principalmente en pacientes mayores, asociadas a COVID-19 severo y una alta tasa de mortalidad²⁰⁷. Se han reportado casos de dedos isquémicos en manos y pies²⁰⁸, e incluso de los miembros inferiores²⁰⁹. Los análisis de sangre suelen reflejar un incremento del nivel de dímero D, fibrinógeno y leucopenia. En algunos casos puede requerirse la cirugía o la revascularización endovascular para evitar la amputación²⁰⁹.

Estas lesiones necróticas pueden estar relacionadas con la afectación sistémica y una condición de hipercoagulabilidad con micro y macroangiopatía. Se ha propuesto que la reducción del flujo sanguíneo al sistema vascular cutáneo y el flujo sanguíneo desoxigenado debido a la coagulación intravascular diseminada, predispone a desarrollar necrosis en los pacientes afectados de COVID-19²¹⁰. La biopsia cutánea revela necrosis en la epidermis superior, dilatación de vasos sanguíneos, llenos principalmente de trombos hialinos, y poco componente neutrofílico. Además está asociado a depósitos de C5b-9 y C4-d en la microvasculatura²¹¹.

Incidencia de las manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por SARS-CoV-2 y nuevas variantes

La verdadera incidencia de las manifestaciones cutáneas de la infección por SARS-CoV-2 aún no se conoce, pero los datos derivados de una aplicación del estudio de síntomas COVID del Reino Unido (con 11544 encuestados)²¹² durante la primera ola indicaron que:

1. el 17% de los casos positivos de SARS-CoV-2 informaron erupciones cutáneas como la primera presentación,
2. el 21% de las personas el único signo clínico de COVID-19 fue la manifestación cutánea,
3. aquellos con exantema cutáneo tuvieron más probabilidades de dar positivo en la prueba de SARS-CoV-2 (razón de probabilidades de 1,67) y,
4. aunque las manifestaciones cutáneas fueron menos prevalentes que la fiebre, también fueron más específicas para la infección por COVID-19, lo que podría indicar que las manifestaciones cutáneas tienen un valor diagnóstico.

Con el paso de las olas epidémicas se han ido reportando menos casos de estas manifestaciones cutáneas. Puede deberse a un sesgo de publicación (falta de novedad) aunque la sensación en nuestras consultas es que cada vez iban llegando menos casos. Esto podría tener relación con el cambio en las variantes del virus. La variante Omicron fue detectada en Sudáfrica en noviembre de 2021²¹³ y desde su llegada ha desplazado a las variantes anteriores porque, debido a sus mutaciones, es mucho más transmisible. Además, las manifestaciones clínicas de la infección variaron con esta nueva variante, ya que tiene un período de incubación más corto (2-3 días frente a 4-6 días con las otras variantes) y la sintomatología también es distinta (son frecuentes la odinofagia, la congestión nasal, la tos seca y el dolor muscular, pero provoca menos pérdida del gusto y del olfato que otras variantes). Estas manifestaciones clínicas también pueden variar en las personas vacunadas y con las reinfecciones.

Respecto a la piel, después de la publicación de nuestro artículo, hemos visto reacciones cutáneas similares a las variantes anteriores (**Figura 33**) pero de forma menos frecuente. Probablemente, como la mayoría de las manifestaciones cutáneas están relacionadas con la hiperreactividad del sistema inmune, con la vacunación y la reinfección la incidencia y clínica de estas manifestaciones cutáneas puede cambiar.



Figura 33. Manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por SARS-CoV-2 variante Omicron. A) Patrón urticariforme. B) Patrón vesicular. C) Patrón pseudo-perniosis. D) Patrón morbiliforme.

7.2 Manifestaciones cutáneas asociadas a la vacunación frente a SARS-CoV-2

Nuestro estudio incluyó pacientes con reacciones dermatológicas dentro de los 21 días tras la vacunación con cualquier dosis de tres vacunas contra el SARS-CoV-2 (dos vacunas de ARNm y una vectorizada con adenovirus) y las clasificamos en seis patrones de reacciones morfológicas bien definidas y dermatosis de nueva aparición o reactivación de dermatosis previas.

Los informes iniciales, previos a nuestra publicación, describieron principalmente reacciones locales en el lugar de la inyección^{73,74,214} y, posteriormente, otras reacciones cutáneas diversas después de la vacunación con ARNm^{76,215}. En 2021, McMahon *et al.* publicaron un estudio basado en registros (principalmente con la vacuna mRNA-1273) en trabajadores de la salud y personas mayores, describiendo no solo reacciones en el lugar de la inyección, sino también erupciones urticariformes y morbiliformes²¹⁶.

En nuestro estudio, las reacciones notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de la inyección en mujeres [n = 124/325 (38.1%)] y reactivación del VVZ en hombres [n = 16/80 (20%)]. Los síntomas sistémicos asociados a la erupción cutánea estuvieron presentes en 207 pacientes (51.1%), particularmente en aquellos con patrón de brazo COVID (64.6%), siendo la febrícula/febre el síntoma más frecuente en este grupo (45,3%). El patrón más temprano que apareció fue el patrón morbiliforme (media 4 días), el más tardío fue la reactivación del VVZ (media 6.9 días) y el más duradero fue el tipo pitiriasis rosada (media 25,2 días). A diferencia de series previas²¹⁶, algunas reacciones fueron escasas (sabañones/pernio) o no representadas (eritromelalgia), mientras que otras fueron más frecuentes (pitiriasis rosada, reactivaciones de VVZ y erupciones papulovesiculares). Los patrones morbiliformes y purpúricos se informaron principalmente después de la vacunación con BNT162b2® y AZD1222®, y se asociaron con reacciones más graves. La reactivación de VVZ fue más frecuente después de la vacunación con BNT162b2® y en hombres.

Los informes de efectos adversos espontáneos en el Reino Unido son la principal fuente de información sobre las reacciones cutáneas a la vacuna AZD1222®²¹⁷, que, en nuestra serie, fueron principalmente urticaria aguda (21.1%), reacciones en el lugar de la inyección (16.8%) y erupción morbiliforme (11.6%). Debido a la suspensión cautelar de la vacuna en la población diana inicial, no pudimos estudiar la segunda dosis.

Los patrones encontrados en este y en estudios previos son heterogéneos y similares a los descritos en asociación con la infección por SARS-CoV-2²¹⁶. Un caso repitió la misma erupción papulovesicular tras la infección y vacunación por SARS-CoV-2, lo que sugiere que la respuesta inmune del huésped a la infección, y no el daño viral directo, puede causar

estas manifestaciones cutáneas. Sin embargo, no se puede descartar una reacción de hipersensibilidad retardada frente a los excipientes de la vacuna.

Aunque la mayoría de las reacciones se clasificaron como leves/moderadas, el 21% se consideraron graves/muy graves. Este grado de gravedad no se informó en el estudio de McMahon *et al*²¹⁶. Este porcentaje probablemente esté sobrerrepresentado (sesgo de informe), pero no debe ignorarse, ya que algunas reacciones pueden poner en peligro la vida.

En nuestro estudio, las reacciones fueron más frecuentes en mujeres (80,2%), lo que puede reflejar una diferencia real o un sesgo de notificación, aunque se sabe que las mujeres tienen una mayor reactividad a las vacunas²¹⁸. Por lo tanto, el sistema inmunológico de las mujeres puede ser más reactivo a las proteínas del SARS-CoV-2, lo que resultaría en una menor susceptibilidad a la enfermedad y una mayor reactividad a las vacunas. Sin embargo, el 60% de las personas vacunadas en España eran mujeres en el momento del estudio⁷².

Pocas personas tenían dermatitis atópica previa (6,9%) o urticaria (6,4%). En la población general, la prevalencia de dermatitis atópica ronda el 10%^{219,220} y la prevalencia a lo largo de la vida de urticaria aguda es de aproximadamente el 20%²²¹, por lo que no se puede concluir que la atopia previa o la urticaria aguda predispongan a las reacciones cutáneas tras la vacunación contra el SARS-CoV-2. Solo el 7,7% de las personas estaba recibiendo nuevos medicamentos (principalmente paracetamol) en el momento de la reacción, por lo que es poco probable que este factor estuviera relacionado con las reacciones cutáneas.

El 11,1% de los casos habían tenido diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2, similar a la seroprevalencia en España en el momento de realizar el estudio (9,9%). La gravedad de las reacciones cutáneas en este grupo no difirió del resto de la muestra. Así, la infección previa por SARS-CoV-2 no parece predisponer a reacciones cutáneas o reacciones más graves, tras la vacunación.

La muestra final incluyó a 405 pacientes. El consenso tras revisar las imágenes condujo a la descripción de seis principales patrones clínicos:

- Reacciones en el sitio de inyección ("Brazo-COVID") (n=130, 32.1%).
- Urticaria y/o angioedema (n=59, 14.6%).
- Morbiliforme (n=36, 8.9%).
- Papulovesicular o pseudo-vesicular (n=26, 6.4%).
- Pitiriasis rosada-like (n=20, 4.9%).
- Erupciones purpúricas (n=16, 4.0%).

Los hallazgos cutáneos no incluidos en esta clasificación se agruparon como:

- Brote / reactivación de una infección o afección cutánea preexistente latente: VVZ (n=41, 10.1%), VHS (n=15, 3.7%), psoriasis (n=6) y liquen plano (n=3).
- Dermatitis de nueva aparición (n=31, 7.6%).
- No clasificables (n=22, 5.5%).

Estos tipos de erupciones han sido descritos por otras series publicadas en la literatura²²²⁻²²⁷.

Brazo-COVID

El brazo-COVID se caracteriza por una placa eritematosa normalmente dolorosa o pruriginosa en el sitio de vacunación o su proximidad y que aparece días después de la dosis. No debe confundirse con el eritema y edema habitual que suele durar menos de 3-4 días. En nuestro estudio, el brazo-COVID, fue el patrón más informado tras la vacunación con las tres vacunas, aunque fue particularmente prevalente con la vacuna mRNA-1273® (70,0 %), y casi exclusivamente en mujeres (95,4%). Este patrón fue el que más se asoció con síntomas sistémicos (64,6%). Estos datos concuerdan con los descritos en la literatura²¹⁵.

Ya en los ensayos clínicos, se habían informado de reacciones tardías en el sitio de inyección en el 0.8% después de la primera dosis y 0.2% después de la segunda dosis⁷³. Y en una serie de 12 pacientes con grandes reacciones locales retardadas (el 42% hacían más de 10 cm de diámetro), la mitad de los pacientes que tuvo la reacción con la primera dosis la repitió con la segunda (y de estos la mitad tuvo una placa del mismo tamaño y la otra mitad de menor tamaño)²²⁸. En un estudio prospectivo²²⁹ con 6821 vacunados con la vacuna mRNA-1273® se vio que la frecuencia de afectación era de 0.16%. El 73% la desarrollaron después de la primera dosis y el 27% después de la segunda. El 82% de los casos se dieron en mujeres. Todos los casos se resolvieron en una media de 6 días.

Aunque se han descrito más casos con la vacuna de Moderna®, estas reacciones no son exclusivas de esta vacuna. En nuestro estudio vimos casos con la vacuna de Pfizer®^{76,230} y AstraZeneca®²³¹ y posteriormente también han sido publicados más casos. Tampoco es exclusivo de las vacunas frente a SARS-CoV-2, ya se había descrito con la vacuna frente al neumococo²³².

En general, no se aconseja ningún tratamiento para estos pacientes, porque es una reacción autolimitada, o bien se puede indicar frío local, corticoides tópicos potentes o antihistamínicos orales. Importante indicar que no se requiere antibiótico porque no se trata de una celulitis y que estas reacciones no contraindican poner otras dosis de la misma vacuna²²⁸.

La hipótesis fisiopatogénica es que se debe a una reacción de hipersensibilidad retardada de tipo IV mediada por linfocitos T. Los hallazgos histológicos con infiltrados linfocitarios perivasculares y perifoliculares superficiales con eosinófilos raros y mastocitos dispersos, van a favor.

Un hallazgo importante es el de Magro y sus cols.⁴⁶ (**Figura 36**). Pudieron documentar la glicoproteína *spike* en la microvasculatura cutánea en todas las reacciones cutáneas post-vacuna. La localización del *spike* sintetizada por parte de la persona en la vasculatura confirma la capacidad de esta glicoproteína para unirse al endotelio en ausencia de virus intacto.

Urticaria y/o angioedema

Al igual que describimos en nuestro estudio, se han publicado casos de urticaria aguda^{233,234}, angioedema²³⁵ y exacerbación de urticarias crónicas^{236,237} previas a la vacunación. Es importante diferenciarlas de los casos de reacciones anafilácticas inmediatas. Las reacciones urticariformes no IgE mediadas suelen aparecer pasadas las 48h de la vacuna. Es posible que la respuesta inmunológica a la vacuna conduzca a la activación de los mastocitos por liberación de histamina o estimulando la producción de autoanticuerpos.

La frecuencia de estos efectos secundarios no está establecida, pero no son raras y están descritos con otras vacunas. Incluso existen estudios clínicos donde las vacunas se consideran la tercera causa más frecuente de urticaria inducida por fármacos²³⁸.

Aunque vimos casos muy extensos y molestos, suelen mejorar en días con altas dosis de antihistamínicos. Algunos autores aconsejan tomar antihistamínicos desde 2 días antes y hasta 2 días después de recibir la vacuna en pacientes con antecedentes de urticaria crónica o angioedema, o si ya los estaban tomando que aumenten la dosis habitual^{233,235}.

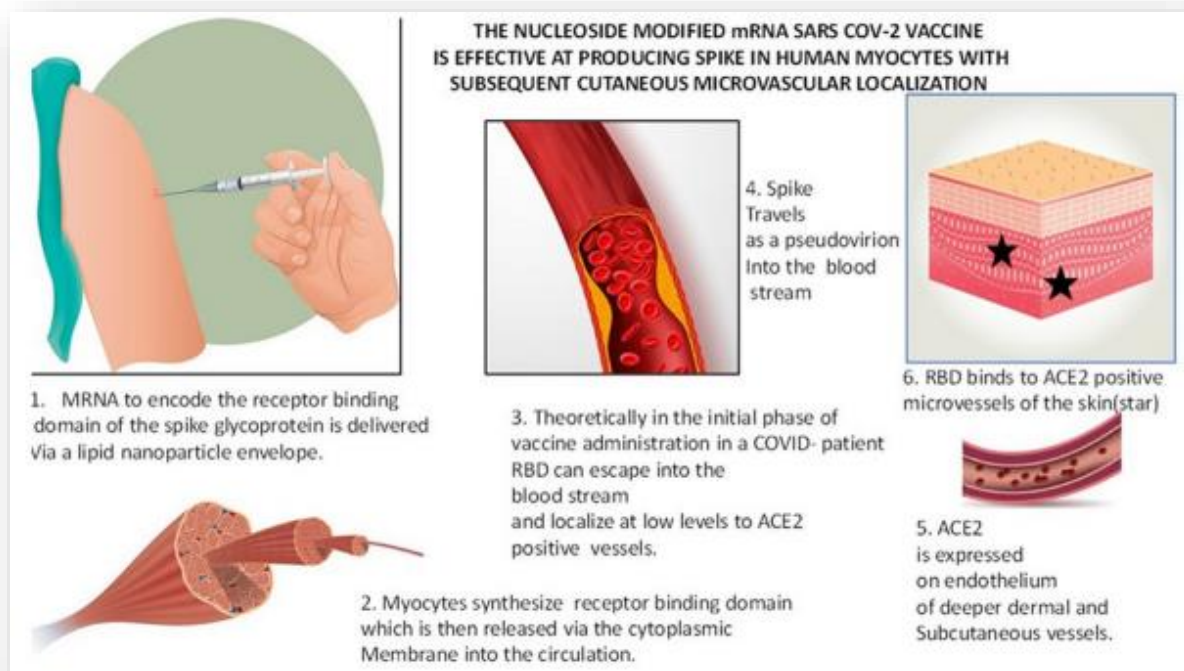


Figura 36. La secuencia sería: 1. El ARNm para codificar la proteína *spike* se entrega mediante una envoltura de nanopartículas lipídicas. 2. Los miocitos sintetizan proteína *spike*, que después se libera a la circulación. 3-4. La proteína *spike* puede viajar como un pseudovirión (es decir una parte del virus no viva) en el torrente sanguíneo. 5-6. La *spike* se une al ACE2 del endotelio de los vasos dérmicos/subcutáneos de la piel y aquí induce la aparición de manifestaciones cutáneas. Modificado de Magro et al⁴⁶.

Erupciones morbiliformes y otras erupciones generalizadas

Se han reportado casos de erupciones morbiliformes o exantemáticas generalizadas^{162,215,239,240} similares a las que observamos en nuestro estudio, de aparición pasadas las primeras 24-48h post-vacuna. En estos casos se aconseja:

- Realizar una buena anamnesis de nuevos medicamentos para descartar toxicodermias
- Valorar las mucosas para descartar a un Sd Stevens-Johnson
- Valorar otros síntomas sistémicos (gastrointestinal, sistema nervioso central, cardíacos) y realizar analítica para estudiar reactantes de fase aguda
- Hacer biopsia cutánea para ayudar en el diagnóstico diferencial

También hay publicados casos de Sd inflamatorio multisistémico tanto en niños²⁴¹⁻²⁴³, como adultos²⁴⁴⁻²⁴⁷, y casos de eritema multiforme post-vacuna²⁴⁸⁻²⁵⁰.

La cronología de las reacciones descritas sugiere una respuesta de hipersensibilidad retradada. Algunos autores postulan que podría tratarse de una reacción de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna, mientras que en otros casos consideran que se debe a la activación inmune, como ocurre en las reacciones víricas exantemáticas y que se ha descrito con la infección de COVID-19^{215,239}. Los resultados de la biopsia cutánea y la valoración por parte de un alergólogo pueden ayudar en el diagnóstico diferencial.

Erupciones purpúricas

Posteriormente a la publicación de nuestros datos, se han reportado casos aislados de erupciones purpúricas palpables post-vacuna, la mayoría en las extremidades inferiores^{223,251,252}, pero algunos casos también en extremidades

superiores^{253,254}, cara o mucosas. El tiempo entre la vacunación y los primeros síntomas fue de 1 a 25 días (la mayoría ≤ 15 días). Se han descrito casos con todas las vacunas disponibles en Europa. En un estudio²⁵⁵ del Sistema de Farmacovigilancia de los Países Bajos se describieron 69 casos de vasculitis, en su mayoría casos de vasculitis cutánea, se describieron más casos en mujeres, en personas de 50 a 70 años y después de la primera dosis.

Es importante valorar los posibles síntomas sistémicos (artralgias, fiebre, síntomas respiratorios, gastrointestinales o urinarios). A nivel de pruebas de laboratorio se debería estudiar^{256,257}: hemograma, VSG, pruebas de función renal, pruebas de coagulación (porque hay casos asociados a púrpura trombocitopénica idiopática²⁵²), ANA, ANCA, ASLO, crioglobulinas, criofibrinógeno, electroforesis sérica, inmunoglobulinas, complemento y sedimento de orina. También deberían excluirse las reactivaciones virales concomitantes (HHV-6, HHV-7, EBV, CMV, Parvovirus, VIH, VHC, VHB) y descartar la infección activa por COVID-19. Por último, es necesario realizar biopsia e inmunofluorescencia directa.

En los casos reportados, a algunos pacientes se les dio la segunda dosis sin reacción alguna y a otros pacientes no se les puso la segunda dosis. La decisión de administrar nuevas dosis de la vacuna deberá realizarse de forma individualizadas y teniendo en cuenta la gravedad de la reacción que presentó el paciente.

Clásicamente, se han identificado una serie de factores desencadenantes de la vasculitis leucocitoclástica: medicamentos (especialmente antibióticos, AINE y diuréticos), patógenos (VHB, VHC, VIH, EBV y estreptococo), malignidad y enfermedades del tejido conectivo (LES, Sjögren, AR). También existen informes de casos en asociación a vacunas (gripe, sarampión, papela y rubéola).

En las biopsias de piel²⁵³ de vasculitis leucocitoclástica inducidas por SARS-CoV-2, se observó una positividad granular citoplasmática para la proteína *spike*, que también es el producto final de las vacunas. Esta proteína activará el sistema inmunitario del huésped y estimulará la secreción de anticuerpos. En otras palabras, el producto final de la vacuna puede servir como factor desencadenante para la secreción de los anticuerpos circulantes y la posterior formación de los complejos antígeno-anticuerpo, que finalmente se puede depositar en las vénulas postcapilares y desencadenar una cascada inflamatoria que conduce a daños en el endotelio vascular y vasculitis²⁵⁴.

Brote de afección cutánea preexistente o dermatosis de nueva aparición

En nuestro registro, se informó sobre la aparición o el empeoramiento de afecciones inflamatorias, como psoriasis, liquen plano y penfigoide ampolloso. Estas condiciones se han descrito tanto después del SARS-CoV-2 y como con otras vacunas^{216,258–260}.

Se han descrito brotes de erupciones liquenoides en pacientes con o sin antecedentes de liquen plano^{261–263}, dermatomiositis²⁶⁴, lupus cutáneo²⁶⁵, penfigoide ampolloso²⁶⁶, morfea²⁶⁷, reacciones “*radiation recall*”^{268,269} y múltiples casos de psoriasis^{270,271}.

La regulación positiva y la respuesta linfocitaria conducen al aumento de ciertas citocinas (por ej. TNF-alfa e INF-gama en la psoriasis) que pueden estar involucradas en la aparición de estos brotes en personas con predisposición genética²⁷².

Al igual que con la infección por SARS-CoV-2, las vacunas se han asociado a la aparición de perniosis^{216,273,274}. Los mecanismos patogénicos que se han propuesto para explicar la asociación entre el SARS-CoV-2 y la perniosis sugieren que la infección desencadena una liberación de INF-I que favorece la inflamación perivascular y el vasoespasmo en ciertas personas. La respuesta a la vacuna podría estar implicada en las mismas manifestaciones.

Reactivación de una infección latente

En cuanto a la reactivación de ciertos virus, la pitiriasis rosada se ha asociado tanto a pacientes que padecen COVID-19 así como después de los protocolos de vacunación contra el SARS-CoV-2^{275–279} y se había descrito con otras

vacunas²⁸⁰. Tiene una posible asociación con la reactivación del virus HHV-6/7 por una desregulación inmune y la interrupción del control de las infecciones latentes mediada por células T. Suele aparecer de días a semanas post-vacuna, es una erupción autolimitada y normalmente no requiere tratamiento o si se da es sintomático.

En nuestro estudio, encontramos un gran número de reactivaciones herpéticas (VVZ y VHS, 13,8%). En el caso de VVZ, llama la atención el número [n = 41 (10,1%)], la gravedad (36,6% requirió baja por enfermedad) y el porcentaje en personas sanas y menores de 50 años (29,2%)^{281,282}. Hubo menos reactivaciones de VHS que de VVZ, probablemente porque los pacientes con VHS no suelen buscar atención médica.

Se han publicado muchos casos de reactivación de herpes zóster post-vacuna²⁸³⁻²⁸⁷. Los artículos más relevantes en este sentido son una revisión sistemática²⁸⁸ con distintas vacunas y la mayoría herpes zóster torácicos, después de la primera dosis y en mayores de 60 años. La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios en Reino Unido también ha publicado 2527 casos (22 casos con Moderna®, 1443 con AstraZeneca®, 1062 con Pfizer®).

Según la clasificación de la OMS en término de causalidad, estos casos pueden clasificarse como "probables" basados en la existencia de un vínculo temporal y un mecanismo fisiológico creíble²⁸⁹. Además, un estudio de casos y controles de Hong Kong evidenció un aumento del riesgo de herpes zóster en las dos primeras semanas post-vacuna con Pfizer y AstraZeneca tanto con la primera como con la segunda dosis²⁹⁰. Tras la vacunación se induce una fuerte respuesta de células T. La hipótesis es que las células CD8+ específicas de VVZ no son, temporalmente, capaces de controlar el virus después de la vacunación^{285,291}.

En conjunto, estos datos fortalecen un vínculo causal entre la reactivación del herpesvirus y la vacuna contra el SARS-CoV-2. Un mecanismo plausible es que una fuerte respuesta inmune específica contra el SARS-CoV-2 o la proteína S de las vacunas pueda distraer el control celular de otro virus latente.

Otras erupciones

Aunque nosotros observamos pocos casos, también se han publicado casos de reacciones inflamatorias retrasadas en rellenos dérmicos de ácido hialurónico con formación de nódulos eritemato-edematosos en áreas de relleno²⁹². Este tipo de reacción ya se había descrito previamente después de procesos infecciosos, como enfermedades virales y vacunas (como la de la gripe).

La causa puede deberse a que ocasionalmente se produce un fracaso en la fagocitosis del ácido hialurónico, lo que conduce a la formación de biopelículas y de granulomas²⁹³. Entonces en este tejido existe una alta concentración de la enzima ACE2 para mantener la homeostasis. Pero después de la vacunación, la unión de la proteína *spike* al ACE2 en los granulomas, inclina la balanza a favor de la angiotensina II y se desencadena localmente una respuesta inflamatoria. Por esta razón, algunos autores aconsejan el tratamiento con IECA (en concreto Lisinopril) para tratar ese efecto secundario²⁹³.

Algoritmo de decisión tras una manifestación cutánea post-vacunación frente a SARS-CoV-2

Posteriormente a la realización del estudio, publicamos un algoritmo²⁹⁴ (**Anexo**, artículo Vacunas frente a SARS-CoV-2 y piel) de recomendación para dermatólogos ante una posible reacción cutánea en un paciente post-vacunado frente a SARS-CoV-2.

Tienen contraindicada la vacunación, las personas que hayan experimentado una reacción alérgica severa o una reacción alérgica inmediata (entendida como cualquier signo o síntoma relacionado con hipersensibilidad: urticaria, angioedema, dificultad respiratoria o anafilaxia dentro de las 4 horas posteriores a la administración), tanto a la vacuna como a sus componentes. Estas personas deben ser referidas a un alergólogo para que valore si puede recibirla.

Si un paciente presenta en una dosis una reacción tardía local en el sitio de inyección o una reacción generalizada que haya requerido sólo antihistamínicos, se podrá poner la siguiente dosis siempre que se mantenga en observación a la persona 30 min post-vacunación. Para otros tipos de erupciones severas que requieran corticoides sistémicos o ingreso debería remitirse a alergología antes de poner la siguiente dosis.

7.3 Limitaciones y fortalezas

Antes de nuestra publicación sobre manifestaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2, se habían descrito algunos de estos patrones, pero se basaban en muy pocos casos, carecían de fotografía o utilizaban términos inadecuados, como “*chickenpox-like*” para lesiones monomórficas o “acroisquémico” para áreas acrales similares a las perniosis y no se había descrito previamente ninguna relación temporal, con los síntomas o con el pronóstico.

Una fortaleza de nuestro estudio es que la descripción de los patrones clínicos fue realizada por expertos basándose únicamente en la morfología. Se demostró que los patrones resultantes permitían una fácil clasificación de los pacientes y se correlacionaban con diferencias demográficas y en la gravedad.

Dada la gran cantidad y distribución de participantes, es probable que la muestra fuera representativa de la distribución general de lesiones cutáneas en COVID-19 en el momento de la primera ola. Sin embargo, no pudimos definir la población diana y, al carecer de un denominador, no fue posible el cálculo real de la incidencia de las manifestaciones clínicas, solo las incidencias relativas.

Fueron omitidos pacientes en el espectro de enfermedad grave debido a las dificultades para obtener el consentimiento informado. Esto puede explicar la baja tasa de letalidad global que tuvo el estudio. Sin embargo, las descripciones de las lesiones en estos pacientes son menos útiles para el diagnóstico, ya que su diagnóstico suele ser proporcionado por otros datos. Los pacientes de la población general sin confirmación clínica o virológica de enfermedad por COVID-19 también estuvieron subrepresentados. Pensamos que esta admisión restrictiva de casos era necesaria para aumentar la especificidad de los resultados. Durante el período de estudio, no se realizaron pruebas en la mayoría de los casos de enfermedad leve. Como nuestro objetivo era describir las lesiones en casos menos severos, aceptamos en nuestro estudio tanto casos confirmados como sospechosos, según la definición de la ECDC del momento. Los resultados mostraron que ambos grupos presentaban lesiones cutáneas (ver **Atlas en el Anexo**) y resultados epidemiológicos similares (**Tabla 1 del artículo**). Los pacientes excluidos por falta de criterios diagnósticos de COVID-19 (n = 31) también tuvieron patrones similares, lo que podría confirmar que la inclusión de pacientes sospechosos no sesgó los resultados.

Como el estudio presentó un período corto de seguimiento, se podría definir mejor como un diseño transversal en lugar de una cohorte. Los datos sobre la duración y la gravedad de la enfermedad y el resultado se limitan al momento en que se observó al paciente. Es posible que algunos de los pacientes con enfermedad menos grave empeorasen con el tiempo. Frente a esta limitación, los datos muestran que las formas menos graves se describieron tardíamente en la evolución de la enfermedad y tuvieron una mayor duración, por lo que es poco probable que empeorasen con el tiempo.

El principal inconveniente de nuestro estudio es la imposibilidad de definir la relación causa-efecto de cada patrón. Sin embargo, nuestro estudio sirvió de base para la realización de nuevos estudios que permitieron entender mejor la fisiopatogenia y el espectro de manifestaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2.

Respecto al estudio de las manifestaciones cutáneas tras la vacunación frente a SARS-CoV-2, a diferencia de los estudios previos, nuestra entrada de datos, descripción y asignación de patrones clínicos fueron realizados por dermatólogos y se apoyaron en su mayoría en fotografías. La recopilación de casos en toda España y el período de

reclutamiento de 3 meses permitió una muestra más representativa más allá de los trabajadores de la salud y las personas mayores.

El estudio tiene algunas limitaciones:

- 1) el diseño no permitía asociaciones causales ni la medición de riesgos o incidencia. No pudimos comparar la incidencia o la gravedad de las reacciones cutáneas por tipo de vacuna, ya que la distribución de la vacuna dependía de la disponibilidad durante el período de estudio.
- 2) el período de recogida de datos fue corto, lo que podría limitar el estudio de los datos completos y la evolución, especialmente después de las segundas dosis y la vacunación con AZD1222®.
- 3) sólo el 12,3% de los casos fueron biopsiados y la histopatología podría haber evitado la clasificación errónea.
- 4) hubo un posible sesgo de notificación hacia reacciones más graves o notificadas anteriormente.
- 5) la infección por SARS-CoV-2 después de la vacunación no puede excluirse como una causa plausible de reacciones cutáneas.
- 6) finalmente, comentar que la falta de diversidad étnica en nuestras muestras no permite la generalización completa de los resultados a nivel mundial.

8. CONCLUSIONES

Las conclusiones derivadas de las publicaciones incluídas en la presenta tesis doctoral son:

1. Las lesiones cutáneas asociadas a la infección por SARS-CoV-2 pueden clasificarse por patrones. Los pacientes que pueden clasificarse con más de un patrón son muy poco frecuentes.
2. La COVID-19 se ha de considerar en el diagnóstico diferencial de los patrones dermatológicos descritos en el contexto epidemiológico adecuado, ya que pueden ser un signo de presentación en un individuo leve o asintomático.
3. Las lesiones de pseudo-perniosis suelen aparecer al final de la enfermedad y no se asocian con una enfermedad grave. La mayoría de las lesiones urticariales y maculopapulares son poco útiles para el diagnóstico, ya que son comunes y pueden tener muchas causas diferentes, en especial las reacciones a los medicamentos. Las lesiones livedoides o necróticas ocurren tarde en la evolución y no fueron útiles para el diagnóstico de la COVID-19, fueron relativamente poco frecuentes y aparecieron principalmente en pacientes de edad avanzada y con enfermedad grave.
4. Las reacciones cutáneas post-vacunación frente a SARS-CoV-2 pueden clasificarse por patrones. La mayoría de las reacciones fueron leves/moderadas y autolimitadas, pero se reportaron otras graves y muy graves.

En conclusión, proporcionamos una descripción de las manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por SARS-CoV-2 y a la vacunación frente a SARS-CoV-2 que antes de nuestras publicaciones no existían o eran muy reducidas. Esta descripción, ha servido como base para establecer nuevos estudios de investigación para entender mejor la fisiopatología del virus en la piel^{103,204} y también para describir la correlación clínico-patológica de los patrones²⁹⁵.

9. LINEAS DE FUTURO

- **Ayudar a describir la relación entre los hallazgos dermatológicos y los hallazgos anatomopatológicos**
 - Hemos colaborado en un estudio multicéntrico español liderado por la Dra. Llamas.
 - Se realizó un estudio histopatológico con el fin de comprender mejor la patogenia de las diferentes dermatosis relacionadas con la COVID-19 y establecer si puede demostrarse la implicación viral directa validando la inmunohistoquímica con RT-PCR en algunas de ellas.
 - Se han recopilado 69 casos con una historia clínica completa y biopsia cutánea de las lesiones procedentes de 6 hospitales españoles diferentes.
 - Todas las biopsias se fijaron en formaldehído tamponado al 10% y se tomaron muestras de acuerdo con las directrices y se incluyeron en parafina con cortes de 4 micras de grosor para ser teñidas con tinción rutinaria de Hematoxilina/eosina y mediante estudio inmunohistoquímico. Además se realizó RTA-PCR y RNAscope para corroborar la detección *in situ* y se ha usado el anticuerpo contra la proteína S del SARS-CoV-2. Se ha usado tejido pulmonar de pacientes fallecidos por COVID-19 como control positivo del anticuerpo antiSpike 3.

- **Tratar de definir la causa de las perinosis asociadas a la infección por SARS-CoV-2**
 - Aunque se han notificado miles de pacientes con perinosis durante la pandemia de COVID-19, las bajas tasas de seroconversión y de positividad a la PCR han cuestionado la relación causal con el SARS-CoV-2.
 - La perinosis en niños no asociada a SARS-CoV-2 se asocia a trastornos monogénicos que comportan una excesiva expresividad del IFN-I, mientras que la neumonía grave por COVID-19 puede deberse a un déficit en la actividad del IFN-I. Además, en la piel de los pacientes con perinosis durante la pandemia se observa una respuesta robusta del IFN-I, lo que sugiere una respuesta inmunitaria cutánea innata excesiva al SARS-CoV-2.
 - La comprensión de la fisiopatología de este fenómeno puede dilucidar los mecanismos del huésped que impulsan una respuesta inmunitaria resistente al SRAS-CoV-2 y podría dar lugar a dianas terapéuticas pertinentes.
 - Estamos participando en un estudio multicéntrico internacional llamado Chilblains - COVID Human Genetic Effort que recoge muestras de ADN de personas que han presentado perinosis asociadas a la infección por SARS-CoV-2 para tratar de valorar si estas prsonas tienen alguna predisposición genética a presentar esta clínica que ha sido tan característica.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medical Association, A. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China Challenges for Global Health Governance. (2020) doi:10.1001/jama.2020.1097.
2. Li, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1199–1207 (2020).
3. Kwatra, S. G., Sweren, R. J. & Grossberg, A. L. Dermatology practices as vectors for COVID-19 transmission: A call for immediate cessation of nonemergent dermatology visits. *J. Am. Acad. Dermatol.* **82**, e179–e180 (2020).
4. Tangid, D., Comishid, P. & Kang, R. The hallmarks of COVID-19 disease. (2020) doi:10.1371/journal.ppat.1008536.
5. Li, G. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* **92** (2020) doi:10.1002/jmv.25685.
6. Ortiz-Prado, E. *et al.* Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **98**, (2020).
7. Hoffmann, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **181**, 271–280.e8 (2020).
8. Huang, Y., Yang, C., Xu, X.-F., Xu, W. & Liu, S.-W. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. (2020) doi:10.1038/s41401-020-0485-4.
9. Xue, X. *et al.* High Expression of ACE2 on Keratinocytes Reveals Skin as a Potential Target for SARS-CoV-2. *J. Invest. Dermatol.* **141**, 206–209.e1 (2021).
10. Zhu, R., Shi, Y., Tan, Y. & Xiao, R. ACE2 Expression on the Keratinocytes and SARS-CoV-2 Percutaneous Transmission: Are they Related? *J. Invest. Dermatol.* **141**, 197–198 (2021).
11. Sun, Y. *et al.* Skin is a potential host of SARS-CoV-2: A clinical, single-cell transcriptome-profiling and histologic study. *J. Am. Acad. Dermatol.* **83**, 1755–1757 (2020).
12. Lim, Y. X., Ng, Y. L., Tam, J. P. & Liu, D. X. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. doi:10.3390/diseases4030026.
13. Liu, X., Liu, C., Liu, G., Luo, W. & Xia, N. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics* **10**, 7821–7835 (2020).
14. Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A. & Angeli, F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.* **76**, 14–20 (2020).
15. Wiese, O. J., Allwood, B. W. & Zemlin, A. E. COVID-19 and the renin-angiotensin system (RAS): A spark that sets the forest alight? *Med. Hypotheses* **144**, (2020).
16. Groß, S., Jahn, C., Cushman, S., Bär, C. & Thum, T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **144**, 47–53 (2020).
17. Qu, L. *et al.* ACE2 and Innate Immunity in the Regulation of SARS-CoV-2-Induced Acute Lung Injury: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, (2021).
18. Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A. & Ng, L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 363–374 (2020).

19. Assil, S. *et al.* Plasmacytoid Dendritic Cells and Infected Cells Form an Interferogenic Synapse Required for Antiviral Responses. *Cell Host Microbe* **25**, 730–745.e6 (2019).
20. Hayn, M. *et al.* Systematic functional analysis of SARS-CoV-2 proteins uncovers viral innate immune antagonists and remaining vulnerabilities. *Cell Rep.* **35**, (2021).
21. Gallman, A. E. & Fassett, M. S. Cutaneous Pathology of COVID-19 as a Window into Immunologic Mechanisms of Disease. *Dermatol. Clin.* **39**, 533–543 (2021).
22. Crow, M. K. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J. Immunol.* **192**, 5459–5468 (2014).
23. Hadjadj, J. *et al.* Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* **369**, 718–724 (2020).
24. Zhang, Q. *et al.* Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* **370**, (2020).
25. Bastard, P. *et al.* Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* **370**, (2020).
26. Meffre, E. & Iwasaki, A. Interferon deficiency can lead to severe COVID. *Nature* **587**, 374–376 (2020).
27. Ribero, M. S., Jouvenet, N., Dreux, M. & Nisole, S. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog.* **16**, (2020).
28. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* **586**, 516–527 (2020).
29. Sterlin, D. *et al.* IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci. Transl. Med.* **13**, (2021).
30. Wang, Z. *et al.* Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by dimeric IgA. *Sci. Transl. Med.* **13**, (2021).
31. Robbiani, D. F. *et al.* Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature* **584**, 437–442 (2020).
32. McMahon, D. E. *et al.* Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *Lancet. Infect. Dis.* **21**, 313–314 (2021).
33. Dong, Y. *et al.* A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct. Target. Ther.* **5**, (2020).
34. Yang, L. *et al.* COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct. Target. Ther.* **5**, (2020).
35. Liu, J. *et al.* Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* **55**, (2020).
36. Novelli, L. *et al.* The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 - A systematic review of the literature. *J. Autoimmun.* **117**, (2021).
37. Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* **395**, 1054–1062 (2020).
38. Klok, F. A. *et al.* Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb. Res.* **191**, 148–150 (2020).
39. Libby, P. & Lüscher, T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J.* **41**, 3038–3044 (2020).
40. Becker, R. C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J. Thromb. Thrombolysis* **50**, 54–67 (2020).
41. Basta, G. Direct or indirect endothelial damage? An unresolved question. *EBioMedicine* **64**, (2021).
42. Kaur, S., Tripathi, D. M. & Yadav, A. The Enigma of Endothelium in COVID-19. *Front. Physiol.* **11**, (2020).

43. Bullock, H. A., Goldsmith, C. S. & Miller, S. E. Best practices for correctly identifying coronavirus by transmission electron microscopy. *Kidney Int.* **99**, 824–827 (2021).
44. Nicosia, R. F., Ligresti, G., Caporarello, N., Akilesh, S. & Ribatti, D. COVID-19 Vasculopathy: Mounting Evidence for an Indirect Mechanism of Endothelial Injury. *Am. J. Pathol.* **191**, 1374–1384 (2021).
45. Dupont, A. *et al.* Vascular Endothelial Damage in the Pathogenesis of Organ Injury in Severe COVID-19. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **41**, 1760–1773 (2021).
46. Magro, C. *et al.* The histologic and molecular correlates of COVID-19 vaccine-induced changes in the skin. *Clin. Dermatol.* **39**, 966–984 (2021).
47. Magro, C. *et al.* The skin as a critical window in unveiling the pathophysiologic principles of COVID-19. *Clin. Dermatol.* **39**, 934–965 (2021).
48. Zimmermann, P. & Curtis, N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch. Dis. Child.* **106**, 429–439 (2020).
49. She, J., Liu, L. & Liu, W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med. Virol.* **92**, 747–754 (2020).
50. Fontanet, A. *et al.* SARS-CoV-2 infection in schools in a northern French city: a retrospective serological cohort study in an area of high transmission, France, January to April 2020. *Euro Surveill.* **26**, 1–12 (2021).
51. Adom, D. *et al.* Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci. Transl. Med.* **12**, (2020).
52. Ovsyannikova, I. G., Haralambieva, I. H., Crooke, S. N., Poland, G. A. & Kennedy, R. B. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunol. Rev.* **296**, 205–219 (2020).
53. Chen, Y. & Li, L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet. Infect. Dis.* **20**, 515–516 (2020).
54. Radzikowska, U. *et al.* Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy* **75**, 2829–2845 (2020).
55. Pinto, B. G. G. *et al.* ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. *J. Infect. Dis.* **222**, 556–563 (2020).
56. Webb, K. *et al.* Sex and Pubertal Differences in the Type 1 Interferon Pathway Associate With Both X Chromosome Number and Serum Sex Hormone Concentration. *Front. Immunol.* **9**, (2019).
57. Pietrobon, A. J., Teixeira, F. M. E. & Sato, M. N. Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. *Front. Immunol.* **11**, (2020).
58. Rahimi, A., Mirzazadeh, A. & Tavakolpour, S. Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. *Genomics* **113**, 1221–1232 (2021).
59. Pollet, J., Chen, W. H. & Strych, U. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **170**, 71–82 (2021).
60. Mitchell, T. C. & Casella, C. R. No pain no gain? Adjuvant effects of alum and monophosphoryl lipid A in pertussis and HPV vaccines. *Curr. Opin. Immunol.* **47**, 17–25 (2017).
61. Hervé, C., Laupèze, B., Del Giudice, G., Didierlaurent, A. M. & Da Silva, F. T. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ vaccines* **4**, (2019).
62. Zhu, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* **382**, 727–

63. Recalcati, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* vol. 34 (2020).
64. Joob, B. & Wiwanitkit, V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J. Am. Acad. Dermatol.* **82**, e177 (2020).
65. Zhang, J. jin *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **75**, (2020).
66. Lu, S. *et al.* Alert for non-respiratory symptoms of coronavirus disease 2019 patients in epidemic period: A case report of familial cluster with three asymptomatic COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* **93**, 518–521 (2021).
67. Mazzotta F., T. T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Eur. J. Pediatr. Dermatology* **30**, 71–74 (2020).
68. Zhang, Y. *et al.* [Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* **41**, E006 (2020).
69. Estébanez, A. *et al.* Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e250–e251 (2020).
70. Fernandez-Nieto, D. *et al.* Comment on: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e252–e254 (2020).
71. The Lancet. COVID-19: learning from experience. *Lancet (London, England)* **395**, 1011 (2020).
72. 5º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 de la AEMPS.
73. Baden, L. R. *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **384**, 403–416 (2021).
74. Polack, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **383**, 2603–2615 (2020).
75. Ramasamy, M. N. *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet (London, England)* **396**, 1979–1993 (2021).
76. Fernandez-Nieto, D. *et al.* Skin manifestations of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in healthcare workers. ‘COVID-arm’: a clinical and histological characterization. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **35**, e425–e427 (2021).
77. Blumenthal, K. G. *et al.* Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* **384**, 1273–1277 (2021).
78. Tan, S. W., Tam, Y. C. & Oh, C. C. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. *JAAD Int.* **2**, 119–133 (2021).
79. Marzano, A. V. *et al.* The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* **84**, 1356–1363 (2021).
80. Genovese, G., Moltrasio, C., Berti, E. & Marzano, A. V. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatology* **237**, 1–12 (2021).
81. Chen, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)* **395**, 507–513 (2020).
82. da Rosa Mesquita, R. *et al.* Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien. Klin. Wochenschr.* **133**, 377–382 (2021).

83. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* **395**, 497–506 (2020).
84. He, X. *et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat. Med.* **26**, 672–675 (2020).
85. Kanne, J. P., Little, B. P., Chung, J. H., Elicker, B. M. & Ketai, L. H. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update- Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology* **296**, E113–E114 (2020).
86. Richardson, S. *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* **323**, 2052–2059 (2020).
87. Wang, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **323**, 1061–1069 (2020).
88. Grasselli, G. *et al.* Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet. Respir. Med.* **8**, 1201–1208 (2020).
89. Wu, C. *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* **180**, 934–943 (2020).
90. Mohseni Afshar, Z. *et al.* Dermatological manifestations associated with COVID-19: A comprehensive review of the current knowledge. *J. Med. Virol.* **93**, 5756–5767 (2021).
91. Sarkesh, A. *et al.* Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **103**, 1783–1796 (2020).
92. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* **395**, 497–506 (2020).
93. Mao, L. *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* **77**, 683–690 (2020).
94. Giavedoni, P. *et al.* Skin Manifestations in COVID-19: Prevalence and Relationship with Disease Severity. *J. Clin. Med.* **9**, 1–12 (2020).
95. Farinazzo, E. *et al.* Synthesis of the Data on COVID-19 Skin Manifestations: Underlying Mechanisms and Potential Outcomes. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **14**, 991–997 (2021).
96. Fernández-Lázaro, D. & Garrosa, M. Identification, Mechanism, and Treatment of Skin Lesions in COVID-19: A Review. *Viruses* **13**, (2021).
97. Andina, D. *et al.* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1. *Clin. Exp. Dermatol.* **46**, 444–450 (2021).
98. Romani, J. *et al.* Chilblain and Acral Purpuric Lesions in Spain during Covid Confinement: Retrospective Analysis of 12 Cases. *Actas Dermosifiliogr.* **111**, 426–429 (2020).
99. Rocha, K. O., Zanuncio, V. V., Freitas, B. A. C. de & Lima, L. M. ‘COVID toes’: A meta-analysis of case and observational studies on clinical, histopathological, and laboratory findings. *Pediatr. Dermatol.* **38**, 1143–1149 (2021).
100. Piccolo, V. *et al.* Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e291–e293 (2020).
101. López-Robles, J., de la Hera, I., Pardo-Sánchez, J., Ruiz-Martínez, J. & Cutillas-Marco, E. Chilblain-like lesions: a case series of 41 patients during the COVID-19 pandemic. *Clin. Exp. Dermatol.* **45**, 891–892 (2020).
102. Battesti, G. *et al.* New insights in COVID-19-associated chilblains: A comparative study with chilblain lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* **83**, 1219–1222 (2020).
103. Magro, C. M. *et al.* The differing pathophysiologies that underlie COVID-19-associated perniosis and

thrombotic retiform purpura: a case series. *Br. J. Dermatol.* **184**, 141–150 (2021).

104. Arkin, L. M. *et al.* From Your Nose to Your Toes: A Review of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic–Associated Pernio. *J. Invest. Dermatol.* **141**, 2791–2796 (2021).
105. Wang, M. L. & Chan, M. P. Comparative Analysis of Chilblain Lupus Erythematosus and Idiopathic Perniosis: Histopathologic Features and Immunohistochemistry for CD123 and CD30. *Am. J. Dermatopathol.* **40**, 265–271 (2018).
106. Sánchez-García, V. *et al.* Are the chilblain-like lesions observed during the COVID-19 pandemic due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2? Systematic review and meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **36**, 24–38 (2022).
107. Le Cleach, L. *et al.* Most chilblains observed during the COVID-19 outbreak occur in patients who are negative for COVID-19 on polymerase chain reaction and serology testing. *Br. J. Dermatol.* **183**, 866–874 (2020).
108. Freeman, E. E. *et al.* Timing of PCR and antibody testing in patients with COVID-19-associated dermatologic manifestations. *J. Am. Acad. Dermatol.* **84**, 505–507 (2021).
109. Ma, H. *et al.* Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell. Mol. Immunol.* **17**, 773–775 (2020).
110. Stringhini, S. *et al.* Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet (London, England)* **396**, 313–319 (2020).
111. Long, Q. X. *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* **26**, 1200–1204 (2020).
112. Kolivras, A. *et al.* Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD case reports* **6**, 489–492 (2020).
113. Sette, A. & Crotty, S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* **184**, 861–880 (2021).
114. Poizeau, F. *et al.* Chilblains during lockdown are associated with household exposure to SARS-CoV-2: a multicentre case-control study. *Clin. Microbiol. Infect.* **28**, 285–291 (2022).
115. Gallais, F. *et al.* Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Associated with Cellular Immune Response without Seroconversion, France. *Emerg. Infect. Dis.* **27**, 113–121 (2021).
116. Ng, K. W. *et al.* Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science* **370**, 1339–1343 (2020).
117. Marzano, A. V. *et al.* Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* **83**, 280–285 (2020).
118. Fernandez-Nieto, D. *et al.* Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. *Clin. Exp. Dermatol.* **45**, 872–875 (2020).
119. de Masson, A. *et al.* Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J. Am. Acad. Dermatol.* **83**, 667–670 (2020).
120. Annunziata, M. C. *et al.* Cutaneous involvement during COVID-19 pandemic: an emerging sign of infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e680–e682 (2020).
121. Goikoetxea Agirre, A. J., Ibarrola Hierro, M., Nieto Arana, J. & Martínez de Lagos, M. del A. Vesicular (varicella-like) eruptions. *Enfermedades Infecc. y Microbiol. Clin. (English ed.)* **39**, 153–154 (2021).
122. Sachdeva, M. *et al.* Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J. Dermatol. Sci.* **98**, 75–81 (2020).
123. Potekaev, N. N. *et al.* Clinical characteristics of dermatologic manifestations of COVID-19 infection: case series of 15 patients, review of literature, and proposed etiological classification. *Int. J. Dermatol.* **59**, 1000–1009

(2020).

124. Lipsker, D. Paraviral eruptions in the era of COVID-19: Do some skin manifestations point to a natural resistance to SARS-CoV-2? *Clin. Dermatol.* **38**, 757–761 (2020).
125. Llamas-Velasco, M. *et al.* Reply to ‘Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients’: To consider varicella-like exanthem associated with COVID-19, virus varicella zoster and virus herpes simplex must be ruled out. *J. Am. Acad. Dermatol.* **83**, e253–e254 (2020).
126. Boix-Vilanova, J. *et al.* Grover-like skin eruption: another cutaneous manifestation in a COVID-19 patient. *Int. J. Dermatol.* **59**, 1290–1292 (2020).
127. Llamas-Velasco, M. *et al.* Comment on ‘Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital’. Pseudoherpetic Grover disease seems to occur in patients with COVID-19 infection. *Clin. Exp. Dermatol.* **45**, 896–898 (2020).
128. Proietti, I. *et al.* Urticaria in an infant with SARS-CoV-2 positivity. *Dermatol. Ther.* **33**, (2020).
129. Abasaeed Elhag, S. A., Ibrahim, H. & Abdelhadi, S. Angioedema and urticaria in a COVID-19 patient: A case report and review of the literature. *JAAD case reports* **6**, 1091–1094 (2020).
130. Henry, D., Ackerman, M., Sancelme, E., Finon, A. & Esteve, E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e244–e245 (2020).
131. van Damme, C., Berlingin, E., Saussez, S. & Accaputo, O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e300–e301 (2020).
132. Quintana-Castanedo, L. *et al.* Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection. *JAAD case reports* **6**, 498–499 (2020).
133. Gunawan, C., Angela, A. & Widysanto, A. Urticarial eruption in coronavirus disease 2019 infection: a case report in Tangerang, Indonesia. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e372–e373 (2020).
134. Muntean, I. A., Pinte, I., Bocsan, I. C., Dobrican, C. T. & Deleanu, D. COVID-19 Disease Leading to Chronic Spontaneous Urticaria Exacerbation: A Romanian Retrospective Study. *Healthc. (Basel, Switzerland)* **9**, (2021).
135. Kaya, G., Kaya, A. & Saurat, J.-H. Clinical and Histopathological Features and Potential Pathological Mechanisms of Skin Lesions in COVID-19: Review of the Literature. *Dermatopathol. (Basel, Switzerland)* **7**, 3–16 (2020).
136. Welsh, E., Cardenas-de la Garza, J. A., Cuellar-Barboza, A., Franco-Marquez, R. & Arvizu-Rivera, R. I. SARS-CoV-2 spike protein positivity in pityriasis rosea-like and urticaria-like rashes of COVID-19. *Br. J. Dermatol.* **184**, 1194–1195 (2021).
137. Kaushik, A., Parsad, D. & Kumaran, M. S. Urticaria in the times of COVID-19. *Dermatol. Ther.* **33**, (2020).
138. Novak, N. *et al.* SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology - What do we know so far? *Allergy* **76**, 698–713 (2021).
139. Garduño-Soto, M., Choreño-Parra, J. A. & Cazarín-Barrientos, J. Dermatological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. *Arch. Dermatol. Res.* **313**, 611–622 (2021).
140. Larenas-Linnemann, D. *et al.* Cutaneous Manifestations Related to COVID-19 Immune Dysregulation in the Pediatric Age Group. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **21**, (2021).
141. Ahouach, B. *et al.* Cutaneous lesions in a patient with COVID-19: are they related? *Br. J. Dermatol.* **183**, e31 (2020).
142. Falkenhain López, D., Sánchez-Velázquez, A. & Ortiz de Frutos, J. Maculopapular rash as initial manifestation of SRAS-coronavirus-2 infection. *Med. Clin. (Barc.)* **155**, 92 (2020).

143. Avellana Moreno, R. *et al.* Cutaneous manifestation of COVID-19 in images: a case report. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e307–e309 (2020).
144. Najarian, D. J. Morbilliform exanthem associated with COVID-19. *JAAD case reports* **6**, 493–494 (2020).
145. Hunt, M. & Koziatek, C. A Case of COVID-19 Pneumonia in a Young Male with Full Body Rash as a Presenting Symptom. *Clin. Pract. cases Emerg. Med.* **4**, (2020).
146. Iancu, G. M., Solomon, A. & Birlutiu, V. Viral exanthema as manifestation of SARS-CoV-2 infection: A case report. *Medicine (Baltimore)*. **99**, e21810 (2020).
147. Chaabane, I. *et al.* Cutaneous manifestations of COVID-19: report of three cases. *Arch. Dermatol. Res.* **313**, 805–808 (2021).
148. Crespo Sabarís, R., Isaula Jiménez, O. F. & Azofra Andrés, B. [SARS-CoV-2: A peculiar presentation]. *Semergen* **46 Suppl 1**, 99–100 (2020).
149. Serafini, A., Kurotschka, P. K., Bertolani, M. & Riccomi, S. An itchy erythematous papular skin rash as a possible early sign of COVID-19: a case report. *J. Med. Case Rep.* **14**, 216 (2020).
150. Reymundo, A. *et al.* Clinical and histological characterization of late appearance maculopapular eruptions in association with the coronavirus disease 2019. A case series of seven patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e755–e757 (2020).
151. Suchonwanit, P., Leerunyakul, K. & Kositkuljorn, C. Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. *J. Am. Acad. Dermatol.* **83**, e57–e60 (2020).
152. Mitamura, Y. *et al.* Cutaneous and systemic hyperinflammation drives maculopapular drug exanthema in severely ill COVID-19 patients. *Allergy* **77**, 595–608 (2022).
153. Amatore, F. *et al.* SARS-CoV-2 infection presenting as a febrile rash. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e304–e306 (2020).
154. Herrero-Moyano, M. *et al.* A clinicopathological study of eight patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e460–e464 (2020).
155. Jimenez-Cauhe, J. *et al.* Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin. Exp. Dermatol.* **45**, 892–895 (2020).
156. Demirbaş, A., Elmas, Ö. F., Atasoy, M., Türsen, Ü. & Lotti, T. A case of erythema multiforme major in a patient with COVID 19: The role of corticosteroid treatment. *Dermatol. Ther.* **33**, (2020).
157. Binois, R. *et al.* A case of erythema multiforme major with multiple mucosal involvements in COVID-19 infection. *Int. J. Dermatol.* **60**, 117–118 (2021).
158. Dalipi, Z. S., Dragidella, F. & Dragidella, D. K. Oral Manifestations of Exudative Erythema Multiforme in a Patient with COVID-19. *Case Rep. Dent.* **2021**, (2021).
159. Labé, P. *et al.* Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e539–e541 (2020).
160. Bennardo, L. *et al.* Erythema Multiforme and COVID-19: What Do We Know? *Medicina (Kaunas)*. **57**, (2021).
161. Torreló, A. *et al.* Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr. Dermatol.* **37**, 442–446 (2020).
162. Grandolfo, M. *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome to hydroxychloroquine, an old drug in the spotlight in the COVID-19 era. *Dermatol. Ther.* **33**, (2020).
163. Ehsani, A. H., Nasimi, M. & Bigdelo, Z. Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e436–e437 (2020).

164. Martín Enguix, D., Salazar Nieves, M. del C. & Martín Romero, D. T. Pityriasis rosea Gibert type rash in an asymptomatic patient that tested positive for COVID-19. *Med. Clin. (English ed.)* **155**, 273 (2020).
165. Johansen, M., Chisolm, S. S., Aspey, L. D. & Brahmabhatt, M. Pityriasis rosea in otherwise asymptomatic confirmed COVID-19-positive patients: A report of 2 cases. *JAAD case reports* **7**, 93–94 (2021).
166. Merhy, R., Sarkis, A. S. & Stephan, F. Pityriasis rosea as a leading manifestation of COVID-19 infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **35**, e246–e247 (2021).
167. Veraldi, S., Romagnuolo, M. & Benzecry, V. Pityriasis rosea-like eruption revealing COVID-19. *Australas. J. Dermatol.* **62**, e333–e334 (2021).
168. Drago, F., Ciccarese, G., Rebora, A. & Parodi, A. Human herpesvirus-6, -7, and Epstein-Barr virus reactivation in pityriasis rosea during COVID-19. *J. Med. Virol.* **93**, 1850–1851 (2021).
169. Diaz-Guimaraens, B. *et al.* Petechial Skin Rash Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA dermatology* **156**, 820–822 (2020).
170. Gisondi, P. *et al.* Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, 2499–2504 (2020).
171. Rivera-Oyola, R. *et al.* Dermatologic findings in 2 patients with COVID-19. *JAAD case reports* **6**, 537–539 (2020).
172. Zulfiqar, A.-A., Lorenzo-Villalba, N., Hassler, P. & Andrès, E. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, e43 (2020).
173. Jimenez-Cauhe, J., Ortega-Quijano, D., Prieto-Barrios, M., Moreno-Arrones, O. M. & Fernandez-Nieto, D. Reply to ‘COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue’: Petechial rash in a patient with COVID-19 infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* **83**, e141–e142 (2020).
174. Ho, W. Y. B. *et al.* Two cases of cutaneous eruptions due to CoVID-19 infection in Singapore: new insights into the spectrum of clinical presentation and histopathology. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e576–e579 (2020).
175. Karaca, Z., Yayli, S. & Çalışkan, O. A unilateral purpuric rash in a patient with COVID-19 infection. *Dermatol. Ther.* **33**, (2020).
176. Uzuncakmak, T. K., Bayazit, S., Askin, O., Engin, B. & Kutlubay, Z. Inpatient dermatology consultations during COVID 19 pandemic in a tertiary referral center. *Dermatol. Ther.* **33**, (2020).
177. Kösters, K. *et al.* Cutaneous Vasculitis in a Patient With COVID-19. *Open forum Infect. Dis.* **7**, (2020).
178. Beaupre II, R., Petrie, C. & Toledo, A. Mixed Purpuric and Maculopapular Lesions in a Patient with COVID-19: A Case Report. *Clin. Pract. cases Emerg. Med.* **4**, 349–351 (2020).
179. García-Gil, M. F. *et al.* Acral purpuric lesions associated with coagulation disorders during the COVID-19 pandemic. *Int. J. Dermatol.* **59**, 1151–1152 (2020).
180. Gottlieb, M. & Long, B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* **38**, 1715–1721 (2020).
181. Tahir, A., Sohail, Z., Nasim, B. & Parmar, N. V. Widespread cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection. *Int. J. Dermatol.* **59**, 1278–1279 (2020).
182. Lobos, P., Lobos, C. & Aravena, P. Immune thrombocytopenic purpura associated with coronavirus disease 2019 infection in an asymptomatic young healthy patient. *JAAD case reports* **6**, 1129–1131 (2020).
183. Laali, A., Kermanshah, Z., Keyvani, H., Kaveh, V. & Karampoor, S. Idiopathic thrombocytopenic purpura as a hematologic manifestation of COVID-19 infection: A case report. *Respir. Med. case reports* **34**, (2021).

184. Dongre, A., Jameel, P. Z., Deshmukh, M. & Bhandarkar, S. Immune thrombocytopenic purpura secondary to SARS-CoV-2 infection in a child with acute lymphoblastic leukaemia: a case report and review of literature. *BMJ Case Rep.* **14**, (2021).
185. Borocco, C. *et al.* SARS-CoV-2-associated Henoch-Schönlein purpura in a 13-year-old girl. *Arch. Pediatr.* **28**, 573–575 (2021).
186. Dominguez-Santas, M. *et al.* Cutaneous small-vessel vasculitis associated with novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e536–e537 (2020).
187. Paolino, G. *et al.* Diffuse cutaneous manifestation in a new mother with COVID-19 (SARS-Cov-2). *Int. J. Dermatol.* **59**, 874–875 (2020).
188. Barrera-Godínez, A. *et al.* Not all that glitters is COVID-19: a case series demonstrating the need for histopathology when skin findings accompany SARS-CoV-2 infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **35**, 1865–1873 (2021).
189. Whittaker, E. *et al.* Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* **324**, 259–269 (2020).
190. Aghazadeh, N., Homayouni, M. & Sartori-Valinotti, J. C. Oral vesicles and acral erythema: report of a cutaneous manifestation of COVID-19. *Int. J. Dermatol.* **59**, 1153–1154 (2020).
191. Panaro, S. & Cattalini, M. The Spectrum of Manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV2) Infection in Children: What We Can Learn From Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Front. Med.* **8**, (2021).
192. Andina, D. *et al.* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 2. *Clin. Exp. Dermatol.* **46**, 451–461 (2021).
193. Pouletty, M. *et al.* Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 999–1006 (2020).
194. Naka, F., Melnick, L., Gorelik, M. & Morel, K. D. A dermatologic perspective on multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin. Dermatol.* **39**, (2021).
195. Navaeifar, M. R. *et al.* Fever with Rash is One of the First Presentations of COVID-19 in Children: A Case Report. *Int. Med. Case Rep. J.* **13**, 335–340 (2020).
196. Rekhtman, S. *et al.* Mucocutaneous disease and related clinical characteristics in hospitalized children and adolescents with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *J. Am. Acad. Dermatol.* **84**, 408–414 (2021).
197. Andina-Martinez, D. *et al.* Mucocutaneous manifestations in children hospitalized with COVID-19. *J. Am. Acad. Dermatol.* **85**, 88–94 (2021).
198. Kabeerdoss, J. *et al.* Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol. Int.* **41**, 19–32 (2021).
199. Sharma, C. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat. Rev. Rheumatol.* **17**, 731–748 (2021).
200. Sil, A. Mucocutaneous manifestations of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in adults : an update. 1–7 (2022) doi:10.1111/ced.15271.
201. Verheyden, M., Grosber, M., Gutermuth, J. & Velkeniers, B. Relapsing symmetric livedo reticularis in a patient with COVID-19 infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e684–e686 (2020).
202. Manalo, I. F., Smith, M. K., Cheeley, J. & Jacobs, R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **83**, 700 (2020).
203. Khalil, S. *et al.* Livedo reticularis as a presenting sign of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

infection. *JAAD case reports* **6**, 871–874 (2020).

204. Magro, C. *et al.* The skin as a critical window in unveiling the pathophysiologic principles of COVID-19. *Clin. Dermatol.* **39**, 934–965 (2021).
205. Bosch-Amate, X. *et al.* Retiform purpura as a dermatological sign of coronavirus disease 2019 (COVID-19) coagulopathy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e548–e549 (2020).
206. C, S. G. *et al.* Erythematous Papular Rash: A Dermatological Feature of COVID-19. *Eur. J. case reports Intern. Med.* **7**, (2020).
207. Biswal, J. K., Mohanty, S. K., Behera, S. N., Swain, S. K. & Sahoo, A. K. Acute Limb Ischemia: A Catastrophic COVID-19 Sequel Leading to Amputation. *Cureus* **13**, (2021).
208. Dezoteux, F. *et al.* Vascular skin manifestations in patients with severe COVID-19 in intensive care units: a monocentric prospective study. *Eur. J. Dermatol.* **31**, 508–513 (2021).
209. Barac, S. *et al.* An Observational Study on Patients with Acute Limb Ischemia and SARS-CoV-2 Infection: Early and Late Results in Limb Salvage Rate. *J. Clin. Med.* **10**, (2021).
210. Gianotti, R., Zerbi, P. & Dodiuk-Gad, R. P. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy. *J. Dermatol. Sci.* **98**, 141–143 (2020).
211. Llamas-Velasco, M. *et al.* Thrombotic occlusive vasculopathy in a skin biopsy from a livedoid lesion of a patient with COVID-19. *Br. J. Dermatol.* **183**, 591–593 (2020).
212. Visconti, A. *et al.* Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Br. J. Dermatol.* **184**, 880–887 (2021).
213. Callaway, E. Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert. *Nature* **600**, 21 (2021).
214. Sadoff, J. *et al.* Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **384**, 1824–1835 (2021).
215. Wei, N., Fishman, M., Wattenberg, D., Gordon, M. & Lebwohl, M. ‘COVID arm’: A reaction to the Moderna vaccine. *JAAD case reports* **10**, 92–95 (2021).
216. McMahon, D. E. *et al.* Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* **85**, 46–55 (2021).
217. Case Series Drug Analysis Print Name: COVID-19 vaccine AstraZeneca analysis print.
218. Klein, S. L., Jedlicka, A. & Pekosz, A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet. Infect. Dis.* **10**, 338–349 (2010).
219. Mortz, C. G., Andersen, K. E., Dellgren, C., Barington, T. & Bindselev-Jensen, C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy* **70**, 836–845 (2015).
220. McKenzie, C. & Silverberg, J. I. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* **123**, 173–178.e1 (2019).
221. Zuberbier, T. *et al.* The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* **73**, 1393–1414 (2018).
222. Peigottu, M. F., Ferreli, C., Atzori, M. G. & Atzori, L. Skin Adverse Reactions to Novel Messenger RNA Coronavirus Vaccination: A Case Series. *Dis. (Basel, Switzerland)* **9**, 58 (2021).
223. Larson, V. *et al.* Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. *J. Cutan. Pathol.* **49**, 34–41 (2022).
224. Bellinato, F., Maurelli, M., Gisondi, P. & Girolomoni, G. Cutaneous Adverse Reactions Associated with SARS-

225. Temiz, S. A. *et al.* Pityriasis rosea following SARS-CoV-2 vaccination: A case series. *J. Cosmet. Dermatol.* **20**, 3080–3084 (2021).
226. Gambichler, T. *et al.* Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **36**, 172–180 (2022).
227. Annabi, E. *et al.* Rare cutaneous adverse effects of COVID-19 vaccines: a case series and review of the literature. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **35**, e847–e850 (2021).
228. Blumenthal, K. G. *et al.* Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* **384**, 1273–1277 (2021).
229. Hoff, N. P. *et al.* Delayed skin reaction after mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2: a rare clinical reaction. *Eur. J. Med. Res.* **26**, (2021).
230. Ramos, C. L. & Kelso, J. M. ‘COVID Arm’: Very delayed large injection site reactions to mRNA COVID-19 vaccines. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **9**, 2480–2481 (2021).
231. Sprute, R., Schumacher, S., Pauls, M., Pauls, W. & Cornely, O. A. Delayed Cutaneous Hypersensitivity Reaction to Vaxzevria (ChAdOx1-S) Vaccine against SARS-CoV-2. *Drugs R. D.* **21**, 371–374 (2021).
232. Recher, M. *et al.* Immune system correlates of extensive limb swelling in response to conjugated pneumococcal vaccination. *NPJ vaccines* **3**, (2018).
233. Zafar, M., Ewnetu, B., Ahmed, S., Iqbal, U. & Whitehead, M. COVID-19 Vaccination-Induced Rash: Does the Choice of Vaccine Matter? *Cureus* **13**, (2021).
234. Wolfson, A. R., Freeman, E. E. & Blumenthal, K. G. Urticaria 12 Days After COVID-19 mRNA Booster Vaccination. *JAMA* **327**, 1702 (2022).
235. Bianchi, L. *et al.* Skin tests in urticaria/angioedema and flushing to Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 vaccine: Limits of intradermal testing. *Allergy* **76**, 2605–2607 (2021).
236. Brooks, S. G., De Jong, A. M., Abbaslou, M. & Sussman, G. Chronic Spontaneous Urticaria Triggered by the AstraZeneca/Oxford COVID-19 Vaccine with Achieved Remission: A Case Report. *Allergy Rhinol. (Providence)*. **13**, (2022).
237. Magen, E. *et al.* Chronic spontaneous urticaria after BNT162b2 mRNA (Pfizer-BioNTech) vaccination against SARS-CoV-2. *Allergy asthma Proc.* **43**, 30–36 (2022).
238. Tan, E. K. H. & Grattan, C. E. H. Drug-induced urticaria. *Expert Opin. Drug Saf.* **3**, 471–484 (2004).
239. Hai, J. *et al.* Systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema induced by the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: A report of 2 cases. *JAAD case reports* **18**, 57–60 (2021).
240. Jedlowski, P. M. & Jedlowski, M. F. Morbilliform rash after administration of pfizer-biontech covid-19 mrna vaccine. *Dermatol. Online J.* **27**, (2021).
241. Chai, Q. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in a male adolescent after his second Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Acta Paediatr.* **111**, 125–127 (2022).
242. Poussaint, T. Y. *et al.* Multisystem Inflammatory-like Syndrome in a Child Following COVID-19 mRNA Vaccination. *Vaccines* **10**, (2021).
243. Abdelgalil, A. A. & Saeedi, F. A. Multisystem Inflammatory Syndrome in a 12-Year-old Boy After mRNA-SARS-CoV-2 Vaccination. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **41**, E93–E94 (2022).
244. Bova, C., Vigna, E. & Gentile, M. Multisystem Inflammatory Syndrome after Ad26.COV2.S vaccination. *IDCases* **27**, (2022).

245. Choi, Y. K. *et al.* Postvaccination Multisystem Inflammatory Syndrome in Adult with No Evidence of Prior SARS-CoV-2 Infection. *Emerg. Infect. Dis.* **28**, 411–414 (2022).
246. Peralta-Amaro, A. L. *et al.* Atypical Kawasaki Disease after COVID-19 Vaccination: A New Form of Adverse Event Following Immunization. *Vaccines* **10**, (2022).
247. Lefeuvre, M., Kerneuzet, I., Darrieux, L. & Safa, G. Multisystem inflammatory syndrome with erythema multiforme-like rash in an adult after mRNA COVID-19 vaccination. *Ann. Dermatol. Venereol.* (2022) doi:10.1016/J.ANNDER.2022.02.001.
248. Gambichler, T., Scholl, L., Dickel, H., Ocker, L. & Stranzenbach, R. Prompt onset of Rowell's syndrome following the first BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **35**, e415–e416 (2021).
249. Erythema multiforme after SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination. *QJM* **115**, 37–38 (2022).
250. Karatas, E. *et al.* Erythema multiforme reactions after Pfizer/BioNTech (BNT162b2) and Moderna (mRNA-1273) COVID-19 vaccination: A case series. *JAAD case reports* (2022) doi:10.1016/J.JDCR.2021.12.002.
251. Cazzato, G. *et al.* Purpuric Skin Rash in a Patient Undergoing Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination: Histological Evaluation and Perspectives. *Vaccines* **9**, (2021).
252. Cooper, K. & Switzer, B. Severe immune thrombocytopenic purpura after SARS-CoV-2 vaccine. *Arch. Clin. cases* **8**, 31–36 (2021).
253. Shahrigharakhoshan, S., Gagnon, L.-P. & Mathieu, S. Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis Induction Following ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine. *Cureus* **13**, (2021).
254. Vassallo, C. *et al.* Cutaneous lymphocytic vasculitis after administration of COVID-19 mRNA vaccine. *Dermatol. Ther.* **34**, (2021).
255. No Title. https://www.lareb.nl/media/x30nhooz/signal_2021_va.
256. Uh, J. A. *et al.* Cutaneous Small-vessel Vasculitis after ChAdOx1 COVID-19 Vaccination: A Report of Five Cases. *Int. J. Low. Extrem. Wounds* **21**, (2022).
257. Prabhahar, A. *et al.* ANCA-associated vasculitis following ChAdOx1 nCoV19 vaccination: case-based review. *Rheumatol. Int.* **42**, 749–758 (2022).
258. Hiltun, I. *et al.* Lichen planus arising after COVID-19 vaccination. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **35**, e414–e415 (2021).
259. Baykal, C., Okan, G. & Sarica, R. Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination. *J. Am. Acad. Dermatol.* **44**, 348–350 (2001).
260. Munguía-Calzada, P. *et al.* Psoriasis flare after influenza vaccination in Covid-19 era: A report of four cases from a single center. *Dermatol. Ther.* **34**, (2021).
261. Herzum, A. *et al.* Lichen planus flare following COVID-19 vaccination: A case report. *Clin. case reports* **9**, (2021).
262. Babazadeh, A. *et al.* COVID-19 vaccine-related new-onset lichen planus. *Clin. case reports* **10**, (2022).
263. Merhy, R. *et al.* New-onset cutaneous lichen planus triggered by COVID-19 vaccination. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **35**, e729–e730 (2021).
264. Gouda, W. *et al.* Dermatomyositis Following BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination. *J. Korean Med. Sci.* **37**, (2022).
265. Drenovska, K., Shahid, M., Mateeva, V. & Vassileva, S. Case Report: Rowell Syndrome-Like Flare of Cutaneous Lupus Erythematosus Following COVID-19 Infection. *Front. Med.* **9**, (2022).
266. Alshammari, F. *et al.* Bullous pemphigoid after second dose of mRNA- (Pfizer-BioNTech) Covid-19 vaccine: A

case report. *Ann. Med. Surg.* **75**, (2022).

267. Sprow, G. *et al.* Sclerotic skin disease development following COVID-19 vaccination. *JAAD case reports* **22**, 74–77 (2022).
268. Sepaskhah, M., Ansari Asl, F., Taheri, M. & Akbarzadeh Jahromi, M. COVID-19 vaccine-induced Radiation Recall Dermatitis: Report of a case. *Clin. case reports* **10**, (2022).
269. Ishikawa, Y. *et al.* Radiation recall phenomenon after administration of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Int. cancer Conf. J.* **11**, 91–95 (2022).
270. Lopez, E. D., Javed, N., Upadhyay, S., Shekhar, R. & Sheikh, A. B. Acute exacerbation of psoriasis after COVID-19 Pfizer vaccination. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)* **35**, 199–201 (2021).
271. Huang, Y. W. & Tsai, T. F. Exacerbation of Psoriasis Following COVID-19 Vaccination: Report From a Single Center. *Front. Med.* **8**, (2021).
272. Ferretti, F. *et al.* How to Manage COVID-19 Vaccination in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: An Expert Opinion by IMIDs Study Group. *Front. Immunol.* **12**, (2021).
273. Yu, J. N., Angeles, C. B., Lim, H. G., Chavez, C. & Roxas-Rosete, C. Cutaneous reactions to inactivated SARS-CoV-2 vaccine and ChAdOx1-S (recombinant) vaccine against SARS-CoV-2: a case series from the Philippines. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **35**, e841–e845 (2021).
274. Cameli, N., Silvestri, M., Mariano, M., Nisticò, S. P. & Cristaudo, A. Pernio-like skin lesions after the second dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **35**, e725–e727 (2021).
275. Buckley, J. E., Landis, L. N. & Rapini, R. P. Pityriasis rosea-like rash after messenger RNA COVID-19 vaccination: A case report and review of the literature. *JAAD Int.* **7**, 164–168 (2022).
276. Abdullah, L., Hasbani, D., Kurban, M. & Abbas, O. Pityriasis rosea after mRNA COVID-19 vaccination. *Int. J. Dermatol.* **60**, 1150–1151 (2021).
277. Khattab, E., Christaki, E. & Pitsios, C. Pityriasis Rosea Induced by COVID-19 Vaccination. *Eur. J. case reports Intern. Med.* **9**, (2022).
278. Pedrazini, M. C. & da Silva, M. H. Pityriasis rosea-like cutaneous eruption as a possible dermatological manifestation after Oxford-AstraZeneca vaccine: Case report and brief literature review. *Dermatol. Ther.* **34**, (2021).
279. Cyrenne, B. M., Al-Mohammed, F., DeKoven, J. G. & Alhusayen, R. Pityriasis rosea-like eruptions following vaccination with BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **35**, e546–e548 (2021).
280. Drago, F., Ciccarese, G., Javor, S. & Parodi, A. Vaccine-induced pityriasis rosea and pityriasis rosea-like eruptions: a review of the literature. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **30**, 544–545 (2016).
281. Johnson, R. W. *et al.* Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther. Adv. vaccines* **3**, 109–120 (2015).
282. Rodríguez-Jiménez, P. *et al.* Varicella-zoster virus reactivation after SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination: Report of 5 cases. *JAAD case reports* **12**, 58–59 (2021).
283. Ardalan, M., Moslemi, H., Shafiei, S., Tabrizi, R. & Moselimi, M. Herpes-like skin lesion after AstraZeneca vaccination for COVID-19: A case report. *Clin. case reports* **9**, (2021).
284. Maruki, T. *et al.* A case of varicella zoster virus meningitis following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in an immunocompetent patient. *Int. J. Infect. Dis.* **113**, 55–57 (2021).
285. Palanivel, J. A. Herpes zoster after COVID-19 vaccination-Can the vaccine reactivate latent zoster virus? *J. Cosmet. Dermatol.* **20**, 3376–3377 (2021).

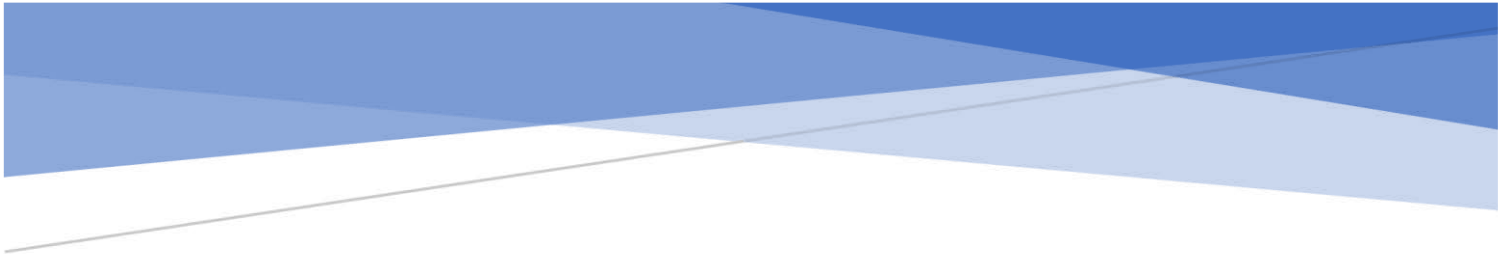
286. van Dam, C. S. *et al.* Herpes zoster after COVID vaccination. *Int. J. Infect. Dis.* **111**, 169–171 (2021).
287. Özdemir, A. K., Kayhan, S. & Çakmak, S. K. Herpes zoster after inactivated SARS-CoV-2 vaccine in two healthy young adults. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **35**, e846–e847 (2021).
288. Triantafyllidis, K. K., Giannos, P., Mian, I. T., Kyrtsonis, G. & Kechagias, K. S. Varicella Zoster Virus Reactivation Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports. *Vaccines* **9**, (2021).
289. No Title.
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf.
290. Wan, E. Y. F. *et al.* Herpes zoster related hospitalization after inactivated (CoronaVac) and mRNA (BNT162b2) SARS-CoV-2 vaccination: A self-controlled case series and nested case-control study. *Lancet Reg. Heal. West. Pacific* **21**, (2022).
291. Desai, H. D. *et al.* Can SARS-CoV-2 vaccine increase the risk of reactivation of Varicella zoster? A systematic review. *J. Cosmet. Dermatol.* **20**, 3350–3361 (2021).
292. Munavalli, G. G. *et al.* ‘COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment’. *Arch. Dermatol. Res.* **314**, (2022).
293. Munavalli, G. G., Knutsen-Larson, S., Lupo, M. P. & Geronemus, R. G. Oral angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of delayed inflammatory reaction to dermal hyaluronic acid fillers following COVID-19 vaccination-a model for inhibition of angiotensin II-induced cutaneous inflammation. *JAAD case reports* **10**, 63–68 (2021).
294. Galván-Casas, C., Català, A. & Muñoz-Santos, C. SARS-CoV-2 Vaccines and the Skin. *Actas Dermo-Sifiliograficas* vol. 112 (2021).
295. Magro, C. *et al.* The histologic and molecular correlates of COVID-19 vaccine-induced changes in the skin. *Clin. Dermatol.* **39**, 966–984 (2021).

11. ANEXOS

11.1 ANEXOS ASOCIADOS A LAS PUBLICACIONES INCLUIDAS EN ESTA TESIS

11.1.1 Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases

Galván Casas C, **Català A**, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, Navarro Fernández I, Ruiz-Villaverde R, Falkenhain-López D, Llamas Velasco M, García-Gavín J, Baniandrés O, González-Cruz C, Morillas-Lahuerta V, Cubiró X, Figueras Nart I, Selda-Enriquez G, Romaní J, Fustà-Novell X, Melian-Olivera A, Roncero Riesco M, Burgos-Blasco P, Sola Ortigosa J, Feito Rodriguez M, García-Doval I. **Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases**. Br J Dermatol. 2020 Jul;183(1):71-77.



CLASSIFICATION OF THE CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF COVID-19: A RAPID PROSPECTIVE NATIONWIDE CONSENSUS STUDY IN SPAIN WITH 375 CASES.

Supplementary material: Photographic atlas

C. Galván Casas*, A. Català*, G. Carretero Hernández, P. Rodríguez-Jiménez, D. Fernández Nieto, A. Rodríguez-Villa Lario, I. Navarro Fernández, R. Ruiz-Villaverde, D. Falkenhain, M. Llamas Velasco, J. García-Gavín, O. Baniandrés, C. González-Cruz, V. Morillas-Lahuerta, X. Cubiró, I. Figueras Nart, G. Selda-Enriquez, J. Romaní, X. Fustà-Novell, A. Melian-Olivera, M. Roncero Riesco, P. Burgos-Blasco, J. Sola Ortigosa, M. Feito Rodriguez, I. García-Doval

British Journal of Dermatology 2020

©This material is subject to copyright (19th April 2020). Patients
have authorized the reproduction for research and teaching.

Any other use is forbidden.

Index

Pseudo-chilblain – Confirmed cases.....	2
Pseudo-chilblain – Suspected cases	7
Vesicular Eruption – Confirmed cases.....	17
Vesicular Eruption – Suspected cases	26
Urticarial Eruption – Confirmed cases	39
Urticarial Eruption – Suspected cases.....	48
Maculopapular eruption – Confirmed cases.....	52
Pityriasis rosea-like	52
Perifollicular eruption	55
Erythema multiforme-like	57
Pseudovesicular or resembling erythema elevatum diutinum	59
Purpuric eruptions.....	60
Bilateral axillary purpuric eruption	62
Morbilliform eruptions.....	64
Palmar erythema.....	66
Erythema	67
Maculopapular eruption – Suspected cases	68
Pityriasis rosea-like.....	68
Perifollicular eruption	72
Erythema multiforme-like	74
Pseudovesicular or resembling erythema elevatum diutinum	77
Purpuric eruption	82
Bilateral axillary purpuric eruption	83
Morbilliform eruptions.....	84
Palmar erythema.....	86
Erythema	87
Livedoid or necrotic lesions - Confirmed cases.....	88
Livedoid or necrotic lesions - Suspected cases	94

Pseudo-chilblain – Confirmed cases











Pseudo-chilblain – Suspected cases





















Vesicular Eruption – Confirmed cases













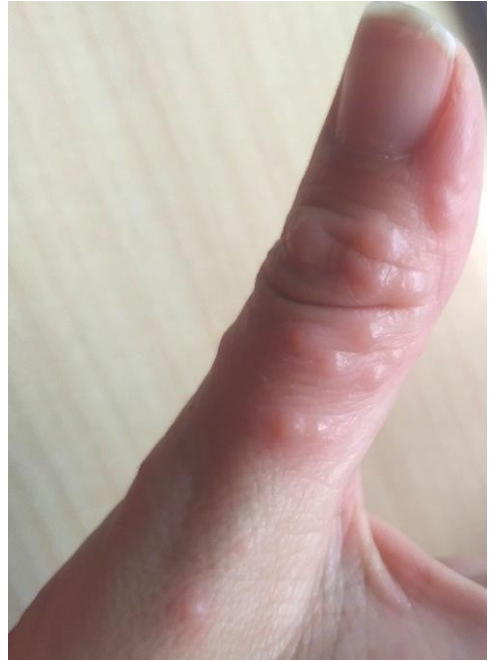






Vesicular Eruption – Suspected cases















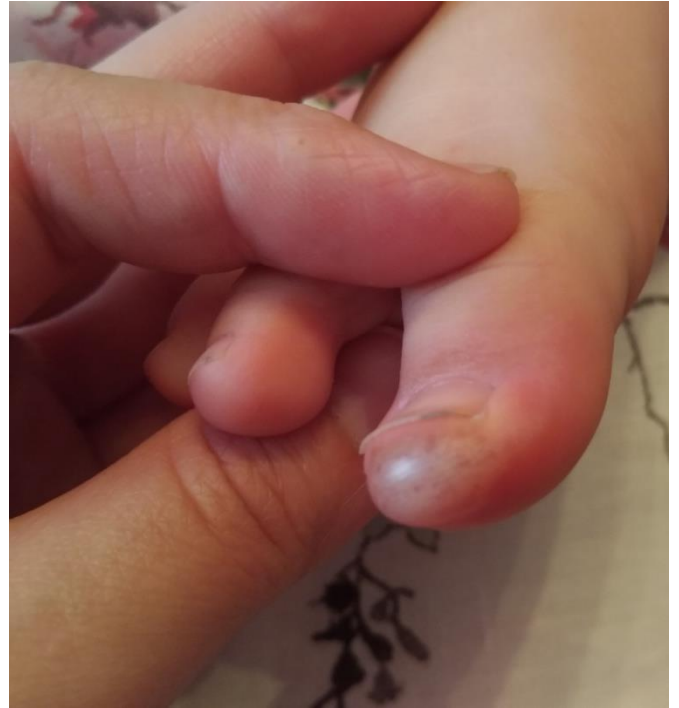




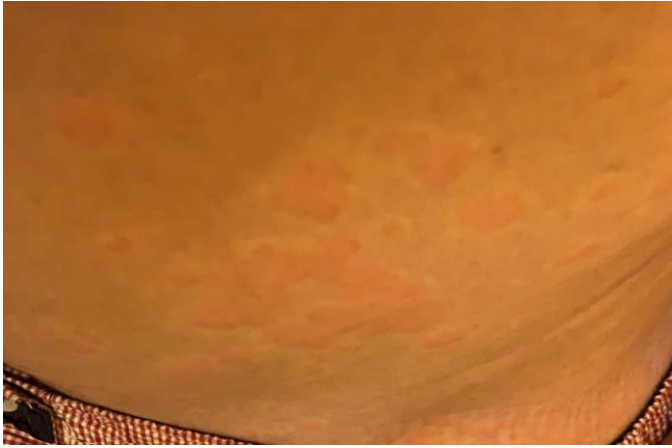








Urticarial Eruption – Confirmed cases



















Urticarial Eruption – Suspected cases







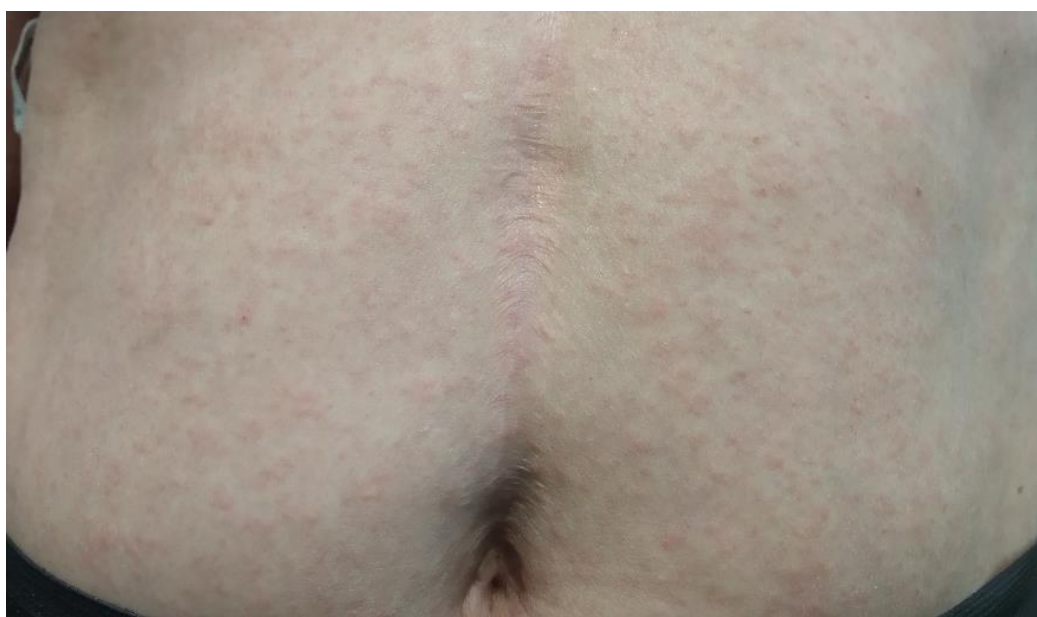


Maculopapular eruption – Confirmed cases

Pityriasis rosea-like







Perifollicular eruption





Erythema multiforme-like



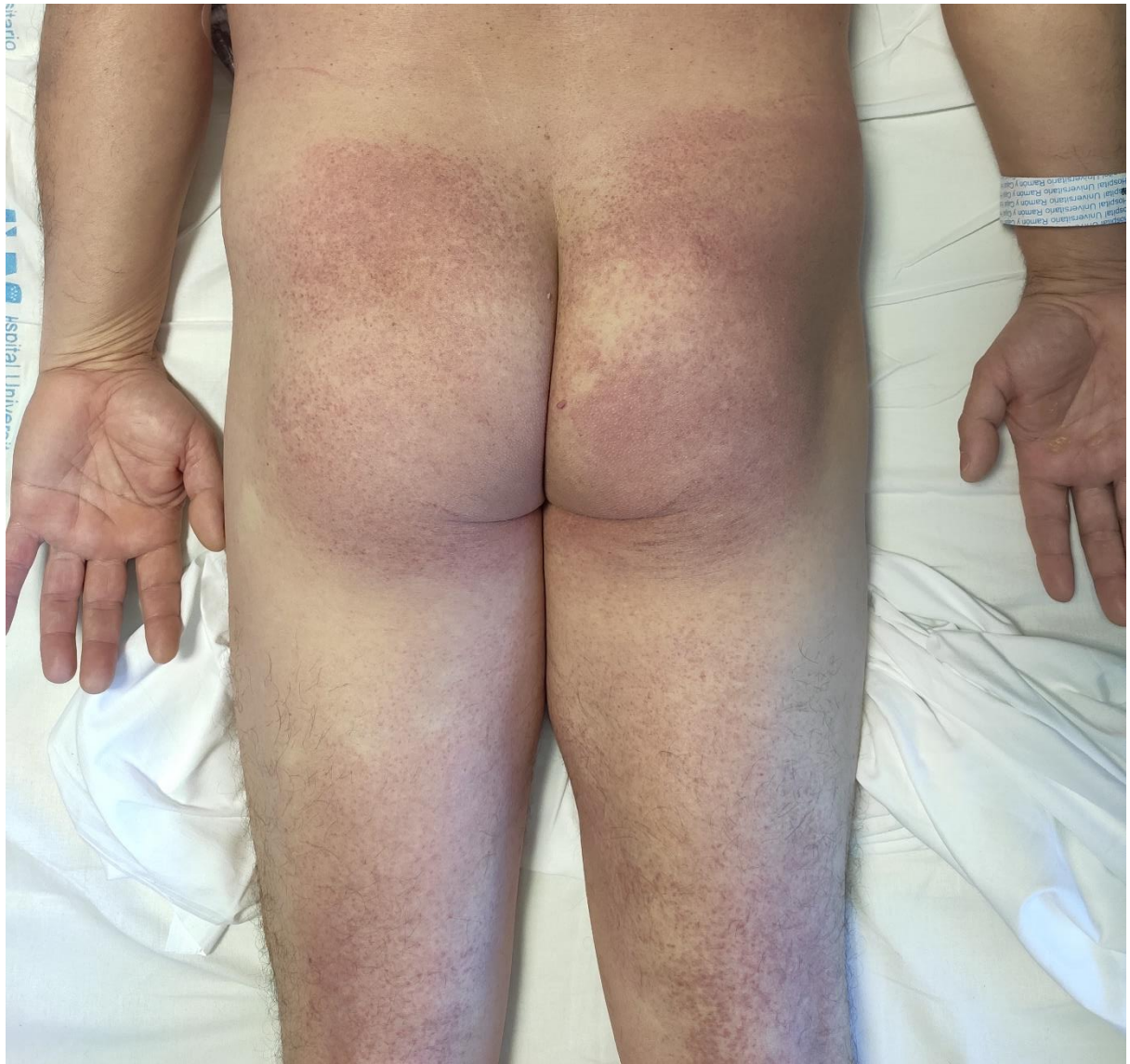


Pseudovesicular or resembling erythema elevatum diutinum



Purpuric eruptions





Bilateral axillary purpuric eruption





Morbilliform eruptions





Palmar erythema



Enanthem



Maculopapular eruption – Suspected cases

Pytirisias rosea-like









Perifollicular eruption





Erythema multiforme-like







Pseudovesicular or resembling erythema elevatum diutinum







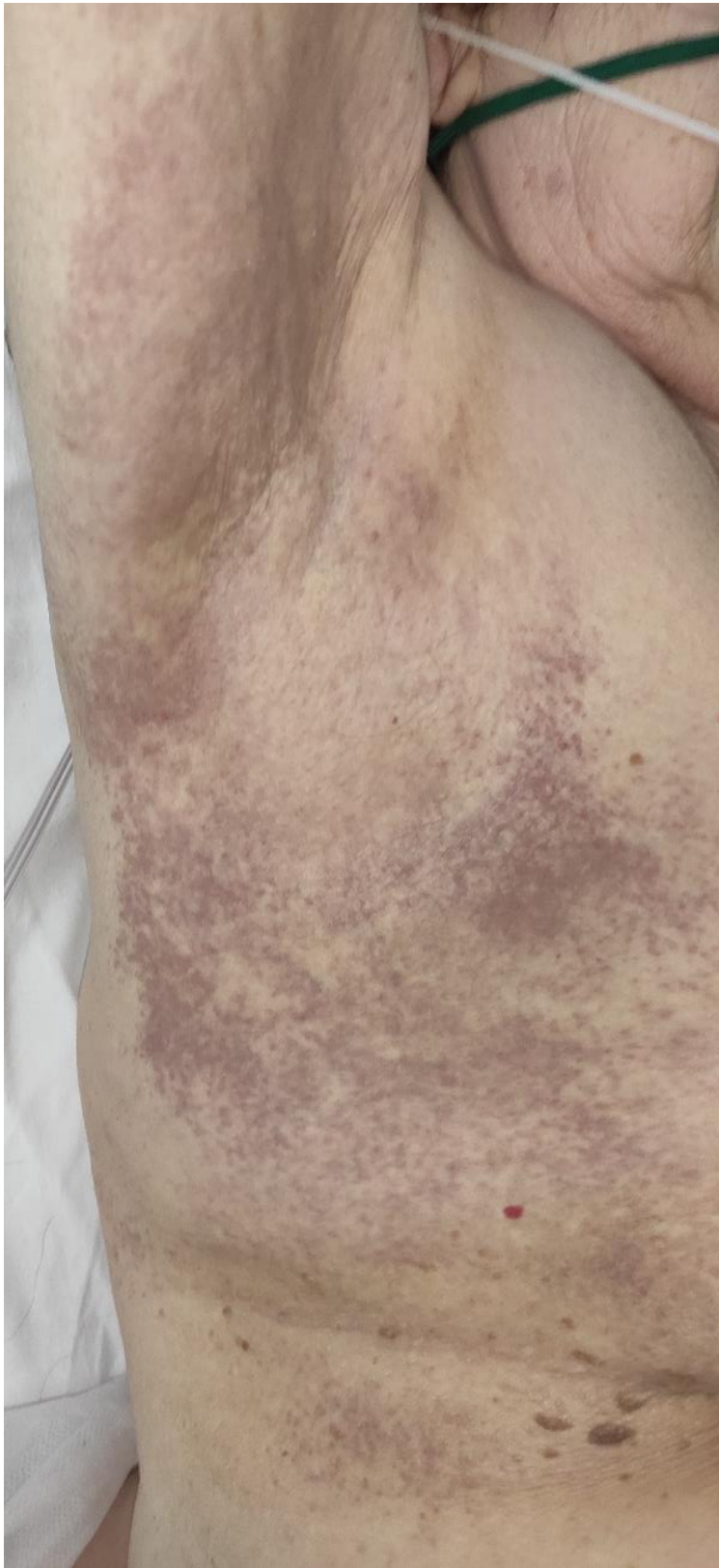




Purpuric eruption



Bilateral axillary purpuric eruption



Morbilliform eruptions





Palmar erythema



Enanthem



Livedoid or necrotic lesions - Confirmed cases













Livedoid or necrotic lesions - Suspected cases



CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Descripción de las manifestaciones cutáneas de Covid-19

Introducción

En diciembre de 2019 se informaron los primeros casos de neumonía sin causa conocida en Wuhan, China. El patógeno se aisló de muestras del tracto respiratorio inferior de pacientes infectados, un nuevo coronavirus llamado coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La enfermedad resultante se denominó COVID-19 (Enfermedad por Coronavirus 2019). COVID-19 se ha extendido rápidamente por toda China, posteriormente por Europa y ahora por todo el mundo, hasta el nivel de pandemia que tanto nos afecta a nivel personal como profesional, como sanitarios.

Interés

Dermatólogos de toda España, estamos recibiendo desde hace algunas semanas consultas de pacientes con clínica cutánea asociada a síntomas clínicos de COVID-19. La clínica y los síntomas asociados a COVID-19 son variables, lo que hace difícil establecer la relación entre los signos y síntomas cutáneos, la infección y/o el tratamiento recibido. Sería de mucho interés poder identificar la semiología cutánea, accesible a una simple exploración visual, de este proceso. En caso de que alguna o algunas manifestaciones cutáneas muestren evidencia de asociación a COVID-19, sería de gran utilidad describirlas de forma adecuada, poder establecer su valor como factor diagnóstico y pronóstico e incluso para ayudar, como sucede en otras viriasis, a identificar a pacientes pauci-sintomáticos con manifestaciones cutáneas, potenciales transmisores de la enfermedad.

Las publicaciones científicas en este sentido se reducen a algunos casos aislados y adolecen de iconografía.

Por todo ello, nos hemos propuesto hacer una recogida de datos a nivel nacional coincidiendo con la pandemia, que nos permita describir de forma adecuada las manifestaciones cutáneas y saber si los cuadros cutáneos observados podrían incluirse dentro de los criterios diagnósticos de COVID-19.

El estudio ha sido aceptado por la Agencia Española del Medicamento (código ACG-CLO-2020-01), el registro la plataforma Europea ENCEPP (EUPAS34469) y el Comité de Ética de la Investigación (Código CEIm HUGCDN: 2020-172-1- COVID-19).

Procedimiento

Para optimizar la recogida de los datos, proponemos centralizar la recogida de los datos en un dermatólogo responsable de cada hospital que se adhiera al estudio.

Contamos con la colaboración de dermatólogos de hospitales de las distintas áreas de España. Hemos elaborado un cuestionario para que, tras la detección e inclusión de casos, en los distintos centros se puedan insertar los datos telemáticamente, de forma que la recogida sea ágil, explotable y segura. Hemos elaborado así mismo un documento de consentimiento informado ajustado a la normativa legal.

Nuestra intención es poder incluir 60 casos en un tiempo estimado de dos semanas.

Esperando que sea de su interés,

Dra. Alba Català Gonzalo. Servicio de Dermatología y Venereología Hospital Plató. Barcelona

Gregorio Carretero Hernandez. Servicio Dermatología. HU Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Dra. Cristina Galván Casas. Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

COVID-PIEL - Descripción de las Manifestaciones Cutáneas de COVID-19

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CÓDIGO de PACIENTE: Dermatólogo responsable + N° de paciente remitido*

(Ej. PedroPerez1, PedroPerez2, PedroPerez3, etc.)

Comunidad Autónoma *

- ☐ Andalucía
- ☐ Aragón
- ☐ Principado de Asturias
- ☐ Illes Balears
- ☐ Canarias
- ☐ Cantabria
- ☐ Castilla y León
- ☐ Castilla-La Mancha
- ☐ Catalunya
- ☐ Comunitat Valenciana
- ☐ Extremadura
- ☐ Galicia
- ☐ Comunidad de Madrid
- ☐ Región de Murcia
- ☐ Comunidad Foral de Navarra
- ☐ País Vasco
- ☐ La Rioja
- ☐ Ciudad Autónoma de Ceuta
- ☐ Ciudad Autónoma de Melilla

Datos demográficos - sexo *

- ☐ Mujer
- ☐ Hombre

Datos demográficos - edad *

- ☐ De 0 a 9 años
- ☐ De 10 a 19 años
- ☐ De 20 a 29 años
- ☐ De 30 a 39 años

- ☐ De 40 a 49 años
- ☐ De 50 a 59 años
- ☐ De 60 a 69 años
- ☐ De 70 a 79 años
- ☐ De 80 a 89 años
- ☐ Mayor de 90 años

Hábito tabáquico

- ☐ Sí
- ☐ No
- ☐ Desconocido

Clínica cutánea *

- ☐ URTICARIFORME
- ☐ MÁCULO-PAPULAR
- ☐ LIQUENOIDE
- ☐ ERITEMA MULTIFORME - LIKE
- ☐ PITIRIASIS ROSADA DE GIBERT - LIKE
- ☐ PURPÚRICA
- ☐ HERPES ZÓSTER
- ☐ Otro:

Antecedentes dermatológicos *

- ☐ No
- ☐ Dermatitis atópica
- ☐ Urticaria
- ☐ Desconocidos
- ☐ Otro:

Fotografía clínica cutánea *

- ☐ Si
- ☐ No

¿Se realizó biopsia cutánea?

- ☐ Si
- ☐ No

Duración total clínica cutánea desde el inicio hasta el final (en número de días)_____

Evolución clínica cutánea / clínica COVID

- ☐ Precedente (la erupción cutánea precedió a los síntomas típicos COVID)
- ☐ Coincidente (la erupción cutánea coincidió con los síntomas típicos COVID)
- ☐ Posterior (la erupción cutánea sucedió tras finalizar los síntomas típicos COVID)

¿Síntomas asociados a la clínica cutánea? *

- ☐ Sí, prurito
- ☐ Sí, dolor
- ☐ Sí, escozor
- ☐ No

Clínica COVID-19 (marcar todas las opciones necesarias) *

- ☐ Tos no productiva
- ☐ Disnea
- ☐ Fiebre como $T^a > 38^{\circ}\text{C}$
- ☐ Mialgias/Astenia/Mal estar general
- ☐ Cefalea
- ☐ Náuseas/Vómitos/Diarrea
- ☐ Anosmia/Ageusia
- ☐ Otro:

¿Se realizó test diagnóstico para COVID-19? *

- ☐ Sí, y el resultado fue POSITIVO
- ☐ Sí, y el resultado fue NEGATIVO
- ☐ No
- ☐ Lo desconozco

¿Se diagnosticó neumonía por COVID-19? *

- ☐ Si
- ☐ No

¿El paciente requirió ingreso hospitalario? *

- ☐ Si
- ☐ No

¿El paciente requirió ventilación mecánica no invasiva o ingreso en UCI? *

- ☐ Sí
- ☐ No

¿Se realizó analítica de sangre al paciente? *

- ☐ Sí
- ☐ No

Si se realizó analítica en el momento de la clínica cutánea, responda a las seis siguientes:

*******OPCIONAL*******

1-Linfopenia ($< 1.0 \times 10^9$ por L)

- ☐ Sí
- ☐ No

2-Dímero D elevado ($> 0 \mu\text{g/mL}$)

- ☐ Sí
- ☐ No

3-Ferritina elevada ($>275 \text{ ng/mL}$)

- ☐ Sí
- ☐ No

4-Proteína C Reactiva elevada ($>5\text{mg/L}$)

- ☐ Sí
- ☐ No

5-LDH elevada ($>250 \text{ U/L}$)

- ☐ Sí
- ☐ No

6-Otros parámetros analíticos a destacar:**Tratamiento COVID-19 en el momento del inicio de la clínica cutánea (marcar todas las opciones necesarias) ***

- ☐ Ninguno
- ☐ Paracetamol
- ☐ AINES
- ☐ Cloroquina/Hidroxiclороquina
- ☐ Remdesivir
- ☐ Lopinavir/ritonavir
- ☐ Tocilizumab
- ☐ Sarilumab
- ☐ Interferón Beta-1B
- ☐ Corticoides sistémicos
- ☐ Ciclosporina
- ☐ Azitromicina
- ☐ Otro:

Supervivencia del paciente

- ☒ Sí
- ☐ No

FOTOS CLÍNICAS. Enviar las fotos por e-mail a: covidpiel@gmail.com

Las fotos clínicas deberán ir acompañadas del CÓDIGO DE PACIENTE

CODIGO PACIENTE (Dermatólogo responsable + Nº de paciente remitido): Haga clic aquí para escribir texto.				
DESCRIPCIÓN DEL EXANTEMA				
Tipo lesión	Color	Distribución	Progresión	Patrón Morfológico
☐ Mácula	☐ Rosado	☐ Localizado	☐ Centrífugo	☐ Morbiliforme
☐ Pápula	☐ Rojo	☐ Generalizado	☐ Centrípeto	☐ Rubeoliforme
☐ Habón	☐ Violáceo	☐ Asimétrico	☐ No progresión	☐ Escarlatiniforme
☐ Vesícula	☐ Pardo	☐ Simétrico		☐ Reticular
☐ Máculo-pápula	☐ Purpúrico	☐ Confluyente		☐ Polimorfo
☐ Máculo-vesícula	☐ Necrótico	☐ No confluyente		
☐ Pápulo-vesícula		☐ Cefalo-caudal		
		☐ Pliegues		
		☐ Acral		
		☐ Palmo-plantar		
		☐ Perifolicular		
☐ Otro Haga clic aquí para escribir texto.		☐ Otro Haga clic aquí para escribir texto.	☐ Otro Haga clic aquí para escribir texto.	☐ Otro Haga clic aquí para escribir texto.
LOCALIZACIÓN INICIAL Haga clic aquí para escribir texto.				
Comentario particular: Haga clic aquí para escribir texto.				

DATOS DESCRIPTIVOS: Son de obligado cumplimiento aún en caso de no disponer de fotos. Se reflejarán señalando las características que mejor los representen del siguiente cuadro. Enviar por e-mail a: covidpiel@gmail.com, acompañados del CÓDIGO DE PACIENTE

Classification of the cutaneous manifestations of COVID -19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases

Overview of attention for article published in British Journal of Dermatology, June 2020



SUMMARY

News

Blogs

Twitter

Facebook

Wikipedia

Reddit

Dimensions citations

Title Classification of the cutaneous manifestations of COVID -19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases

Published in British Journal of Dermatology, June 2020

DOI 10.1111/bjd.19163

PubMed ID 32348545

Authors C. Galván Casas, A. Catalá, G. Carretero Hernández, P. Rodríguez-Jiménez, D. Fernández-Nieto, A... [show]

View on publisher site

Alert me about new mentions

TWITTER DEMOGRAPHICS

MENDELEY READERS

ATTENTION SCORE IN CONTEXT

About this Attention Score

In the top 5% of all research outputs scored by Altmetric

MORE...

Mentioned by

- 113 news outlets
- 11 blogs
- 1195 tweeters
- 6 Facebook pages
- 1 Wikipedia page
- 1 Redditor

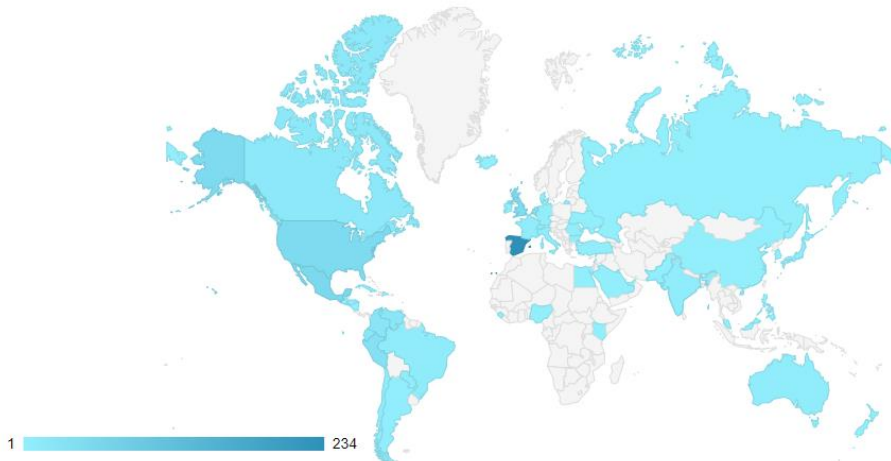
Citations

- 945 Dimensions

Readers on

- 1207 Mendeley

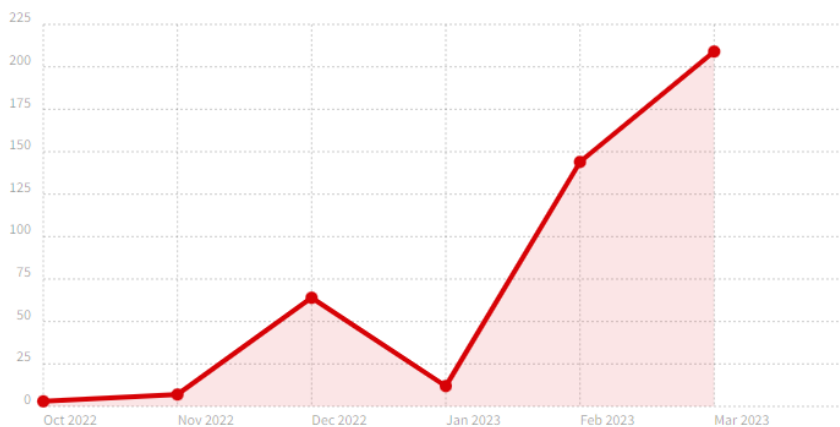
The data shown below were collected from the profiles of 1,195 tweeters who shared this research output. [Click here to find out more about how the information was compiled.](#)



Metrics

Total Views	349 Pageviews
439	90 PDF Downloads

Since 10/1/2022



Citations



945	Total citations
540	Recent citations
451	Field Citation Ratio
95	Relative Citation Ratio

Powered by Dimensions

716

Web of Science

Altmetrics



- Picked up by 113 news outlets
- Blogged by 11
- Tweeted by 1195
- On 6 Facebook pages
- Referenced in 1 Wikipedia pages
- Reddited by 1
- 1207 readers on Mendeley

11.1.2 Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases

Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, Roncero Riesco M, Revilla Nebreda D, Solá-Truyols A, Giavedoni P, Llamas-Velasco M, González-Cruz C, Cubiró X, Ruíz-Villaverde R, Gómez-Armayones S, Gil Mateo MP, Pesqué D, Marcantonio O, Fernández-Nieto D, Romaní J, Iglesias Pena N, Carnero Gonzalez L, Tercedor-Sanchez J, Carretero G, Masat-Ticó T, Rodríguez-Jiménez P, Gimenez-Arnau AM, Utrera-Busquets M, Vargas Laguna E, Angulo Menéndez AG, San Juan Lasser E, Iglesias-Sancho M, Alonso Naranjo L, Hiltun I, Cutillas Marco E, Polimon Olabarrieta I, Marinero Escobedo S, García-Navarro X, Calderón Gutiérrez MJ, Baeza-Hernández G, Bou Camps L, Toledo-Pastrana T, Guilabert A. **Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases.** Br J Dermatol. 2022 Jan;186(1):142-152.

©This material is subject to copyright.

Patients have authorized the reproduction for research and teaching.

Any other use is forbidden.

CUTANEOUS REACTIONS AFTER SARS-COV-2 VACCINATION: A CROSS-SECTIONAL SPANISH NATIONWIDE STUDY OF 405 CASES

ALBA CATALÀ, CARLOS MUÑOZ-SANTOS, CRISTINA GALVÁN-CASAS, MÓNICA RONCERO RIESCO, DAVID REVILLA NEBREDÀ, AMADOR SOLÀ-TRUYOLS, PRISCILA GIAVEDONI, MAR LLAMAS VELASCO, CARLOS GONZÁLEZ-CRUZ, XAVIER CUBIRÓ, RICARDO RUÍZ-VILLASVERDE, SARA GÓMEZ ARMAYONES, MARÍA DEL PINO GIL MATEO, DAVID PESQUÉ, ORIANNA MARCANTONIO, DIEGO FERNÁNDEZ-NIETO, JORGE ROMANÍ, NICOLÁS IGLESIAS PENA, LUCÍA CARNERO GONZALEZ, JESÚS TERCEDOR, GREGORIO CARRETERO, TERESA MASAT, PEDRO RODRÍGUEZ JIMÉNEZ, ANA MARÍA GIMENEZ-ARNAU, MARTA UTRERA BUSQUETS, ELENA VARGAS LAGUNA, ANA G. ANGULO MENÉNDEZ, ELIANA SAN JUAN, MARIBEL IGLESIAS SANCHO, LAURA ALONSO NARANJO, INGRID HILTUN, EUGENIA CUTILLAS MARCO, ISABEL POLIMON OLABARRIETA, SILVIA MARINERO ESCOBEDO, XAVIER GARCÍA NAVARRO, MARÍA JOSÉ CALDERÓN GUTIÉRREZ, GLORIA BAEZA HERNÁNDEZ, LOLA BOU CAMPOS, TOMÁS TOLEDO PASTRANA. ANTONIO GUILABERT.

INDEX

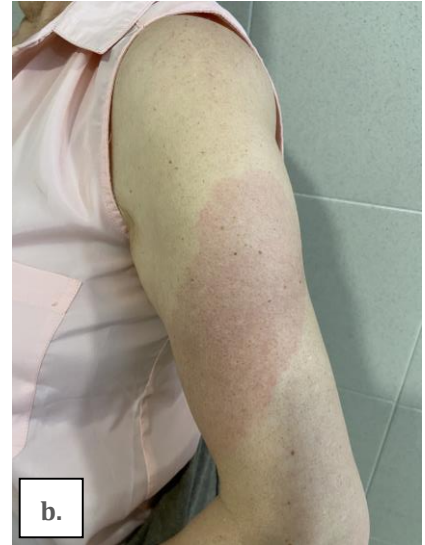
Covid-Arm _____	1
Urticaria and/or Angioedema _____	2
Morbilliform _____	3
Papulovesicular _____	4
Pityriasis rosea-like _____	5
Purpuric _____	6
Varicella zoster virus reactivation _____	7
Herpes simplex virus reactivation _____	8
Other eruptions _____	9

SUPPLEMENTARY MATERIAL: PHOTOGRAPHIC ATLAS

Covid-Arm



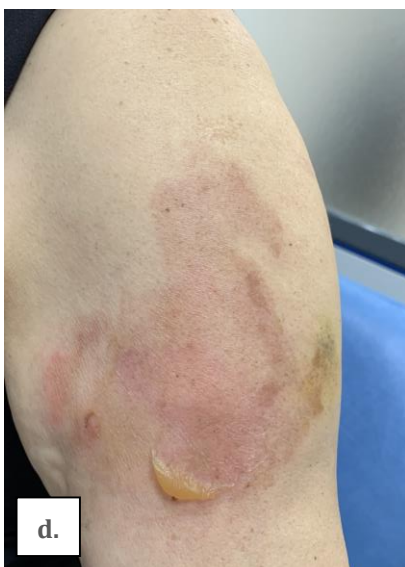
a. 64-year-old woman. Covid-arm. Onset 2 days after AZD1222 first dose. Resolved in 12 days. No treatment.



b. 62-year-old woman. Delayed covid-arm. Onset 9 days after mRNA-127vaccine first dose. Resolved in 7 days. Treatment: NSAIDs and cold packs. Published by the present authors in <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.05.011>



c. 71-year-old woman. Delayed covid-arm. Onset 7 days after mRNA-127 first dose vaccine. Resolved in 7 days. Treatment: topical corticosteroids.



d. 61-year-old woman. Bullous covid-arm. Onset 1 day after AZD1222 first dose . Resolved in 15 days. Treatment: paracetamol.



e. 51-year-old woman. Covid-arm. Onset 1 day after mRNA-127 first dose vaccine. Resolved in 5 days. Treatment: paracetamol.

SUPPLEMENTARY MATERIAL: PHOTOGRAPHIC ATLAS

Urticaria and/or Angioedema



a. 66-year-old woman. Acute urticaria. Onset 24h after AZD1222 first dose. Resolved in 7 days. Treatment: oral antihistamines.

b. 27-year-old man. Acute urticaria. Onset 6 days after AZD1222 first dose vaccine. Treatment: oral antihistamines and topical corticosteroids.



c. 28-year-old woman. Acute urticaria. Onset 6 days after mRNA-127 second dose. Treatment: oral antihistamines.



d. 38-year-old woman. Acute angioedema. Onset 2 days after BNT162b2 second dose. Resolved in 24h. Treatment: endovenous antihistamines.

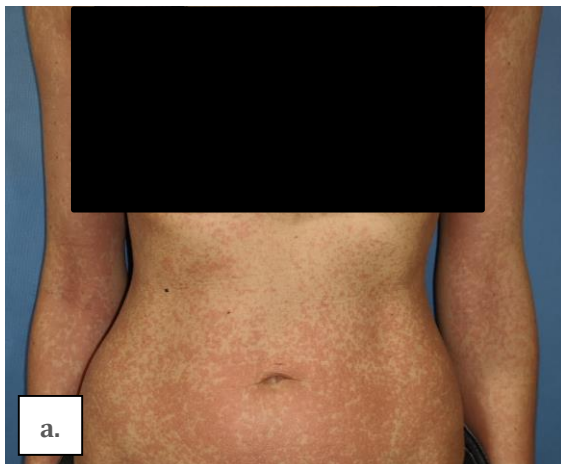


e. 34-year-old man. Acute urticaria. Onset 3 days after BNT162b2 second dose. Resolved in 35 days. Treatment: oral antihistamines and oral corticosteroids.



SUPPLEMENTARY MATERIAL: PHOTOGRAPHIC ATLAS

Morbilliform

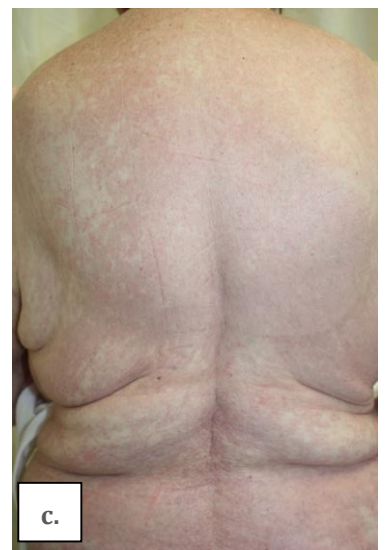


a. 44-year-old woman, Allergic to NSAIDs. No previous drugs. Morbilliform rash. Onset <24h after BNT162b2 first dose. Low-grade fever, headache, and asthenia. Resolved in 5 days. Treatment: oral antihistamines, plus oral and topical corticosteroids.

b. 71-year-old man. Dyslipidaemia and prostate hyperplasia. No previous drugs. Morbilliform rash. Onset 7 days after BNT162b2 first dose. Resolved in 7 days. Treatment: oral antihistamines and oral corticosteroids.



c. 87-year-old woman Previous drugs: metamizole. Morbilliform rash. Onset 5 days after BNT162b2 first dose. Resolved in 20 days. Treatment: oral antihistamines.



d. 61-year-old woman. Allergic to egg protein. No previous drugs. Morbilliform rash. Onset 3 days after AZD1222 first dose. Low-grade fever, myalgia and diarrhea. Resolved in 10 days. Treatment: oral antihistamines and topical corticosteroids.

e. 49-year-old woman. Allergic to metamizole. No previous drugs. Morbilliform rash. Onset <24h after mRNA-127 second dose. Resolved in 7 days. Treatment: oral antihistamines and topical corticosteroids.



SUPPLEMENTARY MATERIAL: PHOTOGRAPHIC ATLAS

Papulovesicular



a. 42-year-old woman. No previous drugs. Papulovesicular rash. Onset 10 days after mRNA-127 second dose. Low-grade fever. Resolved in 7 days. Treatment: oral antihistamines, topical corticosteroids and topical antibiotics. Same rash when she had COVID-19.

b. 21-year-old woman. No previous drugs. Papulovesicular rash. Onset 15 days after BNT162b2 first dose. Low-grade fever, myalgia and diarrhea. Resolved in 10 days. Treatment: oral antihistamines. Skin biopsy: lymphocytic vasculitis.



c. 35-year-old woman. No previous drugs. Papulovesicular rash. Onset 6 days after BNT162b2 first dose. Low-grade fever, myalgia and diarrhea. Resolved in 6 days. No treatment.

d. 63-year-old woman. No previous drugs. Papulovesicular rash. Onset 8 days after mRNA-127 first dose. Fever, myalgia and headache. Resolved in 60 days. Treatment: oral and topical corticosteroids.



SUPPLEMENTARY MATERIAL: PHOTOGRAPHIC ATLAS

Pityriasis rosea-like



a. 35-year-old man. Pityriasis rosea eruption. Onset 11 days after mRNA-127 first dose. Resolved in 7 days. Treatment: oral antihistamines and oral antibiotics. Skin biopsy: pityriasis rosea.



b. 77-year-old woman. Medical history: Chronic B lymphoid leukemia. No previous drugs. Pityriasis rosea eruption. Onset 3 days after BNT162b2 first dose. Resolved in 8 days. Treatment: oral antihistamines..

c. 41-year-old woman. No previous drugs. Pityriasis rosea eruption. Onset 9 days after BNT162b2 first dose. Resolved in 40 days. Treatment: topical Corticosteroids. Skin biopsy: pityriasis rosea.



d. 30-year-old man. Previously treated with acetaminophen. Pityriasis rosea eruption. Onset 2 days after BNT162b2 second dose. Resolved in 21 days. No treatment.

SUPPLEMENTARY MATERIAL: PHOTOGRAPHIC ATLAS

Purpuric



a. 64-year-old woman. No previous drugs. Purpuric eruption. Onset 7 days after AZD1222 first dose. Fever, asthenia and diarrhea. Resolved in 24 days. Treatment: oral corticosteroids.



b. 71-year-old woman. Allergic to codeine. Previous drugs: tapentadol. Purpuric eruption. Onset 7 days after BNT162b2 first dose. Resolved in 50 days. Treatment: oral corticosteroids.



c. 88-year-old man: Medical history: heart failure and cardiac arrhythmia on anticoagulants. Previous drugs: gabapentin. Purpuric eruption. Onset 5 days after BNT162b2 second dose. Resolved in 15 days. Treatment: oral and topical corticosteroids. Skin biopsy: toxicoderma.



d. 64-year-old woman. No previous drugs. Purpuric eruption. Onset 14 days after AZD1222 first dose. Resolved in 15 days. No treatment. Skin biopsy: leukocytoclastic vasculitis.

SUPPLEMENTARY MATERIAL: PHOTOGRAPHIC ATLAS

Varicella zoster virus reactivation



a. 89-year-old man. Thoracic herpes zoster. Onset 12 days after first dose BNT162b2 vaccine. It resolved after 30 days with oral antiviral and NSAIDs.



b. 48-year-old man. Facial herpes zoster. Onset 5 days after BNT162b2 first dose. Resolved in 10 days. Treatment: oral antiviral.



c. 93-year-old man. Lumbar herpes zoster. Onset 1 day after BNT162b2 second dose. Resolved in 10 days. Treatment: endovenous antiviral and topical antibiotics.



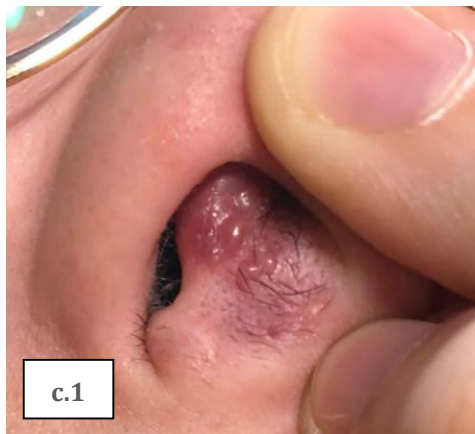
d. 22-year-old woman. Facial herpes zoster. Onset 15 days after AZD1222 first dose. Resolved in 20 days. Treatment: oral antiviral.

SUPPLEMENTARY MATERIAL: PHOTOGRAPHIC ATLAS

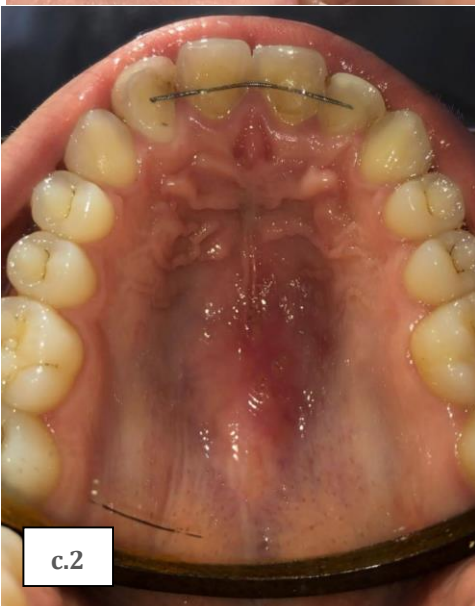
Herpes simplex virus reactivation



a. 58-year-old woman. Lip HVS reactivation. Onset 7 days after mRNA-127 first dose. Fever. Resolved in 5 days. Treatment: topical antiviral.



b. 35-year-old man. Chin HVS reactivation. Onset: 2 days after mRNA-127 second dose. Resolved in 7 days. No treatment.



c. 22-year-old woman. Intranasal and oral HVS reactivation. Onset 4 days after AZD1222 first dose. Fever, myalgia, asthenia, diarrhea, and headache. Resolved in 8 days. Treatment: oral antiviral.



d. 29-year-old woman. Lip HVS reactivation. Onset 2 days after mRNA-127 first . Resolved in 10 days. No treatment.

SUPPLEMENTARY MATERIAL: PHOTOGRAPHIC ATLAS

Other eruptions



a.

a. 39-year-old woman. No previous drugs. Erythema multiforme –like eruption. Onset 2 days after mRNA-127 first dose. Resolved in 15 days. Treatment topical corticosteroids.



b.

b. 52-year-old woman. No previous drugs. Raynaud-like eruption. Onset 6 days after AZD1222 first dose. Resolved in 30 days. Treatment: manidipine.



c.

c. 72-year-old man. Medical history: Chronic plaque psoriasis (no palmo plantar) treated with adalimumab. Psoriasis outbreak on palms and soles. Onset 3 days after BNT162b2 second dose. Resolved in 21 days. Treatment: topical and oral corticosteroids.

d. 58-year-old man. No previous drugs. Generalized pustular rash. Onset 3 days after BNT162b2 second dose. Resolved in 10 days. Treatment: topical corticosteroids and topical antibiotics. Skin biopsy: acute generalized exanthematous pustulosis.



d.

SUPPLEMENTARY MATERIAL: PHOTOGRAPHIC ATLAS



e. 91-year-old man. No previous drugs. Bullous pemphigoid. Onset 24h after BNT162b2 second dose. Resolved in 35 days. Treatment: topical and oral corticosteroids. Skin biopsy: Bullous pemphigoid.



f. 67-year-old woman. No previous drugs. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE). Onset 24h after AZD1222 first dose. Fever. Resolved in 1 day. Treatment: topical and oral corticosteroids and antihistamines.

REACCIONES CUTÁNEAS TRAS
LA ADMINISTRACIÓN DE
VACUNAS FRENTE A SARS-COV-
2
**CUADERNO DE
RECOGIDA DE DATOS**

Versión 7.0

REACCIONES CUTÁNEAS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS FRENTE A SARS-COV-2

Descripción de las características clínicas de las reacciones cutáneas asociadas a la vacunación frente a SARS-CoV-2 en la práctica clínica habitual.

Criterios de inclusión:

- 1. Persona vacunada frente a SARS-CoV-2 (independientemente del nº de dosis que haya recibido).
- 2. Persona con erupción cutánea aguda de inicio reciente (aparición máximo en los 21 días posteriores a la vacunación).
- 3. Sin límite de edad.
- 4. Aceptación de consentimiento informado oral y escrito.

Criterios de exclusión:

- 1. Incapacidad para entender y/o formalizar el consentimiento informado.
- 2. Causa explicable para la erupción distinta a la vacunación frente a SARS-CoV-2.
- 3. Eritema y/o edema en el punto de inyección de menos de 3 días de duración.
- 4. Incumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.

***Obligatorio**

Q01. Código del paciente*

El código se compone de: Segunda letra del nombre y apellidos del dermatólogo que reporta el caso + Punto + Nº paciente remitido

Ejemplo:

- Primer caso que reporte el Dr. Pedro Lopez Gimenez → EOI.1
- Segundo caso que reporte Pedro Lopez Gimenez → EOI.2

Tu respuesta

[Siguiendo](#)

Características demográficas y antecedentes del paciente

2) Comunidad Autónoma *

- ☐ Andalucía
- ☐ Aragón
- ☐ Principado de Asturias
- ☐ Illes Balears
- ☐ Canarias
- ☐ Canarias
- ☐ Castilla y León
- ☐ Castilla-La Mancha
- ☐ Catalunya
- ☐ Comunitat Valenciana
- ☐ Extremadura
- ☐ Galicia
- ☐ Comunidad de Madrid
- ☐ Región de Murcia
- ☐ Comunidad Foral de Navarra
- ☐ País Vasco
- ☐ La Rioja
- ☐ Ciudad Autónoma de Ceuta
- ☐ Ciudad Autónoma de Melilla

3) Edad del paciente (número de años) *

Tu respuesta

4) Sexo del paciente *

- ☐ Mujer
- ☐ Hombre

5) Antecedentes previos (marcar todas las posibles) *

- ☐ No
- ☐ Dermatitis atópica
- ☐ Asma alérgico
- ☐ Rinitis alérgica
- ☐ Urticaria
- ☐ Desconocidos
- ☐ Otros
- ☐

6) Antecedentes de reacciones cutáneas a otras vacunas *

- ☐ Sí
- ☐ No

7) Antecedentes de alergia a fármacos o excipientes (marcar todas las posibles) *

- ☐ No
- ☐ Sí, penicilina
- ☐ Sí, AAS
- ☐ Sí, yodo
- ☐ Sí, Polietilenglicol (PEG)
- ☐ Sí, Polisorbato
- ☐ Sí, Otro:
- ☐

[Atrás](#)

[Siguiente](#)

Datos sobre la vacunación frente a SARS-CoV-2

8) Tipo de vacuna (por Laboratorio/Institución) *

- ☐ Pfizer
- ☐ Moderna
- ☐ AstraZeneca/Oxford
- ☐ Janssen
- ☐ Curevac
- ☐ Sanofi/GSK
- ☐ Sputnik
- ☐ Otro:
- ☐

9) Nº dosis de vacunación en el momento de la reacción cutánea *

- ☐ Primera
- ☐ Segunda

10) Fecha de vacunación primera dosis *

Fecha ____/____/____

11) Fecha de vacunación segunda dosis (solamente si se ha puesto)

Fecha ____/____/____

12) Intervalo en días entre dosis (si se han puesto dos) en días

Tu respuesta

[Atrás](#)

[Siguiente](#)

Características de la reacción cutánea asociada a vacunación por SARS-CoV-2

13) Fecha aparición lesiones cutáneas *

Fecha ____/____/____

14) Lesiones cutáneas localizadas en el punto de inyección de la vacuna *

- ☐ Sí, en el punto de inyección de la vacuna
- ☐ Sí, a distancia del punto de inyección de la vacuna
- ☐ No

15) Lesiones cutáneas generalizadas *

- ☐ Sí
- ☐ No

16) Localización de las lesiones *

Tu respuesta

17) Duración de la reacción cutánea (en número de días)

Tu respuesta

18) Tipo de lesiones cutáneas *

- ☐ Urticaria sin angioedema
- ☐ Urticaria con angioedema
- ☐ Angioedema sin urticaria
- ☐ Morbiliforme
- ☐ Liquenoide
- ☐ Purpúrica
- ☐ Pitiriasis rosada de Gibert-like
- ☐ Vesiculosa

- ☐ Otro:
- ☐

19) Sintomatología cutánea asociada (marcar todas las posibles) *

- ☐ No
- ☐ Prurito
- ☐ Dolor
- ☐ Escozor
- ☐ Otro:
- ☐

20) Otra sintomatología asociada a la erupción cutánea (todas las posibles) *

- ☐ No
- ☐ Tos
- ☐ Disnea
- ☐ Febrícula (como Tª 37.1 a 38°C)
- ☐ Fiebre (como Tª > 38°C)
- ☐ Mialgias
- ☐ Astenia/Mal estar general
- ☐ Cefalea
- ☐ Náuseas/Vómitos/Diarrea
- ☐ Anosmia/Ageusia
- ☐ Adenopatía/s
- ☐ Reactivación virus herpes simple
- ☐ Otro:

21) Grado de las reacciones cutáneas: *

- ☐ Leve - Grado 1 (erupción localizada eritematosa macular o papular sin síntomas sistémicos asociados)
- ☐ Moderada - Grado 2 (erupción localizada eritematosa macular o papular con síntomas sistémicos asociados)
- ☐ Severa - Grado 3 (erupción generalizada eritematosa macular o papular o vesiculosa)
- ☐ Muy severa - Grado 4 (erupción generalizada eritrodérmica o exfoliativa o ulcerativa o ampollosa)

22) Parada de la actividad laboral en relación a las reacciones cutáneas *

- ☐ Sí
- ☐ No

23) Tratamiento de las reacciones cutáneas (marcar todas las posibles) *

- ☐ Ninguno
- ☐ Corticoides tópicos
- ☐ Antibióticos tópicos
- ☐ Paracetamol
- ☐ AINES
- ☐ Corticoides sistémicos
- ☐ Antihistamínicos orales
- ☐ Adrenalina
- ☐ Otro:

24) Fotografía de la reacción cutánea *

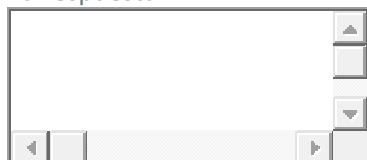
- ☐ Sí
- ☐ No

25) Biopsia de la reacción cutánea *

- ☐ Sí
- ☐ No

26) Si se ha realizado biopsia, descripción anatomopatológica (campo libre)

Tu respuesta

A text input field with a light gray border and a white background. It contains a small icon of a document with a checkmark in the top right corner. Below the input field, there are two small gray buttons with left and right arrow icons.

27) Fármacos nuevos (últimas 5 semanas) antes de la aparición de reacción cutánea *

- ☐ Sí
- ☐ No

28) ¿Ha sido diagnosticado en alguna ocasión de infección por SARS-CoV-2? *

- ☐ Sí → Siguiendo sección
- ☐ No → Enviar formulario

Diagnóstico previo infección SARS-CoV-2

29) Si fue diagnosticado en alguna ocasión de infección por SARS-CoV-2, ¿Cómo le diagnosticaron la infección? (responda todas las ciertas) *

- ☐ Únicamente por síntomas
- ☐ Test diagnóstico - RT-PCR
- ☐ Test diagnóstico - Prueba antigénica rápida
- ☐ Test diagnóstico - Detección de anticuerpos (Serologías IgM y/o IgG y/o IgA)

30) Si fue diagnosticado en alguna ocasión de infección por SARS-CoV-2, fecha diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 *

Fecha ____/____/____

31) Si fue diagnosticado en alguna ocasión de infección por SARS-CoV-2, ¿Cómo fue esa infección? *

- ☐ Asintomática
- ☐ Leve (no requirió ingreso, pasó la enfermedad en el domicilio)
- ☐ Moderada (requirió ingreso pero no ventilación mecánica no invasiva)
- ☐ Severo (requirió ingreso y ventilación mecánica no invasiva)
- ☐ Crítico (requirió ingreso en la UCI)

32) ¿Tuvo manifestaciones cutáneas durante la infección previa por SARS-CoV-2? *

- ☐ Sí
- ☐ No → Enviar formulario

33) Si tuvo manifestaciones cutáneas durante la infección por SARS-CoV-2, ¿de qué tipo?

- ☐ Pseudo-perniosis
- ☐ Vesiculosas o disqueratósicas

- ☐ Urticariforme
- ☐ Máculo-papulares
- ☐ Livedoides
- ☐ Purpúricas
- ☐ Necróticas
- ☐ Otro:

Enviar

Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases

Overview of attention for article published in British Journal of Dermatology, January 2022



SUMMARY

News

Blogs

Twitter

Facebook

Dimensions citations

Title Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases
Published in British Journal of Dermatology, January 2022
DOI 10.1111/bjd.20639
PubMed ID 34254291
Authors A. Català, C. Muñoz-Santos, C. Galván-Casas, M. Roncero Riesco, D. Revilla Nebreda, A. Solà-Truyols... [show]

View on publisher site

Alert me about new mentions

TWITTER DEMOGRAPHICS

MENDELEY READERS

ATTENTION SCORE IN CONTEXT

About this Attention Score

In the top 5% of all research outputs scored by Altmetric

MORE...

Mentioned by

- 27 news outlets
- 3 blogs
- 1613 tweeters
- 2 Facebook pages

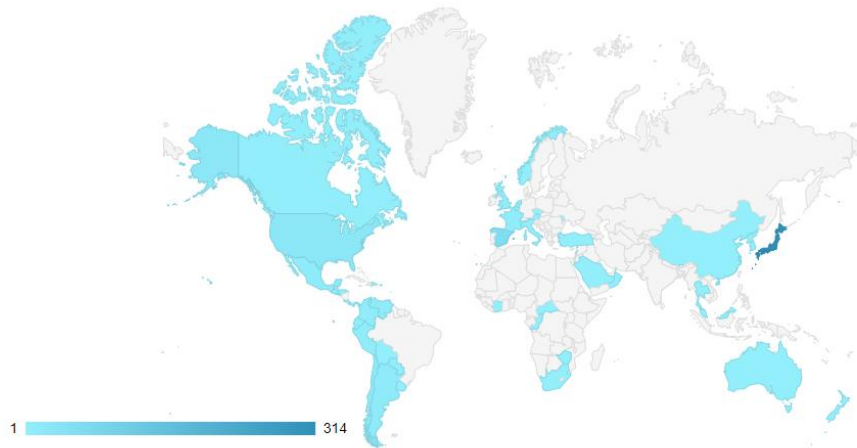
Citations

- 136 Dimensions

Readers on

- 137 Mendeley

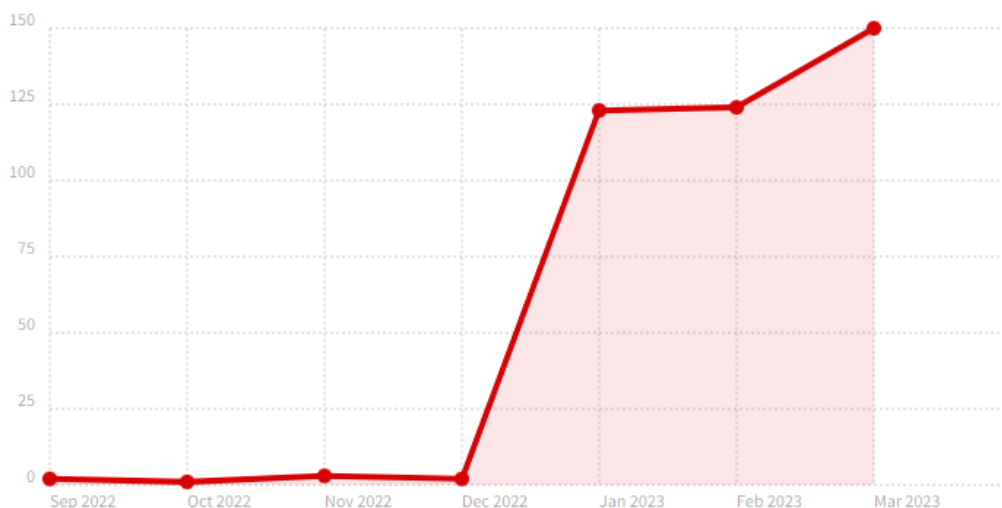
The data shown below were collected from the profiles of 1,613 tweeters who shared this research output. [Click here to find out more about how the information was compiled.](#)



Metrics

Total Views	271 Pageviews
405	134 PDF Downloads

Since 9/1/2022



Citations



”	136	Total citations
↺	136	Recent citations
•••	n/a	Field Citation Ratio
•••	n/a	Relative Citation Ratio

Powered by Dimensions

110

Web of Science

Altmetrics



■	Picked up by 27 news outlets
■	Blogged by 3
■	Tweeted by 1613
■	On 2 Facebook pages
■	137 readers on Mendeley

11.2 OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS CON ESTA TESIS

ORIGINAL ARTICLE



WILEY

Maculopapular eruptions associated to COVID-19: A subanalysis of the COVID-Piel study

Alba Català¹ | Cristina Galván-Casas² | Gregorio Carretero-Hernández³ | Pedro Rodríguez-Jiménez⁴ | Daniel Fernández-Nieto⁵ | Ana Rodríguez-Villa⁶ | Íñigo Navarro-Fernández⁷ | Ricardo Ruiz-Villaverde⁸ | Daniel Falkenhain-López⁹ | Mar Llamas-Velasco⁴ | Lucía Carnero-Gonzalez¹⁰ | Juan García-Gavin¹¹ | Ofelia Baniandrés¹² | Carlos González-Cruz¹³ | Víctor Morillas-Lahuerta¹⁴ | Xavier Cubiró¹⁵ | Ignasi Figueras¹⁶ | Gerald Selda-Enriquez⁵ | Xavier Fustà-Novell¹⁷ | Mónica Roncero-Riesco¹⁸ | Patricia Burgos-Blasco⁵ | Jorge Romani¹⁹ | Joaquim Solà-Ortigosa²⁰ | Ignacio García-Doval²¹

¹Hospital Plató, Barcelona, Spain

²Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, Spain

³Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas, Spain

⁴Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

⁵Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

⁶Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, Spain

⁷Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla", Santander, Spain

⁸Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, Spain

⁹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

¹⁰HUA Santiago, Vitoria-Gasteiz, Spain

¹¹Gavín Dermatólogos, Vigo, Spain

¹²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

¹³Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

¹⁴Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

¹⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

¹⁶Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

¹⁷Althaia, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Manresa, Barcelona, Spain

¹⁸Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain

Abstract

A previous study has defined the maculopapular subtype of manifestations of COVID-19. The objective of our study was to describe and classify maculopapular eruptions associated with COVID-19. We carried out a subanalysis of the maculopapular cases found in the previous cross-sectional study. Using a consensus, we defined seven clinical patterns. We described patient demographics, the therapy received by the patient and the characteristics of each pattern. Consensus lead to the description of seven major maculopapular patterns: morbilliform (45.5%), other maculopapular (20.0%), purpuric (14.2%), erythema multiforme-like (9.7%), pityriasis rosea-like (5.7%), erythema elevatum diutinum-like (2.3%), and perifollicular (2.3%). In most cases, maculopapular eruptions were coincident (61.9%) or subsequent (34.1%) to the onset of other COVID-19 manifestations. The most frequent were cough (76%), dyspnea (72%), fever (88%), and asthenia (62%). Hospital admission due to pneumonia was frequent (61%). Drug intake was frequent (78%). Laboratory alterations associated with maculo-papular eruptions were high C-reactive protein, high D-Dimer, lymphopenia, high ferritin, high LDH, and high IL-6. The main limitation of our study was the impossibility to define the cause-effect relationship of each pattern. In conclusion, we provide a description of the cutaneous maculopapular manifestations associated with COVID-19. The cutaneous manifestations of COVID-19 are wide-ranging and can mimic other dermatoses.

KEYWORDS

coronavirus, COVID-19, cutaneous manifestations, skin

¹⁹Consorci Sanitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Spain

²⁰Hospital General de Granollers, Barcelona, Spain

²¹Research Unit, Fundación Piel Sana Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, Spain

Correspondence

Alba Català, Academia Española de Dermatología y Venereología. C/Ferraz 100, 28008, Madrid, Spain.
Email: alba.catala@hospitalplato.com

1 | INTRODUCTION

Coronavirus disease (COVID-19) can affect different organs, including the skin.¹⁻³ We have described the first classification of skin manifestations of COVID-19,⁴ which consists of five patterns: pseudo-chilblain, vesicular eruptions, urticarial lesions, maculopapular eruptions, and livedo or necrosis. The maculopapular pattern was the most polymorphic and present in patients who received many drugs for the treatment of COVID-19.

The objective of this study was to describe the subtypes of maculopapular eruptions, to facilitate their recognition, and to describe their distinctive characteristics.

2 | MATERIALS AND METHODS

We conducted a subanalysis of a previously published cross-sectional study,⁴ describing cases that had been classified within a maculopapular pattern. Methods have been described in the previous publication. Briefly, with the help of the Spanish Academy of Dermatology, we asked all Spanish dermatologists to include patients in this study for 2 weeks. A standardized questionnaire was used, and pictures were taken for most of them.

The questionnaire included demographic data (sex, age, medical history), characteristics of the rash (description, evolution, symptoms, and days of the skin eruption from onset to end) and characteristics of SARS-CoV-2 infection (COVID-19 symptoms, diagnostic test, diagnosis of pneumonia, need for admission, drugs at onset of the rash, analytical abnormalities, and patient survival).

We included all patients with an eruption of recent onset (previous 2 weeks) and no clear explanation, who had a confirmed (laboratory confirmation) or suspected (according to the European Center for Disease Control clinical diagnostic criteria at that time) diagnosis of COVID-19. Because this is a multicenter study, four patients have been previously reported.⁵⁻⁷

Photographs were independently reviewed by a group of three dermatologists who were blinded to the rest of the clinical information, and a consensus was reached on the maculopapular patterns.

The study was authorized by an ethics committee (HUGCDN: 2020-172-1- COVID-19). All patients, or their tutors or next of kin in

case of minors, gave their informed consent to participate in the study and an explicit consent to use their pictures in publications.

Data analysis consisted of descriptions and was performed using Stata 16 (Statacorp, 2019).

3 | RESULTS

From the initial 375 cutaneous cases, we sorted 176 cases of maculopapular eruptions from the 3rd to the 16th of April 2020, during the peak of the epidemic in Spain.

The consensus, following image review, led to the description of seven maculopapular patterns (Table 1): (a) morbilliform, (b) other maculopapular, (c) purpuric, (d) erythema multiforme-like, (e) pityriasis rosea-like, (f) erythema elevatum diutinum-like, and (g) perifollicular.

In most cases, maculopapular eruptions were coincident (61.9%) with or subsequent (34.1%) to the onset of other COVID-19 systemic manifestations, including fever (88%), cough (76%), dyspnoea (72%), asthenia (62%), nausea/vomiting/diarrhea (30%), headache (29%), and anosmia/ageusia (23%).

3.1 | Morbilliform eruptions

Morbilliform eruptions represented the most frequent maculopapular pattern ($N = 80$, 45.5%). The mean age of the patients was 61.1 years, with similar affectionation by sex (48.8% male).

These eruptions were characterized by erythematous macules with islands of normal-appearing skin (Figure 1), described as generalized (80%), symmetrical (55%), and confluent (54%), in most cases starting in the trunk (79%) with centrifugal progression (66%). Of these, 72.5% were symptomatic and the main symptom was itching (93.1%). Few cases ($N = 2$) reported intraoral lesions and small red spots on the soft palate, although oral examination was not mandatory in our study. The mean duration of the rash was 7.2 (± 4.3) days.

3.2 | Other maculopapular eruptions

These accounted for the second group in frequency ($N = 36$, 20%). The mean age was 50.3 years, with a slight predominance in females

TABLE 1 Characteristics of the patients, COVID-19, therapy, and prognosis factors of each pattern

	Morbilliform eruptions	Other maculo-papular	Purpuric eruptions	Erythema multiforme-like	Pytiriasis rosea-like	Erythema elevatum diutinum-like	Perifollicular eruption
N	80	36	25	17	10	4	4
Age mean (SD)	61.1 (18.3)	50.3 (17.8)	54.6 (23.4)	61.5 (13.2)	36.0 (19.7)	32.5 (15.0)	35.0 (25.8)
Duration of cutaneous disease (days) mean (SD)	7.2 (4.3)	11.8 (11.8)	7.4 (4.5)	9.7 (4.9)	12.1 (4.5)	6.0 (4.1)	4.5 (1.0)
Gender							
Male N (%)	39 (48.8)	12 (33.3)	15 (60.0)	2 (11.8)	6 (60.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
Female N (%)	41 (51.3)	24 (66.7)	10 (40.0)	15 (88.2)	4 (40.0)	3 (75.0)	1 (25.0)
Smoking N (%)	13 (20.6)	2 (6.7)	5 (21.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Other COVID-19 symptoms							
Cough N (%)	65 (81.3)	27 (75.0)	20 (80.0)	10 (58.8)	6 (60.0)	4 (100)	3 (75.0)
Dyspnea N (%)	53 (66.3)	15 (41.7)	15 (60.0)	13 (76.5)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
Fever N (%)	74 (92.5)	27 (75.0)	20 (80.0)	12 (70.6)	4 (40.0)	1 (25.0)	2 (50.0)
Asthenia N (%)	52 (65.0)	28 (77.8)	11 (44.0)	10 (58.8)	5 (50.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
Headache N (%)	24 (30.0)	15 (41.7)	7 (28.0)	2 (11.8)	5 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Nausea/vomiting/ diarrhea N (%)	27 (33.8)	13 (36.1)	7 (28.0)	7 (41.2)	2 (20.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Anosmia/ageusia N (%)	11 (13.8)	14 (38.9)	8 (32.0)	4 (23.5)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Pneumonia N (%)	63 (78.8)	16 (44.4)	15 (60.0)	12 (70.6)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
Hospital admission N (%)	64 (80.0)	12 (33.3)	14 (56.0)	13 (76.5)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
Intensive care unit or non-invasive mechanical ventilation N (%)	15 (18.8)	1 (2.8)	2 (8.0)	2 (11.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cutaneous symptoms (simultaneity)							
Skin previous N (%)	2 (2.5)	3 (8.3)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Same time N (%)	44 (55.0)	27 (75.0)	17 (68.0)	10 (58.8)	6 (60.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
Skin after N (%)	34 (42.5)	6 (16.7)	6 (24.0)	7 (41.2)	4 (40.0)	3 (75.0)	0 (0.0)
COVID-19 case							
Suspected case N (%)	14 (17.5)	15 (41.7)	7 (28.0)	6 (35.3)	7 (70.0)	4 (100)	1 (25.0)
Confirmed case N (%)	66 (82.5)	21 (58.3)	18 (72.0)	11 (64.7)	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (75.0)

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	Morbilliform eruptions	Other maculo-papular	Purpuric eruptions	Erythema multiforme-like	Pytiasis rosea-like	Erythema elevatum diutinum-like	Perifollicular eruption
Presence of cutaneous symptoms	58	23	11	11	5	3	1
N (%)	(72.5)	(63.9)	(44.0)	(64.7)	(50.0)	(75.0)	(25.0)
Pain	2	1	1	0	0	0	0
N (%)	(3.5)	(4.4)	(9.1)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Burning	2	3	0	3	0	1	0
N (%)	(3.5)	(13.0)	(0.0)	(27.3)	(0.0)	(33.3)	(0.0)
Itch	54	19	10	8	5	2	1
N (%)	(93.1)	(82.6)	(90.9)	(72.7)	(100)	(66.7)	(100)
Receiving treatment for COVID-19	65	29	21	13	7	1	2
N (%)	(81.3)	(80.6)	(84.0)	(76.5)	(70.0)	(25.0)	(50.0)
Chloroquine/hydroxychloroquine	45	11	13	8	1	0	1
N (%)	(56.3)	(30.6)	(52.0)	(47.1)	(10.0)	(0)	(25.0)
Lopinavir/ritonavir	32	7	7	8	1	0	0
N (%)	(40.0)	(19.4)	(28.0)	(47.1)	(10.0)	(0.0)	(0.0)
Azithromycin	21	9	4	6	0	0	0
N (%)	(26.3)	(25.0)	(16.0)	(35.3)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Systemic corticosteroids	16	2	1	2	1	0	0
N (%)	(20.0)	(5.6)	(4.0)	(11.8)	(10.0)	(0.0)	(0.0)
Tocilizumab	8	1	0	0	0	0	0
N (%)	(10.0)	(2.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Other treatment	NSAIDs, 8 B1-Interferon, 5 Amoxicillin, 1 Levofloxacin, 1 Vancomycin, 1 Piperacillin-Tazobactam, 1	NSAIDs, 1 Anakinra, 1 Ceftriaxone, 2 Piperacillin-tazobactam, 1	NSAIDs, 2 B1-Interferon, 1 Ceftriaxone, 2	Metoclopramide, 1 Amoxicillin, 1 Ivermectin, 1 Ceftriaxone, 1 Piperacillin-tazobactam, 1	NSAIDs, 2 (20)	NSAIDs, 1	-
Patient survival	77	36	24	17	10	4	4
N (%)	(96.3)	(100)	(96.0)	(100)	(100)	(100)	(100)

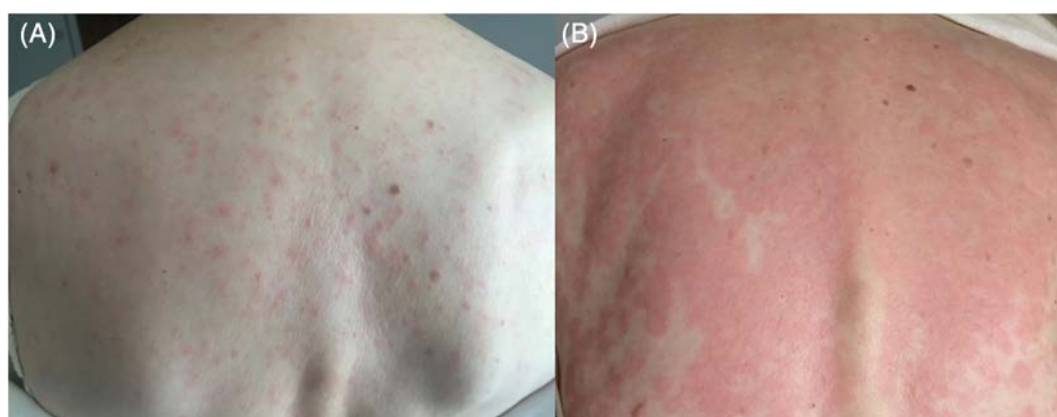


FIGURE 1 Morbilliform eruption (A) back and (B) back after 3 days. A 90-year-old woman with a morbilliform rash, affecting the trunk, coinciding with cough, dyspnoea, fever, diarrhea, and anosmia. The eruption appeared days after the start of the COVID-19 symptoms. She required treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and paracetamol

(66.7%). Of the patients, 63.9% were symptomatic and the main symptom was itching (82.6%). The mean duration of the rash was 11.8 (± 11.8) days.

The rash was described as generalized (70%), symmetrical (55%), in most cases starting in the trunk and/or the limbs (81%). This pattern was characterized by the presence of erythematous macules or papules, occasionally scaly (Figure 2), which did not follow a morphology or distribution that allowed their inclusion in other patterns.



FIGURE 2 Other maculopapular eruptions. A 44-year-old woman with an erythematous maculopapular rash affecting the trunk and upper limbs. The rash preceded the onset of other COVID-19 symptoms (myalgia, anosmia, low-grade fever, and odynophagia). PCR for SARS-CoV-2 was positive. She did not require hospital admission or receive treatment other than paracetamol

3.3 | Purpuric eruptions

They represented the third group in frequency ($N = 25$, 14.2%). The mean age was 54.6 years, with a slight predominance in males (60%).

These eruptions were characterized by erythematous purpuric macules and/or papules (Figure 3). The rash was either generalized (44%), localized (40%), symmetrical (56%), non-confluent (24%), and in some cases perifollicular (16%).

The eruption started either on the trunk (32%), upper limbs (32%), lower limbs (12%), and axillary and/or inguinal folds (20%). One case presented with pinpoint oral mucosa involvement (4%). The mean duration was 7.4 (± 4.5) days. The rash was symptomatic in 44% of the cases, and the main symptom was itching (100%).

3.4 | Erythema multiforme-like eruptions

Erythema multiforme-like eruptions were observed in 17 (9.7%) patients. The mean age of the patients was 61.5 years, with female predominance (88.2%).

These eruptions were characterized by erythematous-violaceous maculopapules, which progressively transformed into patches with a dark center, and targetoid lesions were sometimes observed (Figure 4). The rash was generalized (70.6%), symmetrical (47.1%), confluent (41.2%), and/or palmoplantar (11.8%). The eruption started on the trunk and upper limbs in 70.6% and 23.5% of cases, respectively. The mean duration was 9.7 (± 4.9) days. Most rashes were symptomatic (64.7%) and itching (72.7%) or burning sensation (27.3%) were the main symptoms.

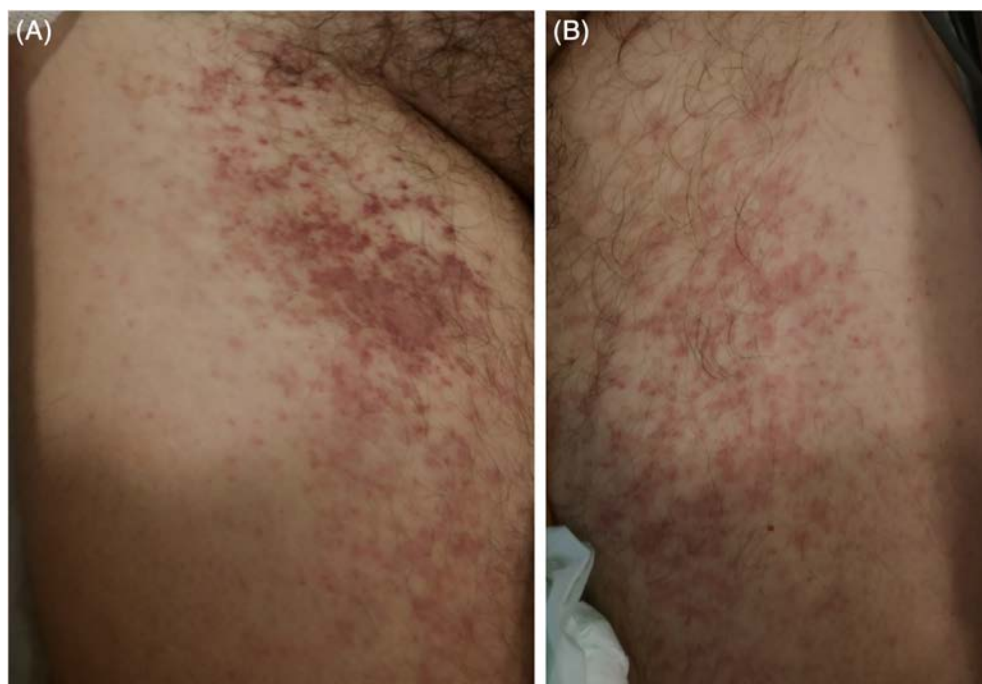


FIGURE 3 Purpuric eruption. (A) Right leg and (B) left leg. A 63-year-old man with a purpuric eruption affecting the inguinal folds. It started at the same time as other COVID-19 symptoms (cough, dyspnoea, fever, headache, diarrhea, and malaise). The diagnosis was confirmed by PCR, and the patient required admission to the ICU for pneumonia. He was treated with hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, systemic corticosteroids, and interferon

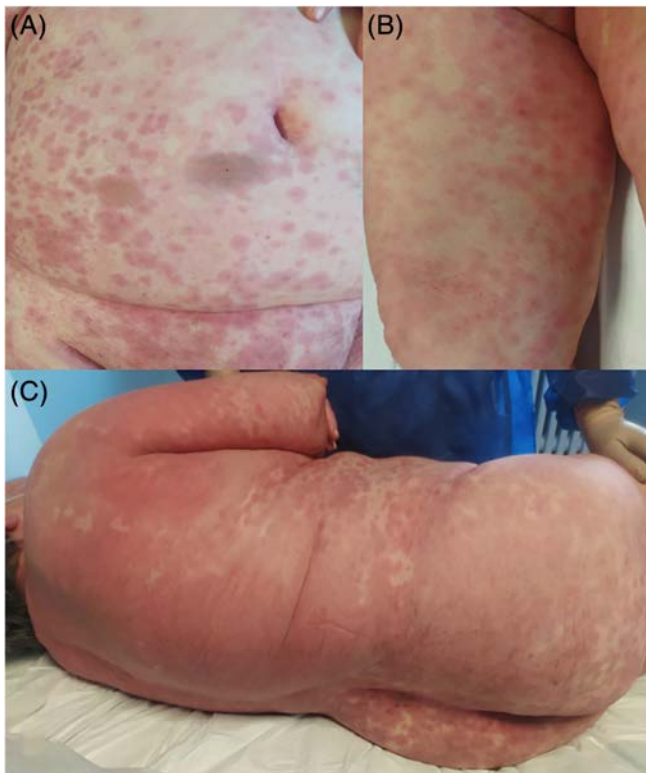


FIGURE 4 Erythema multiforme-like eruption. (A) Abdomen, (B) right leg, and (C) back. An 84-year-old woman with a generalized, targetoid maculopapular, and confluent rash. This coincided with cough, dyspnoea, fever, and nausea. The diagnosis was confirmed by PCR and the patient required hospital admission. The only treatment she had received before the onset of the eruption was metoclopramide

3.5 | Pityriasis rosea-like eruptions

This eruption appeared in 5.7% of cases ($N = 10$). The mean age was 36.0 (± 19.7) years, with a slight predominance in males (60%).

It was characterized by erythematous brownish and sometimes scaly annular patches all over the trunk. In up to 30% of cases, the generalized rash was preceded by a larger patch. The rash was described as generalized (60%) and non-confluent (70%). Primary lesions appeared on the trunk (90%). The mean duration was 12.1 (± 4.5) days. Half of the patients described the rash as symptomatic and the symptom was itching (100%).

3.6 | Erythema elevatum diutinum-like eruptions

Four cases (2.3%) of erythema elevatum diutinum-like pattern were observed, characterized by infiltrated pink erythematous papules on the limbs, mostly on the dorsum of the hands (75%), resembling erythema elevatum diutinum (Figure 5). The mean eruption duration was 6.0 (± 4.1) days. Most patients described the rash as symptomatic (75%), including itching (66.7%) or burning sensation (33.3%).



FIGURE 5 Erythema elevatum diutinum-like eruption. A 43-year-old woman with erythematous papules on the back of her left hand. Although the patient had no confirmed diagnosis of COVID-19 at the time of the study, it was later confirmed by PCR. The eruption coincided with fever, myalgia, diarrhea, cough, and headache. She did not require hospital admission. The only drugs she took before the onset of the eruption were paracetamol and ibuprofen

3.7 | Perifollicular eruptions

These eruptions were also infrequent ($N = 4$, 2.3%). These were characterized by small 2-3 mm erythematous, brownish perifollicular papules (Figure 6) that occasionally converged to form larger areas. Dermatologists mostly described the rash as localized (75%), symmetrical (75%), and confluent (75%).

Primary lesions appeared in the trunk (100%). The mean duration of the perifollicular eruption was 4.5 (± 1) days, and 75% were asymptomatic.

3.8 | Maculopapular patterns, pneumonia diagnosis, and hospital admission

Hospital admission due to pneumonia was very frequent in morbilliform (80%) and erythema multiforme-like (76.5%) patterns, requiring non-invasive mechanical ventilation or intensive care unit (ICU) admission in 18.8% and 11.8%, respectively. Approximately half of the other maculopapular cases required hospital admission due to pneumonia (44.4%), and few cases required ICU admission (2.8%).

Due to the low number of cases in the other groups, we could not make meaningful comparisons.

3.9 | Maculopapular patterns and prescribed concomitant drugs for COVID-19

Drug intake was frequent in purpuric, morbilliform, other maculopapular, and erythema multiforme-like eruptions (84%, 81.3%,



FIGURE 6 Perifollicular eruptions. A 25-year-old man with a perifollicular erythematous rash associated with anosmia and myalgia. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by PCR. He did not require hospital admission or treatment other than paracetamol

80.6%, and 76.5%, respectively). The most frequent drug was chloroquine/hydroxychloroquine (52%, 56.3%, 30.6%, and 47.1%, respectively), followed by lopinavir/ritonavir (28%, 40%, 19.4%, and 47.1%, respectively), and azithromycin (16%, 26.3%, 25%, and 35.3%, respectively). Only 10% of the morbilliform cases and 2.8% of the other maculopapular cases received tocilizumab. One purpuric case received systemic corticosteroids. Four other maculopapular cases received antibiotics other than azithromycin (one piperacillin/tazobactam, one amoxicillin, and two ceftriaxone).

Only four pityriasis rosea-like cases and one perifollicular case received treatment for COVID-19 other than acetaminophen at the time of eruption onset (chloroquine/hydroxychloroquine, NSAIDs, or lopinavir/ritonavir). No erythema elevatum diutinum-like cases received treatment for COVID-19 other than acetaminophen at eruption onset.

3.10 | Maculopapular patterns and laboratory abnormalities

Laboratory abnormalities associated with COVID-19 were frequent in morbilliform, purpuric, erythema multiforme-like, and perifollicular eruptions. The most frequent abnormalities were high C-reactive

protein (68.8%, 64%, 76.5%, and 75%, respectively), high D-dimer (63.8%, 60%, 64.7%, and 50%, respectively), lymphopenia (56.3%, 32%, 52.9%, and 25%, respectively), high ferritin (46.3%, 32%, 35.3%, and 50%, respectively), high LDH (56.3%, 60%, 70.6%, and 50%, respectively), and high IL-6 (7.5%, 4%, 11.8%, and 0%, respectively).

In contrast, these alterations were less frequent among pityriasis rosea-like and other maculopapular eruptions. No laboratory abnormalities were detected in erythema elevatum diutinum-like eruption.

4 | DISCUSSION

We described seven maculopapular sub-patterns associated with COVID-19. The description of their clinical characteristics makes them easily recognizable. Given these findings, COVID-19 could be included as a differential diagnosis in patients presenting with these cutaneous manifestations. Previous publications have described some of these patterns but are based on very few cases, and no temporal relationship with other COVID-19 symptoms were analyzed. There were no differences between the sub-patterns as concerns the onset of the eruption or association with severity.

COVID-19 associated morbilliform viral eruptions have been reported.⁸⁻¹² As in our series, they usually presented with other concomitant COVID-19 symptoms at the time of eruption onset, mainly fever, myalgia, asthenia, and cough. Many cases were diagnosed with pneumonia and/or required hospital admission, and the morbilliform eruption improved as well as the other COVID-19 symptoms.

The possible causes of morbilliform rash include an immune response to the virus or an adverse drug reaction. In favor of the immune response hypothesis, the rash usually coincides with episodes of fever or other symptoms of COVID-19. When a biopsy is performed, mild spongiosis, basal cell vacuolation, and mild perivascular lymphocytic infiltrates are observed, as in other virus-induced lesions.⁸

Morbilliform rashes can also be associated with adverse drug reactions. Hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, lopinavir/ritonavir, and tocilizumab have been reported to cause morbilliform eruptions.¹³ Although many patients in our series received these drugs, many of the morbilliform eruptions started at the time as other COVID-19 symptoms, making it unlikely that all of them were of pharmacological origin.

Other maculopapular eruptions have been associated with COVID-19 symptoms in our series and in previously described cases.^{14,15} When biopsied,¹⁵ a histopathological study revealed superficial perivascular dermatitis with mild spongiosis and small thrombus in the mid dermis. Other publications^{16,17} showed perivascular lymphocytic infiltrates, with vacuolar degeneration of the interface without thrombosis. In our study, some eruptions were generalized and non-confluent, while others were localized (palmar or plantar erythema). When evaluating a maculopapular rash of unknown origin, and in the appropriate epidemiological context, COVID-19 should be considered in the differential diagnosis, especially if the histopathological findings are compatible.

The first case of skin manifestation of COVID-19 was described in Thailand as a purpuric rash, that was mistaken for dengue fever.¹⁸ Other cases of purpuric or petechial rashes associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) have been described.^{5,19-21} As in our patients, the eruption usually affects the upper limbs or the trunk; it is asymptomatic and coincides with other COVID-19 symptoms. Flexural involvement has been described as similar to symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE).²¹ However, in cases of purpuric rashes associated with SARS-CoV-2, drug intake has not been consistent. Therefore, as with parvovirus B19,²² the affinity of SARS-CoV-2 for the endothelium may explain these purpuric eruptions.²³

One of the published cases of purpura associated with COVID-19²⁰ was diagnosed with autoimmune thrombocytopenic purpura. It might be important to perform a complete blood count and coagulation tests in patients with purpuric manifestations.

Other cases of erythema multiforme-like lesions associated with SARS-CoV-2 have also been described in children²⁴ and adults,⁶ with an acral,^{25,26} or generalized⁶ distribution. When biopsy was performed,^{6,25} moderate exocytosis, vacuolar changes, and spongiosis, without necrotic keratinocytes were observed. Superficial and deep perivascular inflammation and vascular ectasia were frequent. Several factors have been suggested to be associated with the development of erythema multiforme, such as infections, drugs, autoimmune diseases, malignancy, immunization, radiation, and menstruation.²⁷ Herpes simplex virus and *Mycoplasma pneumoniae* are the main agents, but other viruses have been reported, such as adenovirus, cytomegalovirus, Coxsackie, and Parvovirus B19.⁶ Erythema multiforme-like cases associated with chloroquine have also been described.²⁸ In this study, 47% of patients received hydroxychloroquine, which may be a contributing factor. However, histopathological findings^{6,25} suggest that viral infections may play an important pathophysiological role.

We described 10 cases of pityriasis rosea-like lesions associated with COVID-19, affecting the trunk. Patients were younger than in the other sub-patterns, frequently asymptomatic. In our study, the patient rarely required hospital admission. Two cases had been previously described.^{29,30} One of them in our opinion does not really fit the pityriasis rosea diagnosis.³⁰ The other one²⁹ is quite like the ones described in our study.

Finally, we described some perifollicular and erythema elevatum diutinum-like eruptions, coinciding with other COVID-19 symptoms. Some of these, were just suspected COVID-19 cases, so the relationship with SARS-CoV-2 infection can not be properly stated. However, other cases have been published,^{15,31-34} and we have seen other COVID-19 cases with cutaneous manifestations resembling erythema elevatum diutinum, with histopathological study confirming lymphocytic vasculitis in the biopsy (unpublished data). As a consequence, cutaneous vasculitis should also be considered as a manifestation of SARS-COV-2 infection during the pandemic.

The main drawback of our study is the impossibility to define the cause-effect relationship of each pattern. All patterns are similar to

other dermatological diseases, some of which are caused by medications or infectious agents. In addition, our follow-up was short; therefore, the data are limited in reference to long-term survival or chronology.

5 | CONCLUSIONS

We provide a description of the cutaneous maculopapular manifestations associated with COVID-19. The cutaneous manifestations of COVID-19 vary and can mimic other dermatological diseases.

Although maculopapular eruptions are not specific to COVID-19, these rashes are related to the disease. COVID-19 should be included in the differential diagnosis when the epidemiological context supports it.

The suspicion of COVID-19 as a possible diagnosis led us to rule out the presence of pneumonia and laboratory abnormalities, since we verified that many patients in our series and in previous publications³⁴ with these eruptions showed alterations in the complementary tests.

In patients with confirmed diagnosis of COVID-19 with prescribed treatment, it is important to assess whether the latter may be the cause of the rash.

Skin biopsies for histopathological studies could improve our knowledge and resolve existing doubts. Further research describing clinicopathologic correlation is mandatory.

ACKNOWLEDGMENTS

M.A. Descalzo-Gallego provided support with data management and analysis. We thank the generous contribution of the following Spanish dermatologists: A. Juárez, A. Perea Polak, A. Docampo, A. Viñolas, A. Pulido, A. Suárez, C. Nadal, D. Jiménez, N. Eiris, E. Ledo, E. San Juan, E. Agut, E. De la Cruz, X. García Navarro, G. Ruiz Carrillo, H. Perandones, J. Melgosa, J. Tercedor, J.L. López Estebanaranz, J.A. Llamas Carmona, J.L. Galán, J. Boix, L. Marques, L. Galvany, M.A. Arregui, M. Troya, M. Elousa, M. Garcia, M. Martin Dorado, P. Pasquali, T. Tomás, J.M. Carrascosa, A. Jaka, E. del Alcázar, M. Alegre, M. Ferrer, M. Sidro and V. García-Patos. This study is part of the PhD degree of Alba Català, in the Department of Medicine, Dermatology area, Universidad Autònoma de Barcelona. The analysis and technical support for this study was done by the Spanish Academy of Dermatology (Research Unit).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data supporting the findings of this study are available upon request from the corresponding author. The data supporting the findings of this study are available in the records of the Research Unit - Piel Sana (Academia Española de Dermatología y Venereología). The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Alba Català  <https://orcid.org/0000-0001-9916-6411>

Pedro Rodríguez-Jiménez  <https://orcid.org/0000-0002-7061-3027>

Daniel Fernández-Nieto  <https://orcid.org/0000-0003-4461-1770>

Ricardo Ruiz-Villaverde  <https://orcid.org/0000-0002-0381-6174>

Mar Llamas-Velasco  <https://orcid.org/0000-0002-1187-1341>

Gerald Selda-Enriquez  <https://orcid.org/0000-0002-7771-2765>

Jorge Romani  <https://orcid.org/0000-0002-5161-5078>

Joaquim Solà-Ortigosa  <https://orcid.org/0000-0002-7911-8428>

REFERENCES

- Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol*. 2020. <https://doi.org/10.1111/bjd.19264>. [epub ahead of print].
- Elmas ÖF, Demirbaş A, Özyurt K, Atasoy M, Türsen Ü. Cutaneous manifestations of COVID-19: a review of the published literature. *Dermatol Ther*. 2020;e13696. <https://doi.org/10.1111/dth.13696>. [epub ahead of print].
- Gaspari V, Neri I, Misciali C, Patrizi A. COVID-19: how it can look on the skin. Clinical and pathological features in twenty COVID-19 patients observed in Bologna, northeastern Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16693>. [epub ahead of print].
- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):71-77. <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>.
- Díaz-Guimaraens B, Domínguez-Santas M, Suárez-Valle A, et al. Petechial skin rash associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1741>. [epub ahead of print].
- Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I, et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol*. 2020. <https://doi.org/10.1111/ced.14281>. [epub ahead of print].
- Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, de Argila D, et al. Reply to "acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection": Urticaria-like lesions in COVID-19 patients are not really urticaria. A case with clinicopathologic correlation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16618>.
- Ahouach B, Harant S, Ullmer A, et al. Cutaneous lesions in a patient with COVID-19: are they related?. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):e31. <https://doi.org/10.1111/bjd.19168>.
- Avellana Moreno R, Estela Villa LM, Avellana Moreno V, Estela Villa C, Moreno Aparicio MA, Avellana Fontanella JA. Cutaneous manifestation of COVID-19 in images: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):e307-e309. <https://doi.org/10.1111/jdv.16531>.
- Falkenhain López D, Sánchez-Velázquez A, Ortiz de Frutos J. Maculopapular rash as initial manifestation of SRAS-coronavirus-2 infection. Rash maculopapuloso como manifestación inicial de infección por SARS-coronavirus-2. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(2):92. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.003>.
- Najarian DJ. Morbilliform exanthem associated with COVID-19. *JAAD Case Rep*. 2020;6(6):493-494. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.04.015>.
- Hunt M, Koziatke C. A case of COVID-19 pneumonia in a young male with full body rash as a presenting symptom. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020;4:219-221. <https://doi.org/10.5811/cpcem.2020.3.47349>.
- Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous manifestations in COVID-19: lessons learned from current evidence. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):e57-e60. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.094>.
- Macedo-Pérez M, Barragán-Estudillo ZF, Castillo-Montufar E, et al. Dermatological findings in COVID-19 patients: Mexican experience. *Int J Dermatol*. 2020;59(7):872-873. <https://doi.org/10.1111/ijd.14958>.
- Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, et al. Cutaneous clinico-pathological findings in three COVID-19-positive patients observed in the metropolitan area of Milan, Italy. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(8):124. <https://doi.org/10.2340/00015555-3490>.
- Herrero-Moyano M, Capusan TM, Andreu-Barasoain M, et al. A clinicopathological study of 8 patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16631>. [epub ahead of print].
- Reymundo A, Fernández-Bernáldez A, Reolid A, et al. Clinical and histological characterization of late appearance maculopapular eruptions in association with the coronavirus disease 2019. A case series of seven patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16707>. [epub ahead of print].
- Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):e177. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.036>.
- Rivera-Oyola R, Koschitzky M, Printy R, et al. Dermatologic findings in two patients with COVID-19. *JAAD Case Rep*. 2020;6(6):537-539. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.04.027>.
- Zulfikar A, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, et al. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(18):e43. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010472>.
- Mahé A, Birkel E, Krieger S, Merklen C, Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019?. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e246-e247. <https://doi.org/10.1111/jdv.16471>.
- Harel L, Straussberg I, Zeharia A, Praiss D, Amir J. Papular purpuric rash due to parvovirus B19 with distribution on the distal extremities and the face. *Clin Infect Dis*. 2002;35(12):1558-1561. <https://doi.org/10.1086/344773>.
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
- Torrelo A, Andina D, Santonja C, et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol*. 2020;37:442-446. <https://doi.org/10.1111/pde.14246>.
- Romani J, Baselga E, Mitjà O, et al. Chilblain and acral purpuric lesions in Spain during covid confinement: retrospective analysis of 12 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(5):426-429. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.04.002>.
- Fernández-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suárez-Valle A, et al. Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):e61-e63. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.093>.
- Petrosino MI, Attanasi M, Marcovecchio ML, et al. Erythema multiforme syndrome associated with acute acquired cytomegalovirus infection. *Arch Med Sci*. 2016;12(3):684-686. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59943>.
- Grandolfo M, Romita P, Bonamonte D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome to hydroxychloroquine, an old drug in the spotlight in the COVID-19 era. *Dermatol Ther*. 2020;e13499. <https://doi.org/10.1111/dth.13499>. [epub ahead of print].
- Ehsani AH, Nasimi M, Bigdelo Z. Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16579>. [epub ahead of print].
- Sanchez A, Sohler P, Benghanem S, et al. Digitate papulosquamous eruption associated with severe acute respiratory syndrome

- coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1704>. [epub ahead of print].
31. Mayor-Ibarguren A, Feito-Rodriguez M, Quintana Castanedo L, Ruiz-Bravo E, Montero Vega D, Herranz-Pinto P. Cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16670>. [epub ahead of print].
32. Castelnovo L, Capelli F, Tamburello A, Faggioli PM, Mazzone A. Symmetric cutaneous vasculitis in COVID-19 pneumonia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):e362-e363. <https://doi.org/10.1111/jdv.16589>.
33. Taşkın B, Vural S, Altuğ E, et al. COVID-19 presenting with atypical Sweet's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16662>. [epub ahead of print].
34. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020;95:304-307. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061>.

How to cite this article: Català A, Galván-Casas C, Carretero-Hernández G, et al. Maculopapular eruptions associated to COVID-19: A subanalysis of the COVID-Piel study. *Dermatologic Therapy.* 2020;33:e14170. <https://doi.org/10.1111/dth.14170>

SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology – What do we know so far?

Natalijia Novak¹  | Wenming Peng¹ | Mirjam C. Naegeli^{2,3} | Christina Galvan⁴ | Isabel Kolm-Djamei^{2,3} | Charlotte Brüggemann^{2,3,5} | Beatriz Cabanillas¹ | Peter Schmid-Grendelmeier^{2,3}  | Alba Catala⁶

¹Department of Dermatology and Allergy, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany

²Department of Dermatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

³Faculty of Medicine, University Zurich, Zurich, Switzerland

⁴Department of Dermatology and Venereology, Móstoles Hospital, Madrid, Spain

⁵Hochgebirgsklinik Davos, Davos, Switzerland

⁶Department of Dermatology and Venereology, Plató Hospital, Barcelona, Spain

Correspondence

Novak Natalijia, Department of Dermatology and Allergy, University Hospital, Bonn, Venusberg Campus 1, 53127 Bonn, Germany.
Email: natalija.novak@ukbonn.de

Funding information

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Grant/Award Number: EXC2151 and 390873048

Abstract

The pandemic condition coronavirus disease (COVID-19), caused by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), can take asymptomatic, mild, moderate, and severe courses. COVID-19 affects primarily the respiratory airways leading to dry cough, fever, myalgia, headache, fatigue, and diarrhea and can end up in interstitial pneumonia and severe respiratory failure. Reports about the manifestation of various skin lesions and lesions of the vascular system in some subgroups of SARS-CoV-2-positive patients as such features outside the respiratory sphere, are rapidly emerging. Vesicular, urticarial, and maculopapular eruptions and livedo, necrosis, and other vasculitis forms have been reported most frequently in association with SARS-CoV-2 infection. In order to update information gained, we provide a systematic overview of the skin lesions described in COVID-19 patients, discuss potential causative factors, and describe differential diagnostic evaluations. Moreover, we summarize current knowledge about immunologic, clinical, and histologic features of virus- and drug-induced lesions of the skin and changes to the vascular system in order to transfer this knowledge to potential mechanisms induced by SARS-CoV-2.

KEYWORDS

allergy, drug hypersensitivity, skin, virus

1 | INTRODUCTION

1.1 | The story behind the virus with the crown

Coronaviruses belong to a large group of related viruses, named coronavirus family, which can infect humans and animals and lead to diseases of the airways, the gut, liver, and the nervous system. Some members of coronavirus family may infect the upper airways with

rather mild courses, and others—as severe acute respiratory syndrome coronavirus SARS-CoV-2—may affect the lower respiratory airways with pneumonia and fatal courses (Table 1).^{1–3}

Belonging to the β -coronavirus genus, SARS-CoV-2 is the pathogen that causes the new infectious respiratory disease, termed as coronavirus disease 19 (COVID-19), which was reported to have emerged in December 2019, in Wuhan (Hubei province, China), first (or supposedly even earlier) and turned rapidly to be a global

Novak Natalijia, Peng Wenming, Mirjam C. Naegeli, Christina Galvan contributed equally to this work.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2020 The Authors. *Allergy* published by European Academy of Allergy and Clinical Immunology and John Wiley & Sons Ltd

pandemic.² SARS-CoV-2 displays 79% nucleotide identity with SARS-CoV and 51.8% nucleotide identity with MERS-CoV, but most importantly shares 96% identity across the entire genome with a bat coronavirus, which is supposed to be the natural origin of SARS-CoV-2.^{1,4,5}

As other coronaviruses, SARS-CoV-2 is an enveloped, positive-sense, single-stranded RNA virus with spikes that protrude from the virus surface resembling a crown or "corona" (Figure 1). Most importantly, the spike (S) protein of coronaviruses is essential

for viral infection of host cells. During the virus entry procedure, the S protein engages its cellular receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which facilitates viral attachment to the cell surface of target cells. As a next step, the engaged S protein is further primed by the cellular serine protease (transmembrane protease serine 2) TMPRSS2, which mediates membrane fusion and viral entry into the cells (Figure 1).⁶⁻¹⁰ ACE2 is expressed on the apical surface of the epithelial cells that line conducting airways, as well as alveolar epithelial cells. ACE2 is cleaved from the surface of epithelia by shedding. Soluble ACE2 is catalytically active, interferes with epithelial cell signaling, and has protective defense function. Importantly, as the efficiency of ACE2-S interaction largely determines SARS-CoV transmissibility,¹¹⁻¹³ the expression of ACE2 receptors represents a major risk factor for the vulnerability to SARS-CoV-2 infection. In humans, the ACE2 receptors are expressed by CD8⁺ T cells,¹⁴ resting and activated natural killer (NK) cells,¹⁴ alveolar epithelial cells of type II,¹⁵ vascular endothelial cells, macrophages, monocytes, and adipocytes.¹⁶ The nose and the nasal epithelium play an important role for infection and viral spreading.^{17,18} High ACE2 expression has also been demonstrated on epithelial cells of the oral mucosa, in particular the tongue, so that this receptor might provide an entry route

TABLE 1 Human coronaviruses

Upper respiratory airways	Lower respiratory airways
HCoV-229E	SARS-CoV
HCoV-NL63	SARS-CoV-2
HCoV-OC43	MERS-CoV
HCoV-HKU1	

Abbreviations: SARS, severe respiratory syndrome coronavirus; MERS, Middle East respiratory syndrome coronavirus.

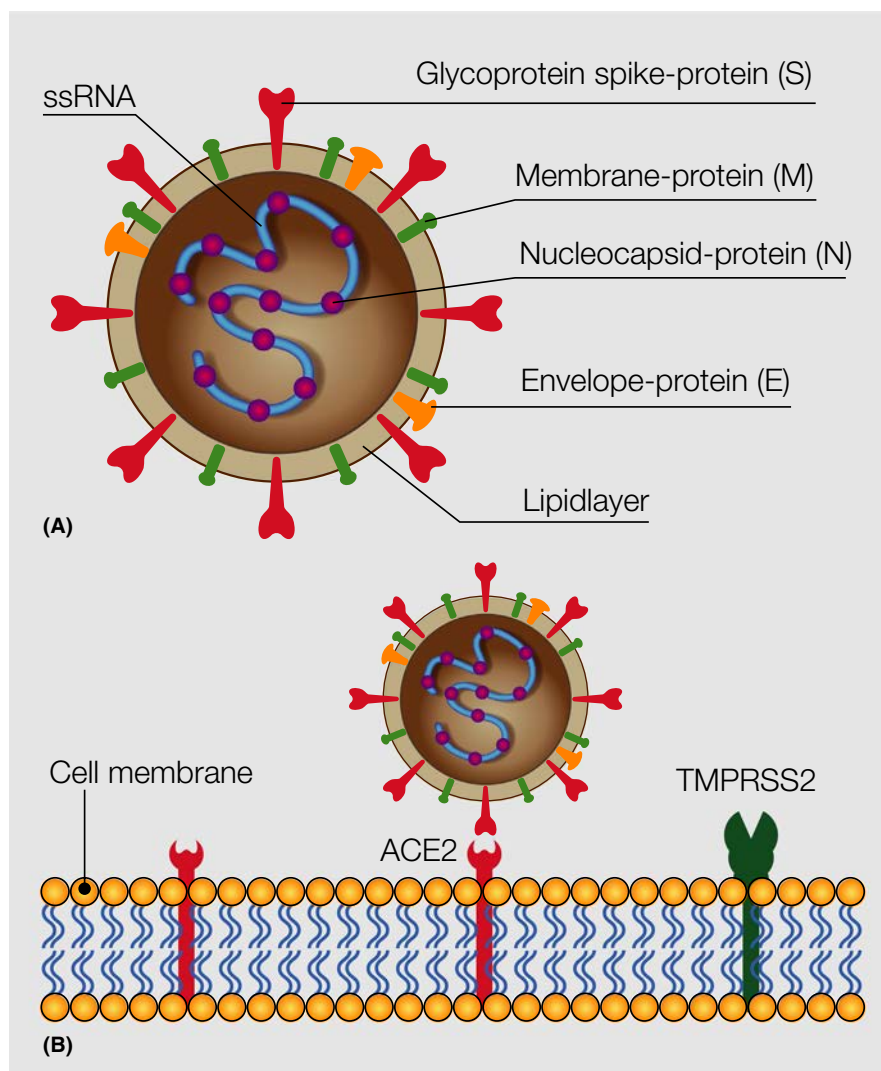


FIGURE 1 Structure of SARS-CoV-2 virus with its typical capsid and the spikes, "corona." ssRNA, single-stranded RNA; ACE2, angiotensin receptor 2; TMPRSS2, transmembrane protease serine subtype 2

for the virus and designates the oral cavity as a potential organ at high risk for viral spreading from one individual to the other.¹⁹ Tissue distribution of the ACE2 gene includes the small intestine, testis, kidneys, heart, thyroid, and adipose tissue with relatively high expression.¹⁶ It has been recently demonstrated that the inflammatory cytokines interferon (IFN)- α 2 and IFN- γ increase the expression of ACE2 and is supposed that tissue inflammation may modulate the receptor expression and thereby change the risk of immune cells to be infected by SARS-CoV-2.¹⁸ So far, a positive correlation of ACE2 gene expression to CD8⁺ cells in the skin has been shown (16).

Binding of SARS-CoV-2 to ACE2 downregulates its expression and impacts thereby on its main function, the regulation of the renin-angiotensin system. This downregulation leads to a dysregulation of the balance of soluble factors, electrolytes, and blood pressure combined with an increase of vascular permeability and lung inflammation.¹ Usually, virus-specific T cells recruited to the site of inflammation eliminate the virus with neutralizing antibodies generated from B cells and macrophages and prevent thereby virus spreading in an immunocompetent individual.^{1,20} However, inflammation-induced cell death of infected cells and damage-released molecular patterns might induce pro-inflammatory cytokines and chemokines and recruitment of inflammatory cells to the lung (Figure 2).²¹ In patients with severe COVID-19, HLA class II expression is downregulated and type I interferon-driven signatures are reduced in peripheral blood cells; that is,

monocytes and changes in the function of natural killer cells occur, a mechanism which mirrors evasion of SARS-CoV-2 from innate immune sensing and defense.²² In parallel, inflammatory programs in macrophages resident in the lung are induced. Thus, the lung tissue damage caused by SARS-CoV-2 infection and replication, may thereby destroy stepwise the lung structure with the development of pulmonary fibrosis by transformation of adipocytes into myofibroblasts.²³ The knowledge accumulated from SARS and MERS, together with current clinical observations from COVID-19 patients, suggest that type I IFN-mediated antiviral responses and activation of both CD4⁺ Th1 and CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes (CTLs) result in viral clearance in SARS-CoV-2-infected subjects with mild symptoms. However, insufficient initiation of antiviral immune responses, increased production of inflammatory cytokines, and lung infiltration of monocytes and neutrophils contribute to a cytokine storm in severe patients.^{24,25} Moreover, the cytokine storm elicited from the overproduction of pro-inflammatory mediators such as interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12, and tumor necrosis factor (TNF)- α , not only leads to increased vascular permeability and inflammation in the lung^{24,25} but may reach other organs through the vascular system. In the worst case, this might induce injury of multiple other organs including the cardiac, renal, or hepatic system (Figure 2).¹ This cascade of events might lead despite intensive care and a lot of other measures initiated, to fatal courses and death, in particular in elderly patients and individuals with preexisting diseases.

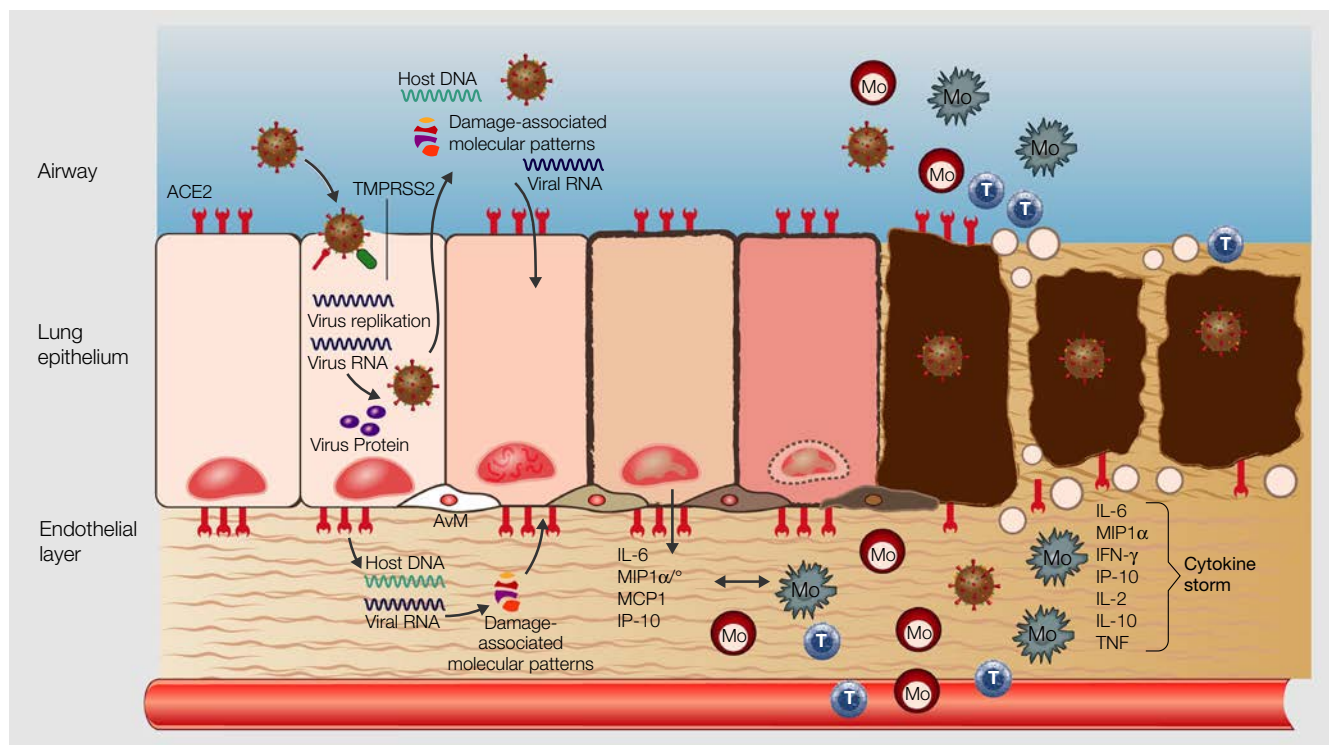


FIGURE 2 Cascade of events in lung epithelium during SARS-CoV-2 infection. SARS-CoV-2 infects lung epithelial cells via ACE2 and TMPRSS2 receptor, the host cells undergo apoptosis in consequence of virus replication and release, and the undergoing cell releases damage-associated molecular patterns, which induce the production of pro-inflammatory mediators by epithelial and endothelial cells in the neighborhood. Inflammatory cells such as monocytes, macrophages, and T cells are recruited from the blood to the lung epithelium, increase the production of inflammatory mediators and further infiltration of the lung by inflammatory cells, leading to damage of the lung structure and a “cytokine storm,” which reaches the vasculature and other organs. ssRNA, single-stranded RNA; ACE2, angiotensin receptor 2; TMPRSS2, transmembrane protease serine subtype 2; Mo, monocyte; T, T lymphocyte; M, macrophage

2 | SARS-CoV-2 infection and COVID-19

2.1 | Transmission and symptoms

Transmission of SARS-CoV-2 is mediated mainly via respiratory droplets from an infected person.^{26,27} Of note, SARS-CoV-2-positive patients emit respiratory droplets in high numbers during speaking, which remain in the air up to 8-14 minutes.²⁸ The average incubation time until the onset of COVID-19 is 4-11 days.²⁹ The immune responses resulting from SARS-CoV-2 infection vary broadly and range from asymptomatic courses, over mild, moderate to severe courses with a need for hospitalization and intensive care. Typical symptoms of COVID-19 include dry cough, fever, myalgia, headache, anosmia, and ageusia.³⁰ Depending on the severity of the disease, even other organ systems such as the gastrointestinal tract, the liver, the renal system, and the cardiac system might be involved and become symptomatic as well (Figure 3).

2.2 | Factors associated with poor prognosis

2.2.1 | Comorbidities, gender, and senescence of the immune system

Comorbidity rate increases the rate of mortality of COVID-19 with cardiovascular diseases, hypertension, poorly controlled

diabetes mellitus, and obesity being major risk factors.³¹⁻³³ Since adipocytes express ACE2 and might serve as a reservoir for SARS-CoV-2, this fact might explain in part the higher risk of obese patients and obesity being a predictor for mortality among COVID-19 patients.^{23,34}

Altered immune function and impaired defense against infectious pathogens and modulations of the innate as well as the adaptive immune system underlie the higher risk for severe courses of patients with diabetes mellitus.³² On the other hand side, COVID-19 impacts also on preexisting diabetes mellitus with alterations of the glucose metabolisms, which lead to severe metabolic complications.³⁵ Endothelial dysfunction, which goes along with aging, decline of sex hormones, increased number of endothelial microparticles, an inflammatory immune state and reactive oxygen species, might among other factors represent a risk factor for patients with cardiovascular diseases.³⁶ SARS-CoV-2 might also enter cardiomyocytes, which express ACE2 and induce myocardial damage.³⁷

Senescence of the immune system with lower antigen response of T and B cells from elder individuals as well as weaker effector functions and limited number of CD8⁺ memory cells capable to react do different pathogens might among other factors play a role for attenuated virus clearance and lower number of anti-inflammatory cytokines and mediators, innate immune regulatory proteins, or regulatory cell mechanisms in higher age groups.^{38,39}

2.2.2 | ACE2 distribution and expression

One reason besides a higher number of comorbidities and drugs take in the group of elder patients might be that ACE2 expression increases with age.⁴⁰

In a study on patients with asthma, male gender, African Americans race, and history of diabetes mellitus were associated with higher expression of ACE2 and TMPRSS2 in sputum cells of patients with asthma.⁴¹

Higher expression of ACE2 and CD147-related genes in bronchial biopsies, bronchoalveolar lavage, or peripheral blood cells was observed in patients with asthma, COPD, hypertension and obesity, as well as in smokers and males.⁴²

2.2.3 | Gender and sex hormones

Circulating plasma levels of ACE2 have been demonstrated to be higher in men with heart failure than in women and might indicate higher tissue expression of the SARS-CoV-2 entry receptor in man as a risk factor for more fatal courses of COVID-19.⁴³ The expression of ACE2 in the myocard is regulated by androgen in mouse models.^{44,45} Male mice with hypertension had higher ACE2 expression, which was reduced after orchiectomy. These data indicate that testosterone might negatively impact on the risk for COVID-19.^{44,45}

Whether gender differences in terms of nature and frequency of the skin lesions exist, needs to be elucidated in further studies.

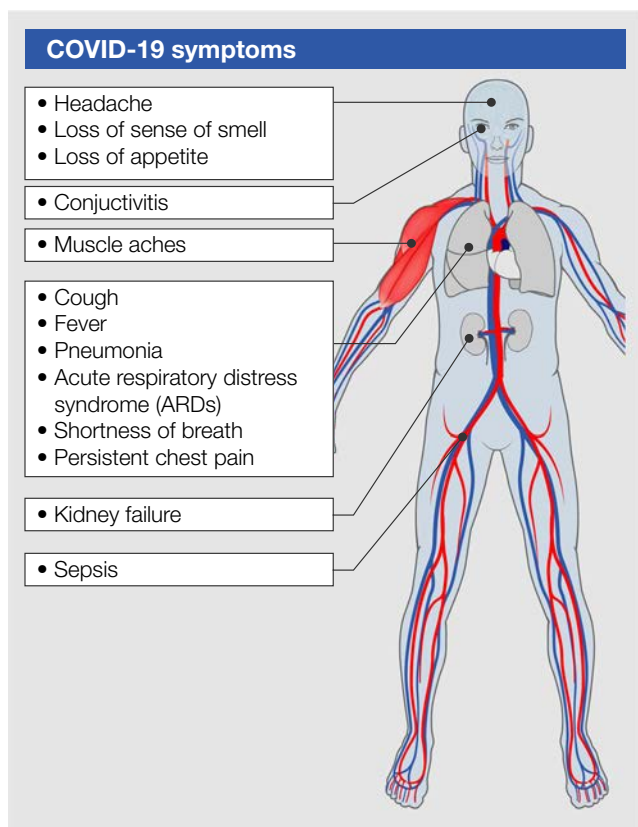


FIGURE 3 Symptoms of COVID-19

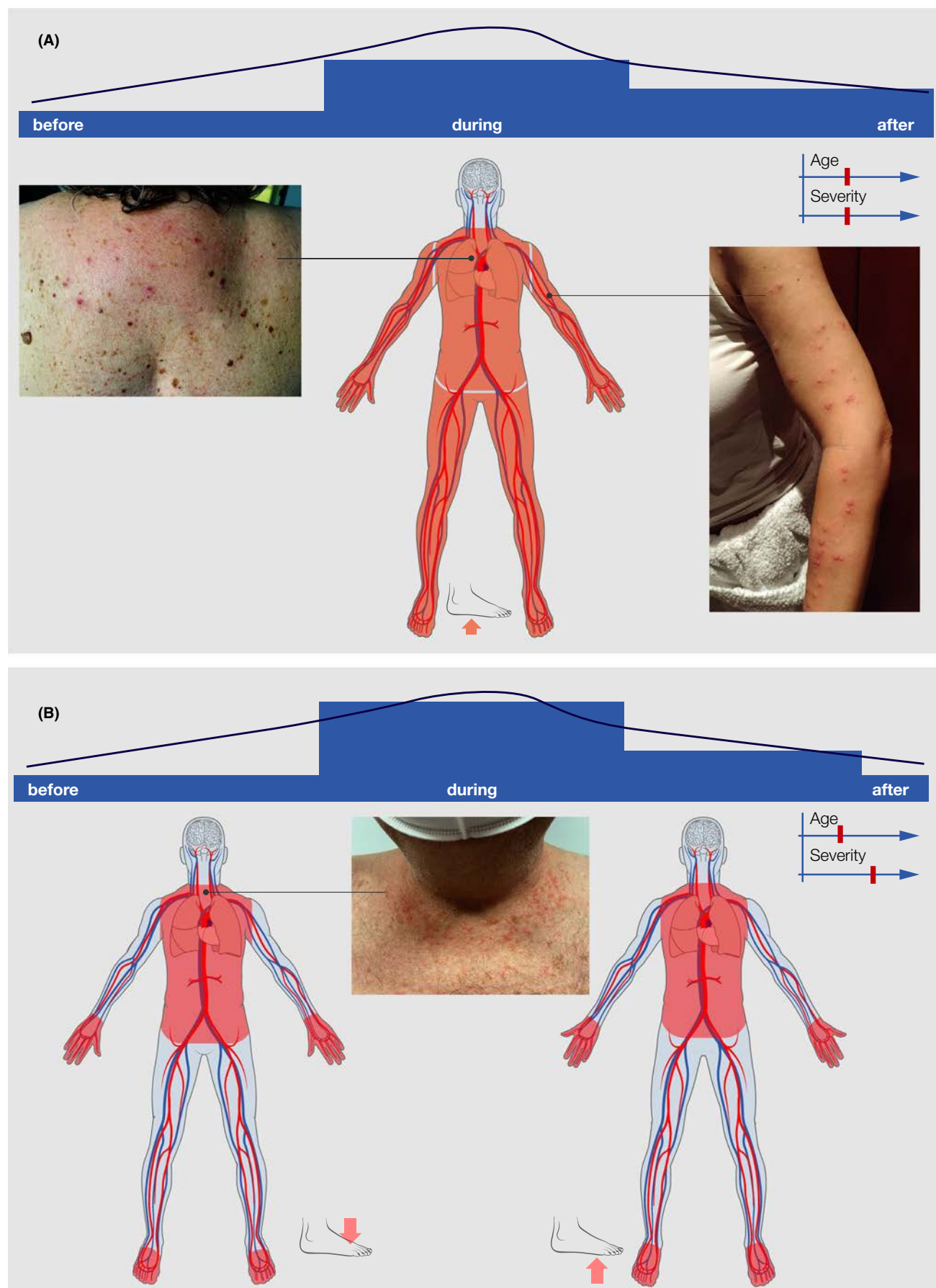


FIGURE 4 (Continued)

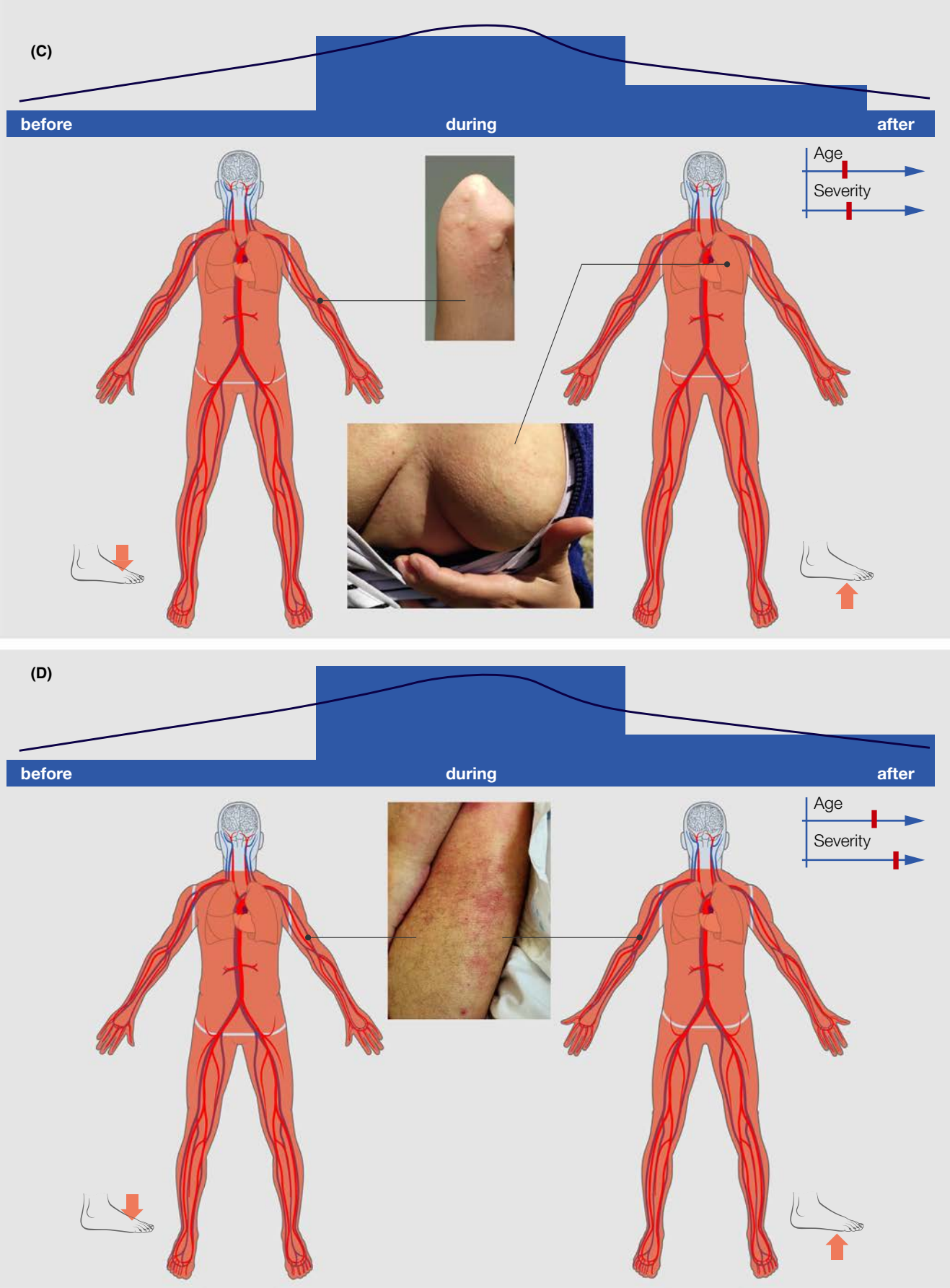


FIGURE 4 (Continued)

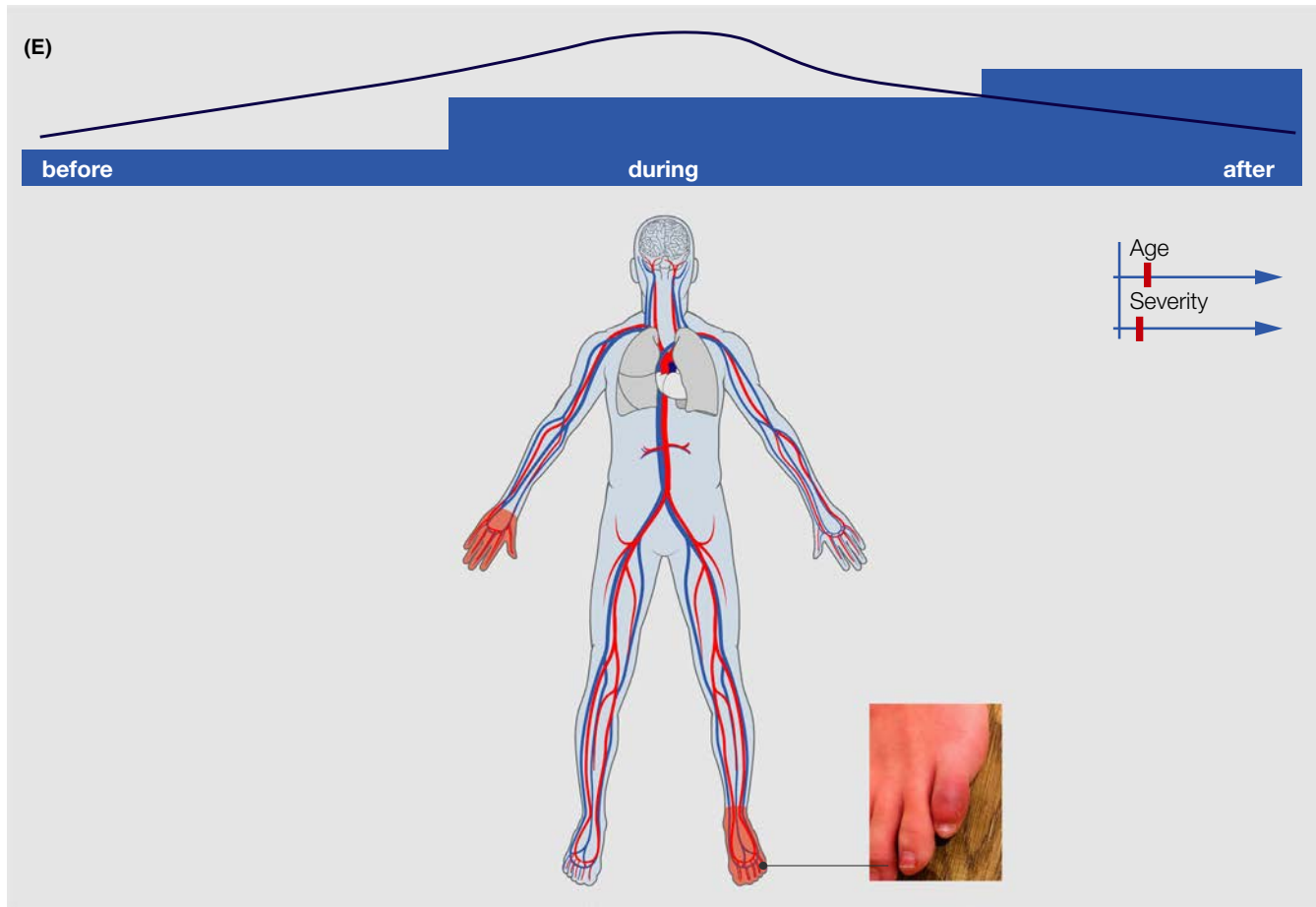


FIGURE 4 A: Typical skin lesions (vesicular eruptions occurring early during COVID-19 (A), with symptoms of COVID-19, that is, maculopapular exanthema (B), urticarial rash (C), vasculitis (D), and later during COVID-19 disease Chilblain eruptions (E). The bar on top indicates the onset of skin symptoms in relation to COVID-19 symptoms, as well as average age and severity of COVID-19 patients, and typical predilection sites of the lesions are also depicted

However, several gender differences in relation to virus responses and responses to viral vaccines have been described in the past. These include higher susceptibility of men to infectious diseases or stronger antibody titers inducible by several different types of vaccines in women as opposed to men.^{46,47} Moreover, plasmacytoid dendritic cell-mediated type I IFN responses have been demonstrated to be stronger in women than in men, another factor of putative importance for viral clearance even in the context of SARS-CoV-2 infections.^{46,47} Higher susceptibility, need for hospitalization, longer duration of the disease, and higher rate of mortality in men versus women have been also described for other virus infections such as with influenza virus.⁴⁸ Together, these observations point to SARS-CoV-2 specific as well as general differences in viral immunity in man versus women.

2.2.4 | Ethnic and genetic risk factors

Patients with blood group A type are more susceptible to severe courses of COVID-19 and association with genetic variations in a

gene cluster on chromosome 3p21.31 detected in a genome-wide association study of severe COVID-19 cases with respiratory failure imply a genetic risk of this group. In the same study, a protective effect in blood group O type was observed.⁴⁹

Another reason might be the presence of allelic variants interfering with the binding of the S protein of SARS-CoV-2 to ACE2 and putative protection of the carriers from SARS-CoV-2 infection.⁵⁰ In contrast, higher allele frequencies of variants in the ACE2 coding gene region, which go along with higher ACE2 expression in the tissue, have been observed in populations from East Asia⁵¹ and might indicate a specific risk, related to ethnic groups.

2.3 | Skin lesions observed in relation to SARS-CoV-2

Besides the typical symptoms described above, more and more reports about skin lesion and lesions of the vascular system observed in patients tested positive for SARS-CoV-2 and patients suspected to be infected by SARS-CoV-2 are coming up in countries all over the

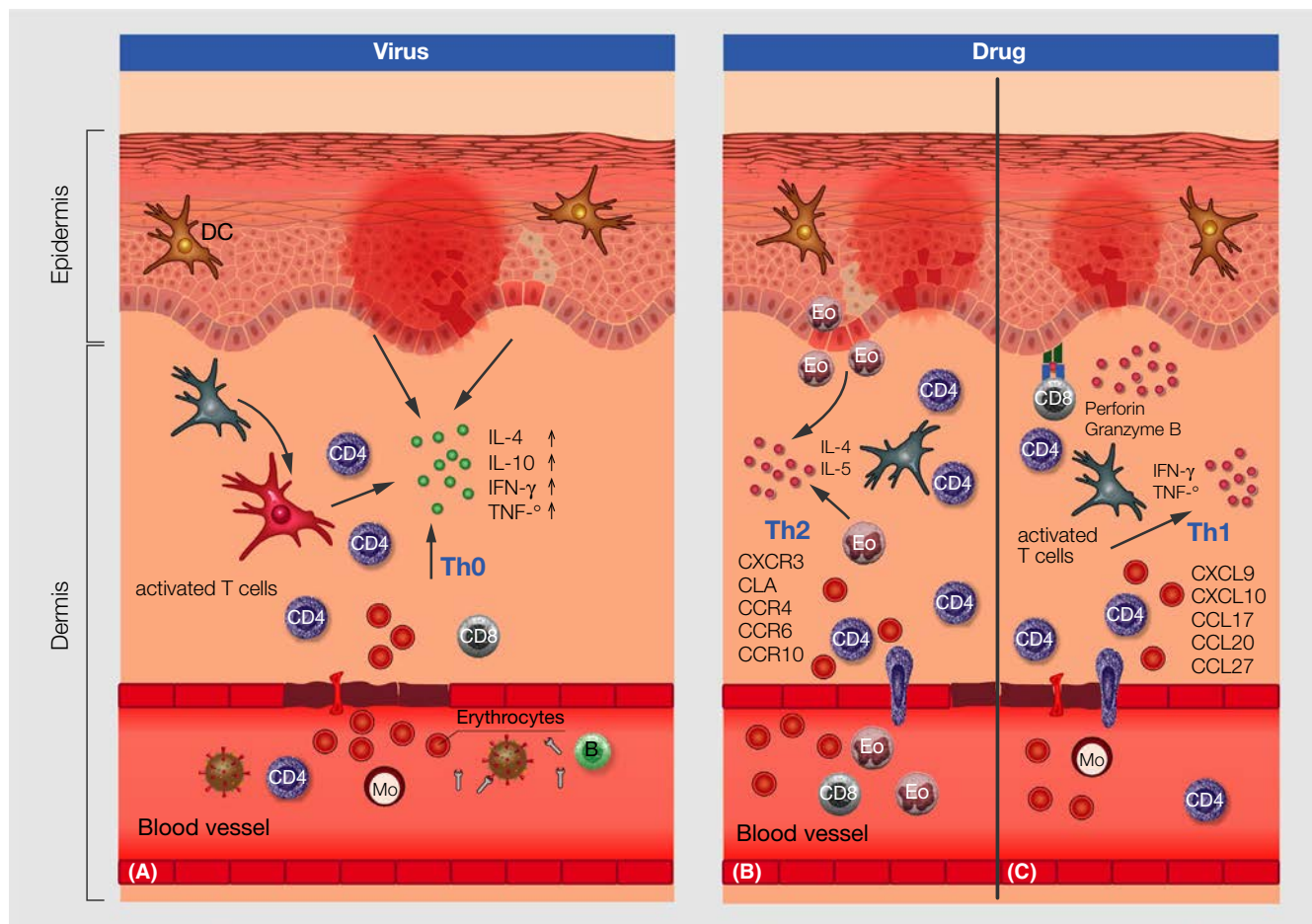


FIGURE 5 Immunologic features in the skin of virus-induced maculopapular exanthema (A) with virus antibody activation and interaction with immune cells in the blood, recruitment of activated cells to the skin, extravasation of erythrocytes through the blood vessels, cytokine production and keratinocyte apoptosis and related changes to the dermis and epidermis and drug-induced maculopapular rash type IVb (B) and IVc (C) derived by activated T cells, extravasation of erythrocytes, perivascular infiltrates and perforin and granzyme B and Th1 cytokines as well as different chemokines and recruitment of T cells and eosinophils to the dermis and respective changes to the dermis and epidermis; DC, dendritic cell; B, B cell; Mo, monocyte, Eo, eosinophil

world.⁵²⁻⁵⁵ The percentage of patients with skin lesions varies from lower than 1% to up to 20% of all SARS-CoV-2 patients and has to be estimated exactly in systematic studies on this issue.

The spectrum of skin lesions in SARS-CoV-2 patients described and published so far contain skin lesions occurring in other infectious and viral diseases such as maculopapular exanthema, vesicular exanthema, or urticarial eruptions.^{52,56-61} Furthermore, the skin lesions might also be related to virus-induced or indirectly induced vascular dysfunctions, such as livedo reticularis, petechiae,

or cutaneous acro-ischemia.^{52-57,62} Chilblain lesions have been described as well,⁶³⁻⁶⁵ but a direct relation to SARS-CoV-2 infection is questionable. Considering frequency, most reports exist on maculopapular exanthema/vesicular exanthema and urticarial lesions.⁵⁶ Fewer reports exist on acro-ischemia or livedo reticularis and other skin lesions.

Based on the largest collection of skin lesions from patients from Spain, lesions have been recently categorized into five main groups⁵⁶ summarized in Figure 4A-E.

TABLE 2 Histologic characteristics of infectious exanthemas (adapted from⁶⁶)

Location	Histology	Skin lesion
Capillary endothelium dermis	Damage of vessels, endothelial swelling, perivascular edema, hemorrhage	Macules, papules, petechiae
Dermis	Edema, cellular infiltrate, hemorrhage, visualization of organism by electron microscopy	Papules, urticaria, purpura, vesicles
Epidermis	Cytopathic effects of the virus, that is, inclusion, ballooning, vacuolar degeneration, necrosis	Papules, vesicles, ulcer

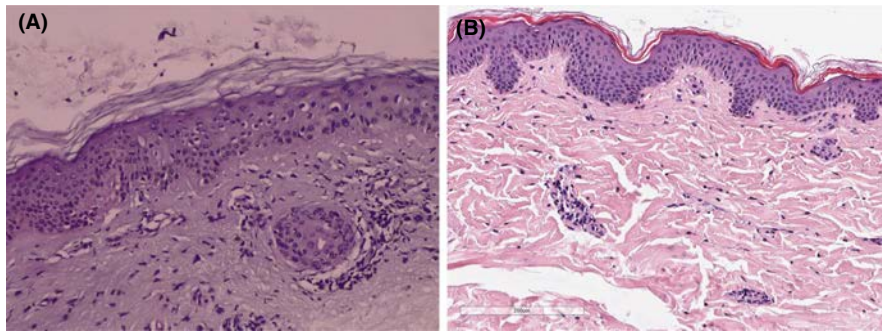


FIGURE 6 Histologic features of skin biopsies taken from two SARS-CoV-2-positive patients with maculopapular eruptions. (A) Skin sections showing epidermis with mild hyperkeratosis, keratinocytes with frosted glass nuclei, with intranuclear and occasionally multinucleate inclusions, reminiscent of cytopathic damage. Dermis without edema, perivascular inflammatory infiltrate extending focally to the basal layer, causing slight vacuolate damage and pigmentary incontinence. No eosinophils are observed. (B) Histology (H&E stain) showing an inconspicuous epidermis and a very subtle perivascular lymphohistiocytic infiltrate in the upper dermis with admixture of few eosinophilic granulocytes

1. Vesicular eruptions, predate in about 15% COVID-19 symptoms or occur with symptoms, last 10-12 days and go along with COVID-19 with intermediate severity, patients affected are middle aged, and lesions are accompanied by moderate itch (Figure 4A).
2. Maculopapular exanthema manifests together with COVID-19 symptoms, often in more severe cases with a mortality rate up to 2%, lasts 7-9 days, and is in over 50% of the cases accompanied by itch (Figure 4B).
3. Urticarial eruptions occur at the same time as other symptoms in more severe COVID-19 cases are accompanied by itching and last 6-8 days (Figure 4C).
4. Livedo or necrosis and other vasculitis forms tend to occur in older and more severe cases, with relatively high mortality (up to 10%), and the onset was together with COVID-19 symptoms (Figure 4D).
5. Chilblain was observed in younger patients with mild or even asymptomatic courses or negative SARS-CoV-2 testing, the onset

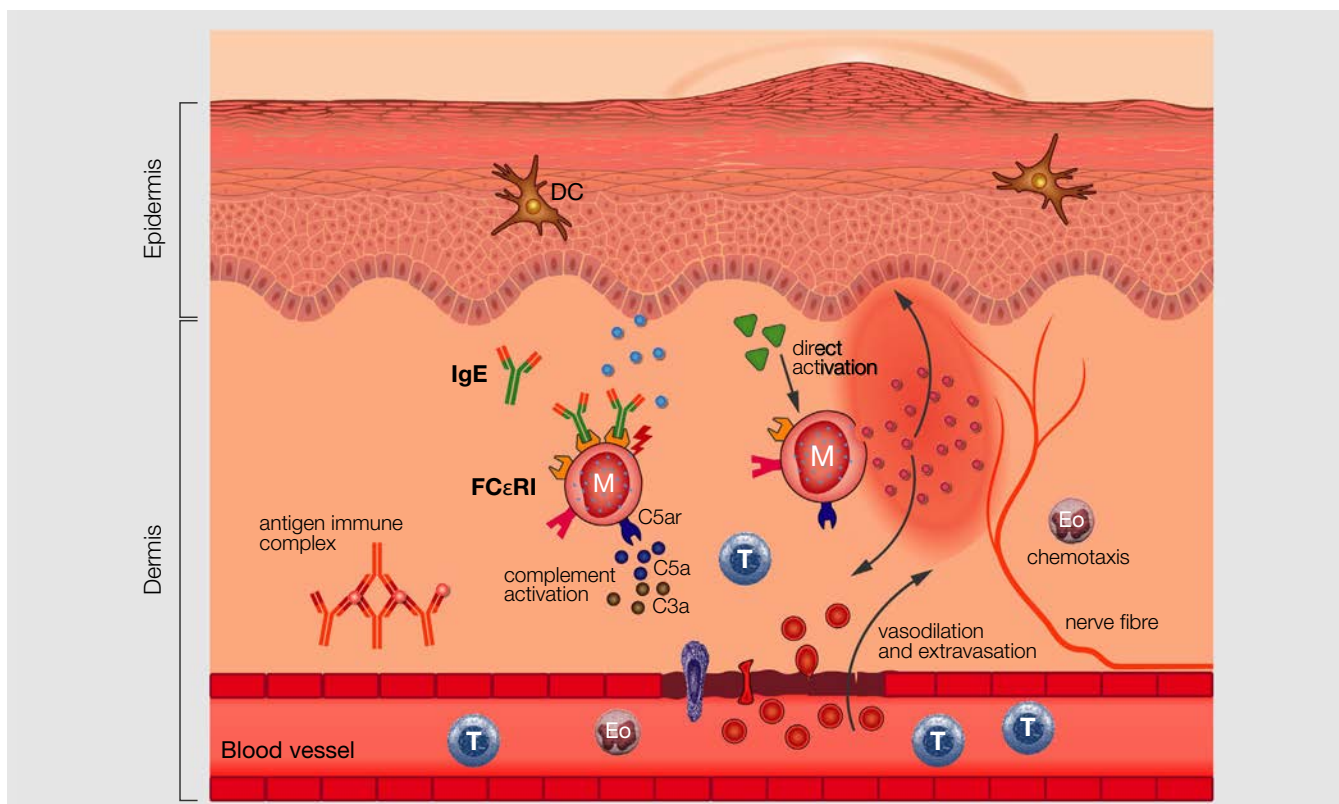


FIGURE 7 IgE-, direct-, and antigen-immunocomplex-mediated mast cell activation in urticaria

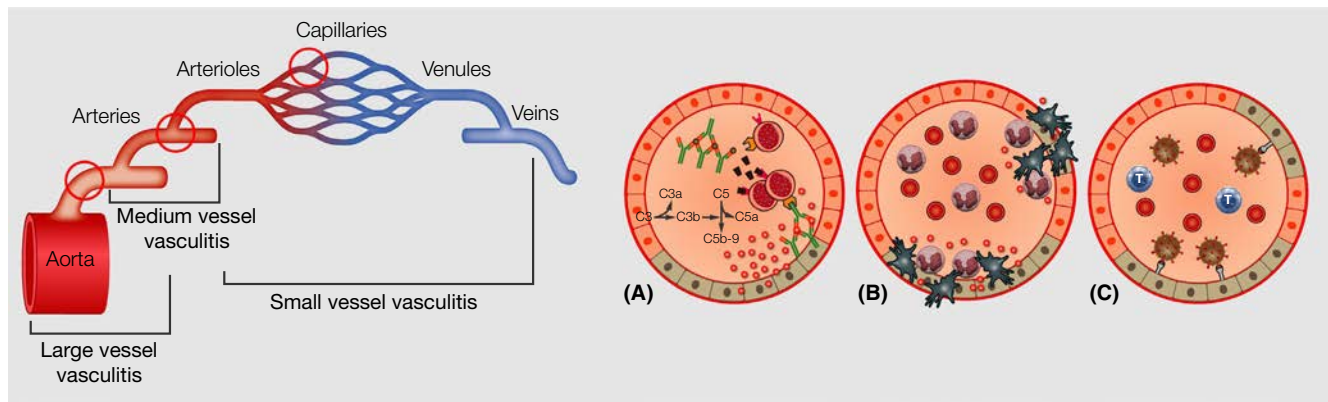


FIGURE 8 Vasculitis of small, medium, and large vessels, with formation of antigen-immune complexes, which accumulate within the vessels and damage of the endothel, which leads to extravasation of cells and neutrophil recruitment

is late, duration 12-14 days and in one third are the lesions accompanied by pain and itch^{28,29} (Figure 4E).

Since it is quite difficult to verify, in which context the skin lesions occur in terms of SARS-CoV-2 infections, we would like to summarize in the next few sections current knowledge about the pathophysiologic background of virus-induced and drug-induced lesions of the skin and the vascular system.

2.4 | Possible pathogenic mechanisms involved for skin manifestations

2.4.1 | Viral rashes

Viral exanthema is defined as a skin rash, which is sometimes associated with an enanthem and goes along with fever and other systemic symptoms.^{66,67} In this context, it is important to notice that also the ACE2 receptor has been described to be expressed in the oral cavity,¹⁵ and lesions of the mucous membranes have not been reported so far to occur very frequently together with skin lesions in SARS-CoV-2-positive cases.

In principle, skin manifestation of viral infections can derive by:

- (i) direct inoculation of the virus,
- (ii) dissemination or reactivation of the virus from another site, or
- (iii) interaction of the virus with the immune system in general and related cellular and humoral immune responses including virus-specific lymphocytes and antibodies.⁶⁶

The onset of the skin lesions in relation to viremia and general symptoms can help to understand the pathophysiologic mechanisms behind the lesions in COVID-19 patients. In the case of skin lesions precede general symptoms or might even be the only sign for a putative infection, they might serve as important early indicators of the disease or indicator for asymptomatic virus carriers. On the other hand, skin symptoms, which occur quite late during infection or even after resolution of main symptoms, might indicate a lack of viral clearance and cascades of immune responses induced by the virus.

Viremia often predates the typical COVID-19 symptoms, and virus-specific virology might be both false negative and false positive due to cross-reactivity to other members of the coronavirus family, but could provide important information about acute or previous infection by the analysis of virus-specific IgM and IgG.⁶⁸ Nucleotide testing of tissue specimens is highly sensitive and specific, but stability of samples and RNA, contamination, and other issues may occur

TABLE 3 Immunologic classification of (cutaneous) drug reactions (modified from⁹⁶)

I	Specific IgE		Urticarial eruption with or without involvement of other organs
II	IgG or IgM		Hemolytic anemia
III	IgG or IgM		Serum sickness
Type IVa	Th1 (IFN- γ)	Monocyte activation	Eczema
Type IVb	Th2 (IL-4/IL-5)	Eosinophilic inflammation	Maculopapular exanthema, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
Type IVc	CTL Perforin/Granzyme B	CD4/CD8 mediated killing of cells	Maculopapular exanthema Toxic epidermal necrolysis
Type IVd	T cells (IL-8)	Neutrophil activation	Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)
Type IVe	Th2 cells	CD4/CD8 cell activation	

and limit information gained, so that even part of smear taken from the mouth remains false negative.⁶⁷

Virus-induced maculopapular exanthema

Although skin biopsies are rarely taken from viral skin lesions, because the features observed are mostly not very specific, biopsies might be an option to differentiate viral exanthema from drug-induced exanthema in COVID-19 patients; in these cases, it is essential to do the differential diagnosis and rule out the pharmacological cause.

To distinguish infectious exanthema from exanthema induced by drug hypersensitivity reactions, histologic features and immunologic changes in the skin might help to diagnostically differentiate both entities.

Immunologic features of maculopapular virus exanthema known so far are summarized in Figure 5A. Typical histologic features of infectious exanthema induced by viremia or dissemination of infectious agents through the blood are shown in Table 2 and Figure 6A.

Virus-induced vesicular eruptions

Virus-induced vesicular eruptions are quite common for herpes simplex virus or varicella zoster virus-induced skin lesions in which the vesicles are caused by intraepidermal blister and epithelial necrosis. Either reticular degeneration of the epidermis or ballooning of keratinocytes might cause intraepidermal vesicle formation^{69,70} (Table 2). Another example for virus-induced vesicular eruptions is caused by Coxsackie A16 virus, an enterovirus, which is responsible for Hand-foot-and-mouth diseases. Intraepidermal vesicles with reticular degeneration and ballooned cells are characteristic features. Papillary edema and mild perivascular infiltrates might be detectable as well. In all of these virus-induced skin eruptions, viral antigens are detectable in various cutaneous structures using different methods such as antibody staining, electron microscopy, or others.^{69,70}

Whether vesicular eruptions observed in part of the COVID-19 patients are caused by SARS-CoV-2, needs to be evaluated in further studies.

Some reports of erythematous-violaceous papules and patches with a pseudo-vesicle in the center, resembling erythema multiforme

TABLE 4 Common and less common cutaneous (drug) eruptions (modified from⁹⁷), which have also been described in COVID-19 patients

Common	Less common	Severe cutaneous drug reactions
Maculopapular exanthems	Lichenoid eruptions	DRESS
Urticaria	Pityriasis rosea-like eruptions	AGEP
	Purpura	
	Vasculitis	

Abbreviations: Dress, drug rash and eosinophilia and systemic symptoms; AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis.

and an enanthem of the oral cavity in some of those patients during or after improvement of COVID-19 symptoms, exist.⁷¹⁻⁷⁴ If those lesions are related to SARS-CoV-2 infection or drugs applied in this context, then both remain to be elucidated in further studies.

Virus-induced urticarial rashes

Urticaria and acute urticarial rashes go along with up to 50% of all cases with infections of the upper respiratory tract⁷⁵ and are most often mediated by complement activation and serum sickness induced by viral antigens or secondary mechanisms, due to the interaction of the immune system with viral antigens. This could be also the case in part of the SARS-CoV-2-positive patients with urticarial eruptions (Figure 7).

TABLE 5 Features of drug-induced exanthema (modified from⁹²)

Lymphocytic exocytosis
Perivascular lymphohistiocytic infiltrate with or without eosinophils
Interface changes (vacuolar degeneration of basal layer, apoptotic keratinocytes, exocytosis of lymphocytes), lichenoid, spongiotic, or psoriasiform changes
Papillary dermal edema
Extravasation of red blood cells
Elevated serum CRP and eosinophilia

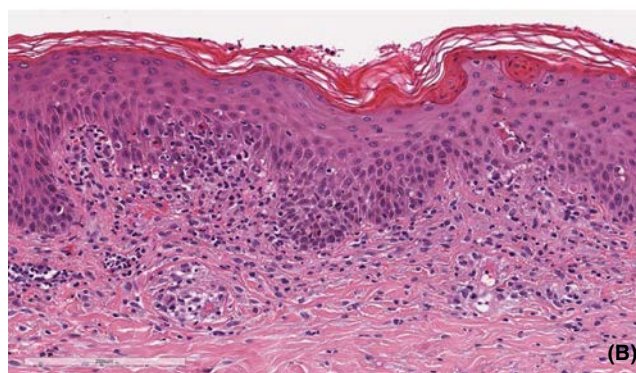


FIGURE 9 (A) 58-year-old male patient diagnosed with COVID-19 and DRESS syndrome. (B) Histology (H&E stain) showing interface changes (vacuolar degeneration of the basal layer, apoptotic keratinocytes, exocytosis of lymphocytes) and spongiotic changes with hyperparakeratosis. Perivascular lymphohistiocytic infiltrate with admixture of few eosinophilic granulocytes. Mild extravasation of erythrocytes

Virus-induced vasculitis

Infectious diseases are the cause of over 20% of cutaneous vasculitis.⁷⁶ Most of them have a self-limiting course, but the involvement of other organs is possible.

Vasculitis can affect small, medium, and large vessels (Figure 8). Mechanisms might be type III or immune complex-mediated reactions to viral antigens or part of viral antigens. In this context, large immune complexes might precipitate and accumulate within vessels, a process leading to vascular injury (Figure 8A).⁷⁷ Histologic features of vasculitis are an inflammatory infiltrate in wall of dermal or subcutaneous vessels (which can be neutrophilic, lymphocytic, or granulomatous), red blood cell extravasation, variable fibrinoid necrosis of vessel walls, and nuclear debris. Further on, deposits of immunoglobulin, complement, or fibrin in the vessel wall are detectable by direct immunofluorescence staining.⁷⁸ Polyarthritides nodosa related to hepatitis B infection is one example for a vasculitis directly induced by a viral antigen.⁷⁹ Interestingly, specific virus genotypes of hepatitis B and C virus have been identified, which are associated with particular forms of vasculitis, which explains in part why only a subgroup of virus-infected patients develops such cutaneous vascular reactions in some viral diseases.⁷⁶

Cell-mediated hypersensitivity, in which exposure to viral antigens induce recruitment of lymphocytes, which release pro-inflammatory cytokines and further attract macrophages and more lymphocytes leading to tissue damage of the vessels, has also been described as a pathway in some infectious vasculitis types (Figure 8B).

Furthermore, abnormal immune regulation including different expression of adhesion molecules and cytokines in vascular endothelium by different virus-related processes as well as direct endothelial cell invasion of the virus (Figure 8C) or direct stimulation of the immune system by infectious agents might take place.⁷⁸

Whether and which kind of virus-induced mechanisms of infectious vasculitis play a major role in SARS-CoV-2 vascular lesions is unclear, but immune complex-mediated mechanisms are likely to be of relevance.

Furthermore, since ACE2 expression has been described for endothelial cells,^{79,80} it is quite speculative but still conceivable at this time point—but even possible—that the virus directly interacts with endothelial cells leading to tissue damage and the resulting skin lesions.

In children, an association of COVID-19 with Kawasaki-like disease with mucocutaneous involvement, polymorphic rash, erythema of the palms and soles, firm induration of hands or feet, or both besides other symptoms of Kawasaki disease has been postulated.⁸¹ Kawasaki disease is classified a systemic vasculitis of medium size vessels (Figure 8) and pathogens including different virus types have been suspected as one causative factor in a rather multifactorial pathogenesis. Further studies are needed to demonstrate a correlation of Kawasaki disease with SARS-CoV-2 in larger patient groups and time courses.

2.4.2 | Previous skin diseases

Skin manifestations, such as urticaria, psoriasis, autoimmune diseases, or others, might result from the SARS-CoV-2-related reactivation or aggravation of preexisting skin diseases.

Chilblain

Idiopathic chilblain or also called acro-ischemic lesions, presenting as violaceous, infiltrated painful and sometimes even pruritic plaques on erythematous skin with predilection on the back of the toes or feet has been described to occur in a special group of SARS-CoV-2-positive suspected patients as well as asymptomatic or noninfected patients (Figure 4F).^{65,82} Histologic features of these lesions were typical for a lymphocytic vasculitis, with a superficial and deeper lymphocytic infiltration around vessels and close to eccrine glands, a papillary edema, vacuolar degeneration of the basal layer, and lymphocytic exocytosis to the epidermis. Red cell extravasation and focal thrombosis in papillary dermal capillaries as well as vessels of the reticular dermis were described in some reports as well.^{64,83,84} The pathologic pathways behind these lesions are still unknown and remain to be elucidated. If it is related to SARS-CoV-2, infection remains to be demonstrated. Two recent studies hypothesize that Chilblain is not directly associated with SARS-CoV-2 infection and COVID-19.^{85,86}

2.4.3 | Cutaneous drug reactions

Cutaneous drug reactions are classified into immediate and nonimmediate drug hypersensitivity reactions. The latter have been subclassified into five groups based on the type of immune mechanisms in the foreground (Table 3). Part of the skin and vascular lesions are most likely related to drug hypersensitivity reactions.

Drug-induced urticarial rashes

Urticaria and urticarial rashes belong at least in part to cutaneous type I (IgE-mediated) drug hypersensitivity reactions (Table 3) (Figure 7). Other mechanisms involved in drug-induced urticarial rashes are direct mast cell activation, immune complex formation/precipitation (Figure 7) and activation of complement during serum sickness, or interaction with metabolic pathways of drugs such as arachidonic acid metabolism.⁸⁷ Urticaria or urticarial rashes in SARS-CoV-2 patients could be drug-induced, induced by viral RNA or a mixture of both. Infection-associated reactivation or exacerbation of preexisting urticaria might be possible as well.

Drug-induced maculopapular exanthema

In general, about 7% of hospitalized patients develop drug hypersensitivity reactions of variable severity, and exanthema occurs in 2%–3% of these cases.^{88,89}

Both, drugs and metabolites of drugs might elicit exanthematous drug hypersensitivity reactions (Table 4).

Maculopapular exanthema with eosinophilia has been described in COVID-19 patients.⁹⁰

Some skin lesions observed in COVID-19 patients might result from cutaneous type IV (T-cell mediated) drug hypersensitivity reactions. Typical immunologic characteristics of maculopapular eruptions are summarized in Figure 5B (type IVb) and 5C (type IVc), and histologic features are summarized in Table 5 and shown in Figure 6B. The most common histologic feature of drug-induced maculopapular exanthema is a perivascular dermal lymphohistiocytic infiltrate with or without infiltration of eosinophilic granulocytes. The epidermis can be normal or exhibit interface changes with vacuolar degeneration of the basal layer, apoptotic keratinocytes, and exocytosis of lymphocytes can be present. Additional features can be edema in the upper dermis, extravasation of red blood cells, and dilatation of blood vessels. It is often impossible to histologically distinguish viral and drug-induced exanthema. Lichenoid—and less frequently—spongiform or psoriasiform pattern of reactions may be related to maculopapular drug reactions. Sometimes even systemic eosinophilia and elevated CRP levels might occur.⁹¹ Typical immunologic characteristics of maculopapular eruptions are summarized in Figure 5B (type IVb) and 5C (type IVc), and histologic features are summarized in Table 5 and shown on Figure 6B.

Severe cutaneous adverse drug reaction

There are COVID-19-positive cases severe cutaneous adverse drug reactions including DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) described, which is a severe cutaneous drug reaction with nonspecific histologic findings (Figure 9A,B). The diagnosis is based on a combination of clinical symptoms and laboratory parameters including frequently occurring hepatic abnormalities, eosinophilia and exanthema with facial swelling, and lymphadenopathy.⁹² The culprit drug should be stopped immediately upon identification.

2.4.4 | Drug-induced vasculitis

Drug hypersensitivity reactions with changes of the vasculature or vascular pathways such as vasculitis, livedo racemosa, or purpura represent a proportion of 10%–20% of cutaneous reactions to drugs and can occur relatively late^{7–14} during or even after drug exposure, but the time of onset to the related drug varies and depending on the causative drug.⁹³

Numerous drugs can induce vasculitis, which manifests primarily as cutaneous vasculitis, mediated as III hypersensitivity reactions (Table 3), that is, immune complex deposits with antigen excess in arteries, arterioles, venules, or capillaries (Figure 8). It is of notice that some drugs might also induce antibody production.⁷⁸

Drug-induced vasculitis includes leucocytoclastic or hypersensitivity vasculitis, necrotizing vasculitis, panarteritis nodosa-like vasculitis and others.⁷⁸

Histologic features of vasculitis are an inflammatory infiltrate in the wall of dermal or subcutaneous vessels (which can be neutrophilic, lymphocytic, or granulomatous), red blood cell extravasation, variable fibrinoid necrosis of vessel walls, and nuclear debris.⁹³

The number of drugs, which have been reported to be applied to COVID-19 patients all over the world, is high and ranges from specific antiviral drugs, antiphlogistics, antibiotics, anti-coagulants, and immunosuppressive and immunoregulatory drugs. All of these drugs are approved and tested for other infectious diseases or entities so that not much experience about putative side effects in COVID-19 patients exists and knowledge gained about skin lesions induced by drugs applied during other diseases can only be used and transferred to speculate on this issue. Leucocytoclastic vasculitis has been described in a patient with severe COVID-19 recently.⁹⁴

Summing up, COVID-19 skin manifestations could be caused for each one or a mixture of the components mentioned above, that is, reaction to the infection, drug hypersensitivity reaction, preexisting immune state of the skin/immune system, combined with an impaired general health condition, and other co-factors such as age of the individual. Therefore, it is important to discuss also putative additional trigger factors related primarily to the susceptibility to infection with SARS-CoV-2 and the risk to undergo severe courses of COVID-19 as an indirect factor predisposing subsets of patients to skin and vascular lesions.

3 | CONCLUSION

Recent observation of involvement of the skin and the vasculature in subgroups of SARS-CoV-2-infected patients illustrates the need for a precise stratification and differential diagnostic evaluation of those patients in order to gain more insight into mechanisms of this novel virus. So far, pathophysiologic mechanisms behind the skin lesions occurring in the context of COVID-19 are speculative, could be related to the virus, drugs, and other co-factors. Knowledge from other viral infections and drug-induced lesions of the skin and vascular system might be transferred, and observations on SARS-CoV-2 patients systematically evaluated to rapidly increase our knowledge on this issue. For mild cases of COVID-19, skin lesions can be a diagnostic hint; for severe cases, due to multiorganic involvement interdisciplinary approach is of utmost importance.

ACKNOWLEDGMENTS

NN was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) under Germany's Excellence Strategy—EXC2151—390873048. Some of the clinical cases are part of the PhD degree of Alba Català, Department of Medicine, Dermatology area, Universidad Autònoma de Barcelona, with special thanks to her supervisor V. García-Patos. Open access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Natalija Novak  <https://orcid.org/0000-0001-8146-8673>

Peter Schmid-Grendelmeier  <https://orcid.org/0000-0003-3215-3370>

REFERENCES

- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- Zhu NA, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-733.
- Dong X, Cao Y-Y, Lu X-X, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy* 2020;75(7):1699-1709. <https://doi.org/10.1111/all.14289>
- Li L-Q, Huang T, Wang Y-Q, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577-583. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-452.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020; <https://doi.org/10.1002/path.5471>
- Karamloo F, König R. SARS-CoV-2 immunogenicity at the crossroads. *Allergy* 2020;75(7):1822-1824. <https://doi.org/10.1111/all.14360>
- Riggoni C, Comberiati P, Giovannini M, et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Allergy* 2020;75:2503-2541. <https://doi.org/10.1111/all.14449>
- Azkar AK, Akdis M, Azkar D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75(7):1564-1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367(6483):1260-1263.
- Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* 2005;309:1864-1868.
- Li W, Zhang C, Sui J, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005;24:1634-1643.
- Dujif PHG. (2020). Baseline pulmonary levels of CD8+ T cells and NK cells inversely correlate with expression of the SARS-Cov-2 entry receptor ACE2. <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.075291>
- Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies. *Front Med*. 2020;14(2):117-125.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45.
- Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681-687.
- Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020;181(5):1016-1035.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>
- Xu R, Cui B, Duan X, Zhang P, Zhou X, Yuan Q. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):11.
- Rouse BT, Sehrawat S. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(7):514-526.
- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 2020;52(6):910-941.
- Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1070-1076. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0944-y>
- Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1187-1190. <https://doi.org/10.1002/oby.22856>
- Oberfeld B, Achanta A, Carpenter K, et al. SnapShot: COVID-19. *Cell* 2020;181(4):<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.013>.
- Promptchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):1-9.
- Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int*. 2020;139:<https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105730>.
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567.
- Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117(22):11875-11877. <https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-582.
- Wang D, Hu BO, Hu C, et al. Novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):271-272.
- Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:110-118.
- Erener S. Diabetes, infection risk and covid-19. *Mol Metab*. 2020;<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101044>
- Pettit NN, MacKenzie EL, Ridgway J, et al. Obesity is associated with increased risk for mortality among hospitalized patients with COVID-19. *Obesity*. 2020;<https://doi.org/10.1002/oby.22941>
- Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-onset diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMc2018688>
- Froldi G, Dorigo P. Endothelial dysfunction in coronavirus disease 2019 (COVID-19): gender and age influences. *Med Hypoth*. 2020;144:<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110015>
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020; <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
- Nikolich-Zugich J. Ageing and life-long maintenance of T-cell subsets in the face of latent persistent infections. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(7):512-522.
- Maue AC, Yager EJ, Swain SL, Woodland DL, Blackman MA, Haynes L. T-cell immunosenescence: lessons learned from mouse models of aging. *Trends Immunol*. 2009;30(7):301-305.
- Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):515-516. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30235-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30235-8)
- Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;<https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0821OC>
- Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy* 2020;75:2828-2844. <https://doi.org/10.1111/all.14429>

43. Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1810-1817.
44. Dalpiaz PLM, Lamas AZ, Caliman IF, et al. Sex hormones promote opposite effects on ACE and ACE2 activity, hypertrophy and cardiac contractility in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127515.
45. La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, Torre F, Aversa A, Calogero AE. Sex-specific SARS-CoV-2 mortality: among hormone-modulated ACE2 expression, risk of venous thromboembolism and hypovitaminosis D. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2948-<https://doi.org/10.3390/ijms21082948>
46. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-638.
47. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):737-744.
48. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med*. 2008;121(4):258-264.
49. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide association study of severe covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med*. 2020;<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
50. Hussain M, Jabeen N, Raza F, et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol*. 2020;<https://doi.org/10.1002/jmv.25832>
51. Cao Y, Li L, Feng Z, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020;6;<https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>.
52. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5): <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>
53. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: a review. *Dermatol Ther*. 2020; <https://doi.org/10.1111/dth.13549>
54. Matar S, Oulès B, Sohier P, et al. Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; <https://doi.org/10.1111/jdv.16775>
55. Gisondi P, Plaserico S, Bordin C, Alaibac M, Girolomoni G, Naldi L. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; <https://doi.org/10.1111/jdv.16774>
56. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020; <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
57. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):e177.
58. Tammaro A, Adebajo GAR, Parisella FR, Pezzuto A, Rello J. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7): <https://doi.org/10.1111/jdv.16530>
59. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):280-285. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044>
60. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu YU, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
61. Genovese G, Colonna C, Marzano AV. Varicella-like exanthem associated with COVID-19 in an 8-year-old girl: a diagnostic clue? *Pediatr Dermatol*. 2020;37(3):435-436. <https://doi.org/10.1111/pde.14201>
62. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
63. Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 pandemic. *Int J Dermatol*. 2020;59(6):739-743.
64. Koliavas A, Dehavay F, Delplace D, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: a case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep*. 2020;6(6):489-492. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.04.011>
65. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.093>
66. Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, et al. Contemporary infectious exanthems: an update. *Future Microbiol*. 2017;12:171-193.
67. Keighley CL, Saunderson RB, Kok J, Dwyer DE. Viral exanthems. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(2):139-150.
68. Zhang J-J, Cao Y-Y, Dong X, et al. Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR-positive and rRT-PCR-negative results for SARS-CoV-2. *Allergy*. 2020;75(7):1809-1812. <https://doi.org/10.1111/all.14316>
69. Molina-Ruiz AM, Santonja C, Rütten A, Cerroni L, Kutzner H, Requena L. Immunohistochemistry in the diagnosis of cutaneous viral infections-part I. Cutaneous viral infections by herpesviruses and papillomaviruses. *Am J Dermatopathol*. 2015;37(1):1-14.
70. Molina-Ruiz AM, Santonja C, Rütten A, Cerroni L, Kutzner H, Requena L. Immunohistochemistry in the diagnosis of cutaneous viral infections- part II: cutaneous viral infections by parvoviruses, poxviruses, paramyxoviridae, picornaviridae, retroviruses and filoviruses. *Am J Dermatopathol*. 2015;37(2):93-106.
71. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I, et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol*. 2020; <https://doi.org/10.1111/ced.14281>
72. Janah H, Zinebi A, Elbenaye J. Atypical erythema multiforme palmar plaques lesions due to Sars-Cov-2. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; <https://doi.org/10.1111/jdv.16623>
73. Torrello A, Andina D, Santonja C, et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(3):442-446. <https://doi.org/10.1111/pde.14246>
74. Robustelli Test E, Vezzoli P, Carugno A, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis with erythema multiforme-like lesions in a COVID-19 woman. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; <https://doi.org/10.1111/jdv.16613>
75. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(1):9-21.
76. Sharlala H, Adebajo A. Virus-induced vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(6):449-452.
77. Millikan LE, Flynn TC. Infectious etiologies of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol*. 1999;17(5):509-514.
78. Belizna CC, Hamidou MA, Levesque H, Guillemin L, Shoenfeld Y. Infection and vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(5):475-482.
79. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418.
80. Zulli A, Burrell LM, Buxton BF, Hare DL. ACE2 and AT4R are present in diseased human blood vessels. *Eur J Histochem*. 2008;52(1):39-44.
81. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian Epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
82. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(3):406-411. <https://doi.org/10.1111/pde.14215>

83. Locatelli AG, Robustelli Test E, Vezzoli P, et al. Histologic features of long lasting chilblain-like lesions in a pediatric COVID-19 patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; <https://doi.org/10.1111/jdv.16617>
84. Santonja C, Heras F, Núñez L, Requena L. COVID-19 chilblain-like lesion: immunohistochemical demonstration of SARS-CoV-2 spike protein in blood vessel endothelium and sweat gland epithelium in a PCR-negative patient. *Br J Dermatol*. 2020; <https://doi.org/10.1111/bjd.19338>
85. Herman A, Peeters C, Verroken A, et al. Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol*. 2020; <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2368>
86. Roca-Ginés J, Torres-Navarro I, Sánchez-Arráez J, et al. Assessment of acute acral lesions in a case series of children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol*. 2020; <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2340>
87. Shipley D, Ormerod AD. Drug-induced urticaria. Recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(3):151-158.
88. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200-1205.
89. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. *JAMA* 1986;256(24):3358-3363. <https://doi.org/10.1001/jama.1986.03380240052027>
90. Rosell-Díaz AM, Mateos-Mayo A, Nieto-Benito LM, et al. Exanthema and eosinophilia in Covid-19 patients: has viral infection a role in drug induced exanthemas? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; <https://doi.org/10.1111/jdv.16709>
91. Singh S, Khandpur S, Arava S, et al. Assessment of histopathological features of maculopapular viral exanthem and drug-induced exanthem. *J Cutan Pathol*. 2017;44(12):1038-1048.
92. Martínez-Cabriaes SA, Rodríguez-Bolaños F, Shear NH. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DReSS): how far have we come? *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(2):217-236.
93. ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother*. 2002;36(1):130-147.
94. Caputo V, Schroeder J, Rongioletti F. A generalized purpuric eruption with histopathologic features of leucocytoclastic vasculitis in a patient severely ill with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; <https://doi.org/10.1111/jdv.16737>
95. Gómez E, Ruano M, Somoza ML, Fernández J, Blanca-López N. Role of T cells in non-immediate drug allergy reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(4):294-301.
96. Khan DA. Cutaneous drug reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1225. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.007>

How to cite this article: Novak N, Peng W, Naegeli MC, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology – What do we know so far?. *Allergy*. 2021;76:698–713. <https://doi.org/10.1111/all.14498>



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Vacunas frente a SARS-CoV-2 y piel

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



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

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

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

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

Disponible en Internet el 27 de mayo de 2021

PALABRAS CLAVE

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

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

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

KEYWORDS

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

SARS-CoV-2 Vaccines and the Skin

Abstract Vaccines against the severe acute respiratory coronavirus 2, which are the first to be used in humans against any coronavirus, were developed and produced in record time. Dermatologic adverse effects appeared during clinical trials and have also been described in the population since approval. Just as descriptions and categorization of skin manifestations of the coronavirus disease 2019 proved important for understanding the disease itself, characterizing the effects of vaccines may also further that goal. This paper reviews the properties of the different types of vaccines currently available and under development and describes

* Autora para correspondencia.

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

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.05.011>

0001-7310/© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

how they interact with the immune system and the clinical signs they may cause. We focus on dermatologic adverse effects reported to date and recommendations for managing them.

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

Introducción

Las lecciones aprendidas de otras epidemias (Ébola, SARS-CoV y MERS-CoV) y la coordinación internacional del conocimiento generado han facilitado la respuesta global a la pandemia COVID-19. La iniciativa internacional de investigación COVID-NMA, surgida del plan I+D de la OMS, ha facilitado la valoración conjunta de un número elevado de ensayos clínicos y de evidencias sobre la prevención, el tratamiento y las vacunas frente a la enfermedad. Esto ha posibilitado el avance del conocimiento, la toma de decisiones y la consecución de una vacuna, herramienta imprescindible para el control de la pandemia, en un tiempo récord^{1,2}.

Aunque estaban en desarrollo, hasta el momento no se había utilizado ninguna vacuna eficaz en humanos contra coronavirus (CoV). Con SARS-CoV se alcanzó un desarrollo preclínico que se paralizó por la desaparición del virus como amenaza para la salud. Pero la similitud de la secuencia genómica de SARS-CoV-2 y SARS-CoV³, redujo el tiempo dedicado al diseño. Pronto empezaron los ensayos fase I/II y, en base al análisis intermedio de sus resultados, se iniciaron, de manera acelerada y con ensayos en paralelo, los de fase II. Antes de finalizar los estudios, ya empezaron a producirse varias vacunas candidatas. Todo ello ha posibilitado su disponibilidad para la inoculación a la población con una rapidez impensable¹.

La tecnología novedosa empleada y la rapidez del proceso no implica que se hayan pasado por alto los controles necesarios de seguridad. Pero era esperable que, como estamos viendo, con el uso clínico vayan irrumpiendo efectos secundarios no encontrados o no categorizados suficientemente durante el periodo preclínico. Las manifestaciones cutáneas y su categorización fueron importantes para el entendimiento de la enfermedad⁴ de la misma forma que pueden ser las generadas por las vacunas⁵. En muchas de estas manifestaciones dermatológicas asociadas a la COVID-19 no se encontró el virus o su acción citopática directa y pueden estar relacionadas con la respuesta inmunitaria del huésped.

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

Las vacunas frente a SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 se introduce en la célula huésped uniéndose a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) a través de

su proteína «spike» de superficie (S). La liberación del ARN conduce a la replicación, transcripción y síntesis del ARN viral y las proteínas estructurales resultantes (ARN viral, proteínas de la nucleocápside [N], de membrana [M], de envoltura [E] y S) forman el virión maduro, capaz de liberarse de la célula huésped para infectar a otras.

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

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

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

Todas las vacunas inducen algún nivel de inflamación desencadenada por la activación de la inmunidad innata⁸. El desequilibrio de estas respuestas pueden originar reacciones inflamatorias⁶ que pueden manifestarse en la piel.

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

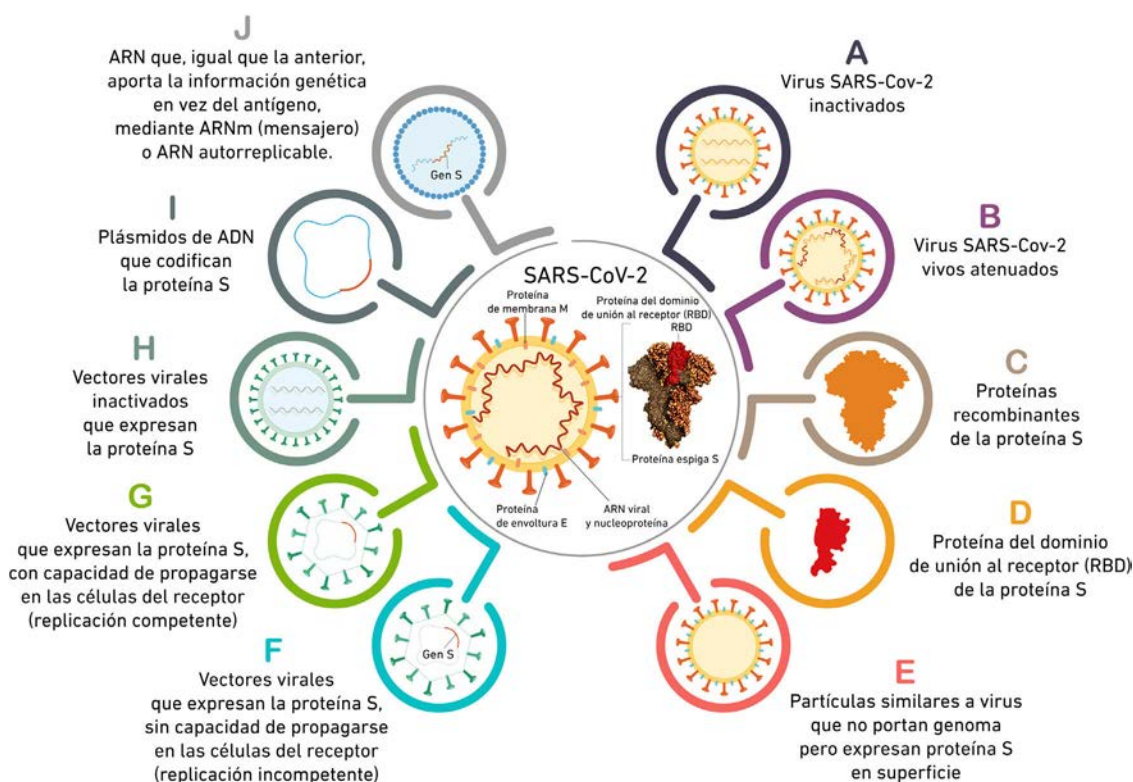


Figura 1 Diferentes formas que las vacunas usan para introducir un antígeno.

Reactogenicidad de las vacunas

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

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

Efectos secundarios de las vacunas COVID-19

Los ensayos clínicos previos a la aprobación de las vacunas disponibles notificaron efectos secundarios, entre los que se encuentran reacciones cutáneas, en ocasiones poco detalladas, que se resumen en la [tabla 2⁹⁻¹²](#).

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

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

Es la reacción comunicada con más frecuencia. Se trata de la aparición de unas placas eritematosas y edematosas de distintos tamaños en la zona donde se recibió la vacuna. Estas erupciones se han descrito con otras vacunas, como la combinada antineumocócica¹³.

Los primeros casos publicados⁸ aparecieron 7 a 10 días después de la primera dosis de Moderna®, que se atribuyó inicialmente a una reacción de hipersensibilidad al polietilenglicol contenido en la vacuna. Sin embargo, en otra serie, la prueba intradérmica con polietilenglicol-polisorbato solo mostró una positividad en un paciente con una reacción que se presentó únicamente tras la segunda dosis. Esto no apoya como causa una reacción IgE mediada a estos compuestos¹⁴. Otro estudio apoya como causa una reacción de hipersensibilidad retardada o mediada por células T, en base al cuadro histopatológico, que mostraba la presencia de unos infiltrados linfocíticos perivascular y perifoliculares superficiales con mastocitos y eosinófilos dispersos^{15,16}. En un estudio retrospectivo se analizaron las reacciones cutáneas en un grupo de trabajadores sanitarios vacunados con Pfizer®. Un 2,1%, presentaron una reacción local retardada, tanto tras la primera dosis como tras la segunda. Como se describe en otras series, en la mitad de los casos la reacción se repitió tras la segunda dosis. Dos fueron biopsiados, encontrándose un infiltrado linfocitario perivascular superficial y profundo, con vasos dilatados, neutrófilos intraluminales e inmunohistoquímica negativa para la proteína SARS-CoV-2 «spike» 1A9¹⁷.

Todos los casos comunicados se resolvieron con tratamiento conservador, como la aplicación local de frío,

corticoides tópicos y/o mediante la toma de antihistamínicos. No se han comunicado reacciones adversas graves tras la segunda dosis, por lo que no se recomienda modificar la pauta.

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

Es conocida la aparición de eritema, edema y nódulos en zonas que anteriormente habían sido sometidas a rellenos dérmicos tras procesos como infecciones virales o vacunas¹⁸ e, igualmente, se ha descrito coincidiendo con la infección

por SARS-CoV-2 y algunos casos aislados tras la vacunación frente a la COVID-19^{19,20}. Teniendo en cuenta el número de vacunas administradas globalmente y el número de personas portadoras de rellenos dérmicos, parece probable que su frecuencia sea muy baja²¹.

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

Tabla 1 Características comparativas de los diferentes tipos de vacunas

Tipo de vacuna	Nombre/Compañía/ País	Composición	Características especiales	Ventajas	Inconvenientes
Virus SARS-Cov-2 inactivados	CoronaVac® (Sinovac Biotech®, China)	Cultivo celular de SARS-CoV-2 e inactivación del virus por métodos químicos o físicos (formaldehído, calor o luz ultravioleta)	La respuesta inmunitaria se dirige a las proteínas S, M, E y N	Más seguras que las vacunas vivas atenuadas, no pueden causar enfermedad y generan menos reacciones	Generan menor respuesta inmune
	Covaxin® (Bharat Biotech®, India)		Utilizan adyuvantes para potenciar su efecto (hidróxido de aluminio)		Reacciones locales a hidróxido de aluminio
Vectores virales	Vaxzevria® (Oxford/AstraZeneca®, Reino Unido)	Utilizan otro virus, modificado para expresar un antígeno del SARS-CoV-2	Administración intramuscular		
	Ad26Cov2-S (Janssen®, Estados Unidos)		AstraZeneca usa un adenovirus de chimpancé diseñado para expresar proteína S e inhabilitado para la replicación in vivo	Conservación a temperatura de refrigeración normal, lo que facilita la logística y distribución en países en desarrollo.	Riesgo de pérdida de eficacia si son neutralizados por inmunidad preexistente. Para evitarlo usan vectores infrecuentes en humanos o con baja capacidad inmunogénica
	Sputnik-V® (Gamaleya®, Rusia)		Administración intramuscular		Generan menor respuesta inmune
Proteínas recombinantes	NVX-CoV2373 (Novavax®), Estados Unidos	Utilizan proteínas del virus creadas artificialmente, como la proteína del dominio de unión al receptor de la proteína S (RBD)	Obtenidas por ingeniería genética, cuenta con la experiencia de otras vacunas autorizadas (hepatitis B, HPV, gripe)	Fabricación es más sencilla	
			Utilizan adyuvantes para potenciar su efecto (MATRIX-M)		
			Administración Intramuscular		

Tabla 1 (continuación)

Tipo de vacuna	Nombre/Compañía/ País	Composición	Características especiales	Ventajas	Inconvenientes
Vacunas ARN	BNT162/Comirnaty® (Pfizer®/BioNTech®, Alemania, Estados Unidos) mRNA 1273 (Moderna®, Estados Unidos)	Contienen ARN mensajero (ARNm) que enseña a las células a producir la proteína que desencadena una respuesta inmunitaria ante una infección (induce la producción ribosomal de proteínas que codifican el antígeno) Las vacunas ARN autorreplicables contienen un complejo de ARN-polimerasa que amplifica el ARNm y produce mayor cantidad de antígeno	Reacciones adversas más frecuentes (ARNm potente activador de la inmunidad) Especial precaución en personas con antecedentes de alergia y anafilaxia Administración intramuscular	No tienen capacidad de producir enfermedad (como las de virus atenuados) No tienen capacidad de integrarse en el genoma del huésped (como las de ADN) Generan una respuesta inmune más intensa y duradera Estimulan el sistema inmune innato. ARNm y carrier lipídico actúan como adyuvante	Inestabilidad Difíciles condiciones de conservación Capacidad de estimular el sistema inmune innato, con producción de INF1 y eventual disminución de eficacia ^{32,33}



Figura 2 Secuencia de inmunogenicidad de la vacuna.

de angiotensina II proinflamatoria y angiotensina I antiinflamatoria. La unión de la proteína S inducida por la vacuna a ACE2 inclinaría la balanza hacia la inflamación. Esta hipótesis justificó, en 5 casos, el tratamiento de estas reacciones bloqueando la angiotensina II con un IECA, obteniendo buenos resultados. Recomiendan lisinopril 5 mg/día, doblar la dosis si en 72 h no se obtiene mejoría y pretratar antes de la segunda dosis a los pacientes que tuvieron esta complicación en la primera.

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

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

Otras erupciones cutáneas

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

Tabla 2 Efectos secundarios descritos en los ensayos clínicos

Sistémicos

Muy frecuentes: cefalea, fatiga y artromialgias

Menos frecuentes: fiebre, adenopatías, náuseas/vómitos, diarrea y escalofríos

Con las vacunas de Moderna® y Pfizer® son más frecuentes tras la segunda dosis y con AstraZeneca®, tras la primera

Locales

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

Menos frecuente: eritema y edema¹¹

La inflamación local mayor de 2,5 cm se consideró efecto secundario y mayor a 10 cm, se consideró grave

Reacciones locales retardadas (una semana o más tras la inyección) 0,8% de los participantes tras la primera dosis; 0,2% tras la segunda. (Moderna®)

Otros efectos secundarios cutáneos

Rosácea y celulitis (AstraZeneca®)

Urticaria (uno), rash máculo-papular (uno), reacciones de hipersensibilidad no anafilácticas (1,5% de vacunados) y edema en zonas de rellenos dérmicos (3) (Moderna®)

Reacciones de hipersensibilidad no anafiláctica en el 0,63% (Pfizer®)

Urticaria (5) y urticaria con angioedema (uno), 7 y 4 días tras recibir la vacuna (Janssen®)



Figura 3 Brazo-COVID (COVID-Arm).

liquen plano^{23,24}, eritema multiforme²⁵ y reactivaciones de herpes zóster²⁶. Estos datos los corrobora la publicación reciente de 414 reacciones tras la vacuna Moderna® y Pfizer® comunicadas por distintos profesionales de la salud, a través del registro de manifestaciones cutáneas del SARS-CoV-2 de la Academia Americana de Dermatología. No se encontraron reacciones graves y la mitad de los pacientes con reacciones tras la primera dosis no las presentan tras la segunda. Añaden reacciones diferentes, observadas tanto tras la primera como tras la segunda dosis, como eritromelalgia y perniosis²⁷.

Otras manifestaciones

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

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

Estudio vacunas COVID-piel

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

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

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



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

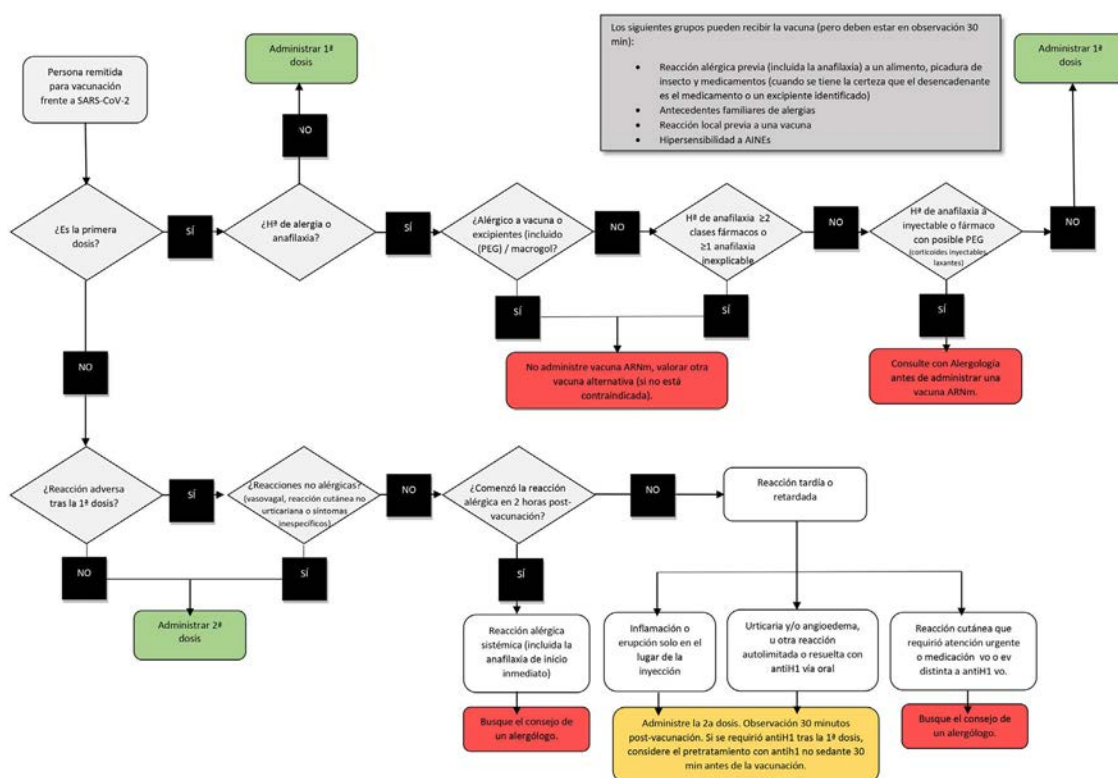


Figura 5 Algoritmo de decisión. Reacciones a vacunas COVID-19.

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

Conclusión

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

La categorización correcta de las reacciones cutáneas a las vacunas permitirá ofrecer una adecuada información a nuestros pacientes, evitar rechazos innecesarios a la vacunación, disminuir los efectos secundarios graves en los individuos predispuestos y ahondar en los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la reacción inmunitaria al SARS-CoV-2.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

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

Bibliografía

1. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586:516–27, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>.
2. Boutron I, Chaimani A, Meerpohl JJ, Hróbjartsson A, Devane D, Rada G, et al. The COVID-NMA Project: Building an evidence ecosystem for the COVID-19 pandemic. *Ann Intern Med*. 2020;173:1015–7, <http://dx.doi.org/10.7326/M20-5261>.
3. Rahimi A, Mirzazadeh A, Tavakolpour S. Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. *Genomics*. 2021;113:1221–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.059>.
4. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario AG, et al. Classification of the cutaneous manifestations of coVid-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183:71–7, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19163>.
5. Kantor J. May 2021: Heterogeneity in reported skin manifestations of COVID-19 and vaccines. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1251, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.022>.
6. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:237, <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>.
7. Pollet J, Chen W-H, Strych U. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;170:71–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.001>.
8. Hervé C, Laupèze B, del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *Npj Vaccines*. 2019;4:39, <http://dx.doi.org/10.1038/s41541-019-0132-6>.
9. EMA European Medicines Agency. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). [Consultado 01 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>.
10. EMA European Medicines Agency. EMA recommends COVID-19 Vaccine Janssen for authorisation in the EU. [Consultado 01 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu>.
11. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lokhart S, et al., C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603–15, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
12. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al., COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403–16, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
13. Recher M, Hirsiger JR, Bigler MB, Iff M, Lemaître B, Scherer K, et al. Immune system correlates of extensive limb swelling in response to conjugated pneumococcal vaccination. *Npj Vaccines*. 2018;3:17, <http://dx.doi.org/10.1038/s41541-018-0059-3>.
14. Pitlick MM, Sitek AN, Kinate SA, Joshi AY, Park MA. Polyethylene glycol and polysorbate skin testing in the evaluation of COVID-19 vaccine reactions: Early report. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:735–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2021.03.012>.
15. Wei N, Fishman M, Wattenberg D, Gordon M, Lebwohl M. "COVID arm": A reaction to the Moderna vaccine. *JAAD Case Rep*. 2021;10:92–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdcrr.2021.02.014>.
16. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, Robinson LB, Wolfson AR, Foreman RK, et al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2021;384:1273–7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2102131>.
17. Fernandez-Nieto D, Hammerle J, Fernandez-Escribano M, Moreno-del-Real CM, García-Abellas P, Carretero-Barrio I, et al. Skin manifestations of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in healthcare workers. «COVID-arm»: A clinical and histological characterization. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17250>.
18. Humphrey S, Jones DH, Carruthers JD, Carruthers A, Beleznyay K, Wesley N, et al. Retrospective review of delayed adverse events secondary to treatment with a smooth, cohesive 20-mg/mL hyaluronic acid filler in 4500 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:86–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.066>.
19. Rowland-Warmann M. Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following novel Coronavirus infection – a case report. *J Cosmet Dermatol*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.14074>.
20. Munavalli GG, Guthridge R, Knutsen-Larson S, Brodsky A, Matthew E, Landau M. COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: A challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment. *Arch Dermatol Res*. 2021;1–15, <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-021-02190-6>.
21. Munavalli GG, Knutsen-Larson S, Lupo MP, Geronemus RG. Oral angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of delayed inflammatory reaction to dermal hyaluronic acid fillers following COVID-19 vaccination—a model for inhibition of angiotensin II-induced cutaneous inflammation. *JAAD Case Rep*. 2021;10:63–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdcrr.02.018>.
22. Ackerman M, Henry D, Finon A, Binois R, Esteve E. Persistent maculopapular rash after the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17248>.
23. Burlando M, Russo R, Cozzani E, Parodi A. COVID-19 «second wave» and vaccines: The dermatologists' perspective. *Int J Dermatol*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.15547>.
24. Hiltun I, Sarriugarte J, Martínez-de-Esproncada I, Garcés A, Llanos C, Vives R, et al. Lichen planus arising after COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17221>.
25. Gambichler T, Scholl L, Ocker L, Stranzenbach R. Prompt onset of erythema multiforme following the first BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17225>.
26. Bostan E, Yalici-Armagan B. Herpes zoster following inactivated COVID-19 vaccine: A coexistence or coincidence? *J Cosmet Dermatol*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.14035>.
27. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff J, 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.092>.
28. Fernández-Prada M, Rivero-Calle I, Calvache-González A, Martínón-Torres F. Acute onset supraclavicular lymphadenopathy coinciding with intramuscular mRNA vaccination against COVID-19 may be related to vaccine injection technique, Spain. January and February 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.10.2100193>.
29. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US—December 14, 2020–January 18, 2021. *JAMA*. 2021;325:1101, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1967>.
30. Corbeddu M, Diociaiuti A, Vinci MR, Santoro A, Camisa V, Zaffina S, et al. Transient cutaneous manifestations after administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine: An Italian single-centre case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17268>.

31. Ring J, Worm M, Wollenberg A, Thyssen JP, Jakob T, Klimek L, et al. Risk of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines among patients with allergic skin diseases – practical recommendations. A position statement of ETFAD with external experts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17237>.
32. Iavarone C, O'hagan DT, Yu D, Delahaye NF, Ulmer JB. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:871–81, <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2017.1355245>.
33. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Front Immunol*. 2019;10:594, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00594>.

