

REVISIÓN

Urticaria y COVID-19

Urticaria and COVID-19

Marta Patricia La Forgia¹, Ana Clara Torre², Lucrecia Infante³, Adriana Escandar Saravia⁴, Alicia Cannavó⁵ y Andrea Song⁶

RESUMEN

La urticaria es una enfermedad caracterizada por el desarrollo de habones o ronchas (pápulas o placas, eritematosas y evanescentes), angioedema o ambos, que afecta entre el 0,3% y el 20% de la población mundial. Como en el caso de muchas otras enfermedades, su epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo han sufrido cambios en el contexto de la pandemia de COVID-19 y merecen consi-

deraciones ante la implementación de vacunas contra el SARS-CoV-2. El objetivo de este trabajo de actualización fue recopilar la información comunicada hasta la fecha sobre la relación entre esta patología inflamatoria y esta enfermedad viral.

Palabras clave: urticaria, COVID-19, SARS-CoV-2.
Dermatol. Argent. 2022, 28 (1): 30-36

ABSTRACT

Urticaria is a disease characterized by the development of erythematous and evanescent hives, angioedema or both, which affects between 0.3% and 20% of the population worldwide. As many other diseases, the epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and management of urticaria have undergone changes in the context of the COVID-19 pandemic and deserve consideration towards vaccines for SARS-CoV-2

implementation. The objective of this paper is to compile the available information reported to date on the relationship between this inflammatory pathology and this viral disease.

Key words: urticaria, COVID-19, SARS-CoV-2.

Dermatol. Argent. 2022, 28 (1): 30-36

¹ Médica Especialista en Dermatología y Alergia e Inmunología. Práctica Privada, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica Especialista en Dermatología. Médica de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médica Especialista en Dermatología. Práctica Privada, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Médica Especialista en Dermatología y Alergia e Inmunología. Directora del Centro Médico Althea Piel. Práctica Privada, Salta, Provincia de Salta, Argentina

⁵ Médica Especialista en Dermatología. Médica de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Médica Especialista en Dermatología. Práctica Privada. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Marta Patricia La Forgia

E-mail: martalaforgia@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 21/12/2021

Fecha de trabajo aceptado: 9/3/2022

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La urticaria tiene como característica el desarrollo de ronchas eritematosas y evanescentes, angioedema o ambos, y afecta entre el 0,3% y el 20% de la población mundial^{1,2}.

Se la clasifica, según su tiempo de evolución, en aguda (menos de 6 semanas) y crónica (más de 6 semanas) y, de acuerdo con su relación con determinados desencadenantes, en espontánea (sin factor de provocación específico conocido) o inducible (con factor de provocación específico conocido)³.

Como en el caso de muchas otras enfermedades, la epidemiología, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el manejo de la urticaria han sufrido cambios en el contexto de la pandemia de COVID-19 y merecen consideraciones ante la implementación de vacunas contra el SARS-CoV-2. El objetivo de este trabajo de actualización fue recopilar la información hasta la fecha sobre la relación entre esta patología inflamatoria y esta enfermedad viral.

URTICARIA E INFECCIONES VIRALES

El papel de la infección en la patogenia de los distintos subtipos de urticaria es controvertido⁴. Una revisión sistemática realizada en 2016 mostró que las infecciones virales podrían actuar como desencadenantes potenciales y a veces, incluso, como el principal agente etiológico tanto de la urticaria aguda (UA) como de la crónica (UC). Se encontró que, en los adultos, la infección por los virus de la hepatitis era una causa frecuente de UA, mientras que en los niños, las infecciones por virus del herpes eran las detectadas con mayor asiduidad. Para respaldar aún más estos datos, se observó que las manifestaciones de la urticaria se resolvieron cuando las infecciones virales fueron tratadas o controladas. Además, existe evidencia de que la infección por virus del herpes y por norovirus puede agravar los cuadros de UC⁵. Se ha especulado que el fundamento fisiopatológico de esta asociación puede iniciarse en la interacción entre el virus que se comporta como antígeno y las células presentadoras, lo que lleva a la activación de las células T, con la subsecuente liberación de mediadores (interferón, IL-1, IL-2, y TNF-alfa). Estos actuarían sobre los receptores mastocitarios, lo que favorece su activación y degranulación⁶.

La activación de los mastocitos en respuesta a una infección viral puede cumplir una función protectora al combatir directamente la infección o colaborar con otros actores del sistema inmunitario. Sin embargo, si la activación es extensa, aumentaría los niveles de citocinas (citoquinas) y quimiocinas inflamatorias que

pueden empeorar el cuadro inflamatorio y la gravedad de la enfermedad subyacente⁷.

En la infección por los coronavirus, entre los que se encuentra el SARS-CoV-2, se produce la activación de los mastocitos, las células efectoras claves de la urticaria, y también de otras células inmunes como basófilos, neutrófilos, monocitos, macrófagos y células asesinas naturales, lo cual puede conducir a una tormenta de citocinas. En una revisión de Kritas *et ál.*, los autores postulan que el virus invade los mastocitos que se encuentran en la submucosa del tracto respiratorio y en la cavidad nasal, los cuales constituyen una barrera de protección contra los microorganismos⁸.

Estos liberan diversas moléculas proinflamatorias, como histamina, triptasa, IL-1beta, CCL2, IL-6, GM-CSF y TNF-alfa, implicadas en la COVID-19. Esto podría explicar algunas de las manifestaciones cutáneas descritas como propias de esta afección, así como al agravamiento de estados inflamatorios previos relacionados con los mastocitos, como la UC⁷.

SARS-COV-2 Y PIEL

Las manifestaciones mucocutáneas de la COVID-19 se observaron en 0,2-20,4% de los pacientes y pueden aparecer en diferentes momentos de la infección.

Estas se explicarían por la acción patogénica de la infección viral, el proceso inflamatorio, las complicaciones vasculares o sistémicas que esta ocasiona, o las manifestaciones debidas a los tratamientos instituidos^{8,9}.

En la piel y, más específicamente, en los queratinocitos y en el endotelio vascular, se encuentran la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) y su cofactor, la serina transferasa TMPRSS2. Esta última escinde a la glucoproteína de pico del virus SARS-CoV-2, lo que ayuda al virus a integrarse en la membrana celular y favorece la aparición de las manifestaciones cutáneas¹⁰.

Algunas de las expresiones cutáneas relacionadas con la infección por el SARS-CoV-2 tienen una semiología poco específica, mientras que otras pueden permitir un acercamiento a las vías inmunes e inflamatorias subyacentes a la patogenia de la COVID-19¹¹.

Se ha propuesto clasificar estos patrones en dos grupos. El primero agrupa a aquellos que dependen de un efecto citopático viral directo sobre los queratinocitos, y comprende las lesiones urticarianas, las maculopapulares y las vesiculares. El segundo denota afectación vascular con dos subtipos: a) las manifestaciones secundarias a la hiperexpresión no controlada de citocinas, caracterizadas por un fenómeno similar al síndrome de activación macrofágica (livedo racemoso, púrpura retiforme,

isquemia acral, gangrena), con alta morbimortalidad y, b) lesiones similares a perniosis que ocurren en pacientes jóvenes con pronóstico benigno y autorresolutivo, que se producirían por la activación de una respuesta temprana al interferón de tipo I¹².

A su vez, las manifestaciones cutáneas se clasificaron de acuerdo con su presentación clínica. En un estudio multicéntrico español que incluyó a 375 pacientes, se describieron cinco patrones clínicos de manifestaciones cutáneas predominantes: maculopapulares, vesiculares, urticariformes y acrales o livedoides/necróticas¹³.

Posteriormente, Daneshgaran *et al.*, en un trabajo de revisión que incluyó 34 publicaciones y 996 pacientes, observaron que las lesiones acrales similares a perniosis fueron las más frecuentes (40,4% de los pacientes), seguidas de las maculopapulares (21,3%), las vesiculares (13%), las urticarianas (10,9%), las vasculares (4%, en ancianos) y las erupciones de tipo eritema multiforme (3,7%, en su mayoría en niños).

URTICARIA COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

La primera particularidad digna de destacar es la descripción de urticaria con fiebre y sin ella como manifestación inicial de la COVID-19¹⁴⁻¹⁷.

En nuestra opinión, este hallazgo destaca la importancia de que en tiempos de pandemia se considere la necesidad de aislamiento preventivo de los pacientes con UA hasta la desaparición de los síntomas o por un máximo de 7 días, dado que esta manifestación puede sugerir la COVID-19, entre otros diagnósticos diferenciales. A su vez, no solo las ronchas se han asociado a COVID-19, sino también el angioedema que puede, en algunos casos, ser un pródromo de la infección¹⁸⁻²⁰.

En el registro internacional de manifestaciones cutáneas por SARS-CoV-2, las manifestaciones urticarianas ocurrieron en el 16% de 716 pacientes, mientras que en el registro latinoamericano la frecuencia de dichas manifestaciones fue del 20,5%^{11,21}.

A su vez, en el trabajo de Daneshgaran *et al.*, se evidenció que la UA o las lesiones urticarianas como parte del cuadro de COVID-19 fueron más frecuentes en los adultos y su aparición fue simultánea con otros síntomas extracutáneos de la enfermedad^{22,23}.

Por otro lado, en la infancia, la urticaria parecería ser una de las manifestaciones menos frecuentes de COVID-19, si bien su incidencia puede estar subestimada en el caso de ausencia de otros síntomas sospechosos^{10,24}.

En una revisión realizada por Algaadi sobre urticaria y COVID-19, se incluyeron 30 artículos con 202 pacientes con urticaria asociada a esta enfermedad viral. La edad de los pacientes osciló entre 2 meses y 84

años. El sexo se informó en 149 pacientes y, de estos, 96 (64%) eran mujeres. De los 105 pacientes con un inicio preciso de la enfermedad, 58 (55%) presentaron UA antes o al mismo tiempo que los síntomas clásicos de COVID-19. De los pacientes en los cuales se informó el nivel de complejidad de atención ($n = 129$; 64%), 14 (11%) requirieron internación en la Unidad de Cuidados Críticos²⁵.

Los casos comunicados y lo relevado en los trabajos de investigación no son ajenos a las controversias. Las lesiones descritas como urticaria no siempre se consignan como evanescentes y los estudios histopatológicos realizados en estos pacientes son escasos, dado que normalmente las lesiones evanescentes de la urticaria no se suelen biopsiar. Se han informado hallazgos histológicos característicos de urticaria, pero también otros en los cuales se observan cambios compatibles con eritema multiforme, vasculitis urticariana, o un patrón liquenoide o espongiótico. Por lo tanto, no hay acuerdo acerca de si estos cuadros se deberían denominar urticaria o lesiones urticariformes²⁶⁻²⁹.

TRATAMIENTO DE LA URTICARIA EN LOS PACIENTES CON COVID-19

El tratamiento que se indica es similar al de los cuadros convencionales de urticaria³.

Los antihistamínicos de segunda generación constituyen la primera línea. En los pacientes con COVID-19, estos no impiden la desgranulación mastocitaria, pero sí reducen su gravedad. La refractariedad al tratamiento con antihistamínicos de segunda generación en dosis convencionales implica considerar el aumento del fármaco elegido hasta cuatro veces esas dosis. En los casos en los que no se logra el control de la enfermedad después de 2 a 4 semanas, o antes si los síntomas fueran intolerables, se recomienda la adición del omalizumab. Este se ha utilizado con buenos resultados en una paciente con UC con adecuado control con antihistamínicos de segunda generación, que presentó una exacerbación de la enfermedad cuando contrajo SARS-CoV-2 y no respondió al agregado de ketotifeno ni de deflazacort. La urticaria mejoró 72 horas después de la administración subcutánea de 300 mg de omalizumab, la cual repitió mensualmente en otras dos oportunidades, con control de los brotes³⁰.

El uso de corticosteroides sistémicos en la UC se debe implementar por períodos cortos (no más de 10 días), para manejo sintomático y en carácter de rescate de acuerdo con las guías mencionadas³. Los corticosteroides en dosis bajas actuarían en este contexto al disminuir la inflamación mediada por los mastocitos, ya que previenen su desgranulación y, por ende, la liberación de

histamina. No hay contraindicación para estos fármacos ante el diagnóstico de COVID-19, dado que incluso se ha demostrado el beneficio de su uso en dosis bajas por corto tiempo en la prolongación de la sobrevida en pacientes afectados^{31,32}. Por otro lado, es importante considerar la posibilidad de que se asocien a un incremento de la replicación viral del SARS-CoV-2, por lo que su administración debe ser acotada en el tiempo³³. La ciclosporina no está recomendada en los pacientes con urticaria y COVID-19³¹. Su uso, así como el de otras terapias inmunosupresoras, debe evitarse^{34,35}. Si fuera imprescindible su indicación, se ha sugerido hacerlo en la dosis más baja posible (≤ 1 mg/kg/día)³⁶.

MANEJO DE LOS PACIENTES CON URTICARIA CRÓNICA DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

Kocatürk *et al.* revisaron la atención de los pacientes con UC en centros especializados de referencia (UCARE) y observaron que la tasa de consultas presenciales disminuyó un 62%, mientras que las consultas virtuales aumentaron más de un 600%. Si bien fue un recurso útil durante la pandemia de COVID-19, su efectividad en el manejo de la UC aún no se ha definido. En opinión de esos autores, la teleconsulta se adapta a las características del seguimiento de esta patología que no necesariamente se controla mediante el examen físico, sino con las herramientas de registro prospectivo (UAS7) y retrospectivo (UCT) recomendadas por las guías internacionales³⁵⁻³⁹. A su vez, en este estudio se observó que el diagnóstico de COVID-19 derivó en una exacerbación de la UC en más de un tercio de los pacientes (36%) y que esta fue más frecuente en los hospitalizados^{34,35}. Dos hipótesis pueden explicar esta evolución en los cuadros crónicos. El estrés es un desencadenante conocido de las exacerbaciones de la UC, ya que incrementa los niveles de neuropéptidos, como la sustancia P, capaces de activar los mastocitos a través de la proteína G acoplada al receptor X2. Dado que durante la pandemia de COVID-19 se observó que la población presentaba niveles elevados de angustia psicológica vinculada al aislamiento social y al impacto psicológico de una nueva enfermedad grave, es posible que esta haya sido un factor responsable de la exacerbación de la UC en muchos casos^{34,35}. Por otro lado, se propone que el déficit de vitamina D es un facilitador en la UC y se ha demostrado que la prevalencia de la deficiencia de esta vitamina fue significativamente mayor en los pacientes con esta enfermedad que en los controles sanos^{40,41}. Debido a ello, se debe considerar la posibilidad de que el confinamiento obligatorio haya agravado los cuadros de UC al ocasionar una

reducción de la exposición solar y un descenso de las concentraciones séricas de esa vitamina.

URTICARIA Y VACUNAS CONTRA EL SARS-COV-2

Científicos de todo el mundo han creado vacunas contra el SARS-CoV-2 (Tabla 1). Estas fueron diseñadas para enseñarle al sistema inmunitario a reconocer y bloquear el virus de manera segura. Tanto en los ensayos clínicos como en la experiencia de la vida real que ha citado la literatura médica, las reacciones locales y retardadas en el sitio de la inyección son los efectos adversos más comunes. Estos son benignos y no una contraindicación para la segunda dosis. A su vez, se observaron otros efectos secundarios cutáneos de estas vacunas como exantema morbiliforme, vasculitis, eritema pernio, pitiriasis rosada y eritema multiforme⁴².

Las lesiones urticarianas se comunicaron en tres escenarios clínicos. El primer escenario es aquel en el cual se presentan de forma inmediata como parte de las manifestaciones de anafilaxia. La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad inmediata multisistémica que es grave, potencialmente mortal y debe tratarse con adrenalina⁴³⁻⁴⁵. En el segundo escenario, las ronchas o el angioedema aparecen dentro de las primeras 4 horas de la aplicación, sin otros síntomas o signos. Si bien estos casos no reúnen los criterios en principio para anafilaxia, debe estudiarse el contexto. En el tercer escenario, la urticaria aparece a partir de las 4 horas posteriores a la administración de la vacuna. En estos casos, no se considera el cuadro una reacción de hipersensibilidad inmediata y reconocer esta delimitación es importante, ya que estas son posibles contraindicaciones para las dosis subsiguientes. La incidencia de cada escenario está aún por determinarse. En una reciente revisión de 55 pacientes que presentaron ronchas o angioedemas asociados a la vacunación ($n = 30$; 55%, vacuna BNT162b2 Pfizer®; y $n = 25$; 45% vacuna ARNm-1273 Moderna®), 11 (1 ARNm-1273; 10 BNT162b2), estos fueron considerados anafilaxia. Por otro lado, en el análisis de 414 casos de manifestaciones cutáneas asociadas a las vacunas contra el SARS-CoV-2, en ninguno de los 40 pacientes con urticaria (17 por BNT162b2, 23 por ARNm-1273) se clasificó como una reacción de hipersensibilidad inmediata⁴².

Distintas asociaciones médicas han puntualizado que la urticaria no contraindica la vacunación contra la COVID-19. Los pacientes con urticaria deben mantener la medicación prescrita el día de la vacunación⁴⁶.

Se ha recomendado que, en los pacientes que reciben omalizumab, la aplicación de este se realice con al menos 72 horas de diferencia de la administración de la

Vacuna	Fabricante	Tipo	Antígeno	Dosificación	Eficacia frente a COVID-19 grave	Eficacia global
ARNm-1273	Moderna®	ARNm	Proteína de pico de longitud completa con sustitución de prolina	2 dosis separadas por 28 días	100% 14 días luego de la segunda dosis	92% luego de la primera dosis 94% luego de la segunda dosis
BNT162b2	Pfizer-BionTech®	ARNm	Proteína de pico de longitud completa con sustitución de prolina	2 dosis separadas por 21 días	89% luego de la primera dosis y 100% luego de la segunda	52% luego de la primera dosis 94% luego de la segunda dosis
Ad26.Cov2.S	Johnson & Johnson®	Vector viral	Adenovirus humano 26 que codifica una proteína de SARS-CoV-2 estabilizada de longitud completa	1 dosis	85% luego de la primera dosis y 100% luego de la segunda	72% en EE.UU. 66% en Latinoamérica 57% en Sudáfrica
ChAox1 (AZS1222)	AstraZeneca-Oxford®	Vector viral	Adenovirus de chimpancé de replicación deficiente que codifica proteína de SARS-CoV-2 S	2 dosis separadas por 28 días	100% 21 días luego de la segunda dosis	64% luego de la primera dosis 70% luego de la segunda dosis
Gam-COVID-Vac (Sputnik V)	Gamaleya National Research Center®	Vector viral	Glucoproteína de longitud completa de SARS-CoV-2 transportada por adenovirus	2 dosis separadas por 21 días	100% 21 días luego de la segunda dosis	87% luego de la primera dosis 91% luego de la segunda dosis
CoronaVac	Sinovac-Biotech®	Virus inactivado	Cepa CNO2 inactivada de SARS-CoV-2 creada a partir de células vero	2 dosis separadas por 21 días	100%, luego de la segunda dosis	50% luego de la primera dosis 91% luego de la segunda dosis
BBIBP-CorV	Sinopharm 1/2®	Virus inactivado	Cepa CNO2 inactivada de SARS-CoV-2 creada a partir de células vero	2 dosis separadas por 21 días	100% luego de la segunda dosis	79% luego de la primera dosis 86% luego de la segunda dosis
NVX2373	Novavac Inc®	Subunidad proteica	Proteína de perfusión de longitud completa recombinante	2 dosis separadas por 28 días		

TABLA 1: Vacunas contra el SARS-CoV-2.

vacuna. Esto tiene como objetivo distinguir las causas de probables efectos colaterales que puedan presentarse.

Por otro lado, si bien la vacunación puede comportarse como un estresor y empeorar la condición previa, el manejo terapéutico no se aparta del de cualquier otra causa que pueda exacerbarla.

Desde el inicio de la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19, hasta el 31 de agosto de 2021, se han notificado al Sistema Integrado de Información Sanitaria de Argentina (SIISA) 52.649 eventos posteriores a la vacunación (ESAVI) tras la aplicación de 43.521.623 dosis de vacunas. Del análisis de las no-

tificaciones surge que el 2,4% se consideraron eventos serios y, de los clasificados como relacionados con la vacunación, el 0,34% fueron graves. La tasa de ESAVI informados/100.000 dosis aplicadas fue de 320,48 para Sputnik V®; 50,49 para Covishield/AstraZeneca®; 20,61 para Sinopharm® y 23,41 para Moderna®. Aquellas tasas en las que pudo haber compromiso cutáneo (la urticaria no está discriminada) fueron la anafilaxia, la "alergia" y la reacción local, con fiebre o no, y correspondieron respectivamente a 0,08; 5,36 y 30,56 para Sputnik V®; 0,01; 1,47 y 0,82 para Sinopharm®; 0; 1,17; 3,21 para Moderna® y 0,02; 1,37; 2,38 para Co-

vishield/AstraZeneca®, en la que se consignó, además, una reacción local equimótica en 0,02⁴⁷. En la mayoría de los pacientes con UC seguidos por los autores de este trabajo, no se observó repercusión de la vacunación en el curso natural de esta afección.

En conclusión, destacamos acerca de la urticaria en el contexto de la pandemia de COVID-19:

- La urticaria puede marcar el inicio de la COVID-19.
- El diagnóstico de urticaria en este contexto merecería una documentación diagnóstica minuciosa que incluya al menos el registro de evanescencia (fotos con lesiones o sin ellas en la misma área topográfica con diferencia de horas) o el estudio histológico de las lesiones.
- La urticaria en la infección por COVID-19 se asocia en general a manifestaciones leves de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Larenas-Linnemann DES, Parisi CAS, Ritchie C, Cardona-Villa R, et al. Update on omalizumab for urticaria: what's new in the literature from mechanisms to clinic. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18:33.
- Parisi CA, Ritchie C, Petriz N, Morelo-Torres CM, et al. Chronic urticaria in a health maintenance organization of Buenos Aires, Argentina. New data that increase global knowledge of this disease. *An Bras Dermatol.* 2018;93:76-79.
- Maurer M, Zuberbier T, Metz M. The classification, pathogenesis, diagnostic workup, and management of urticaria: an update. *Handb Exp Pharmacol.* 2021. Epub ahead to print.
- Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5:10.
- Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37:18-22.
- Leiste A, Skaletz-Rorowski A, Venten I, Altmeyer P, et al. Urticaria associated with Norovirus infection: Report of two cases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6:563-565.
- Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, Raikwar SP, et al. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist.* 2020;26:402-414.
- Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, et al. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34:9-14.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720.
- Larenas-Linnemann D, Luna-Pech J, Navarrete-Rodríguez EM, Rodríguez-Pérez N, et al. Cutaneous manifestations related to COVID-19 immune dysregulation in the pediatric age group. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21:13.
- Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1118-1129.
- González-González F, Cortés-Correa C, Peñaranda-Contreras E. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: clinical characteristics and possible pathophysiologic mechanisms. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112:314-323.
- Carrasosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Cutaneous manifestations in the context of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr.* 2020;117:734-742.
- Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, et al. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e244-e245.
- Quintana-Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Valero-López I, Chioches-Fernández C, et al. Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection. *JAAD Case Rep.* 2020;6:498-499.
- Veraldi S, Romagnuolo M, Benzecry V. Urticaria as a first clinical manifestation of COVID-19. *Eur J Dermatol.* 2020;30:737-738.
- 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.* 2020;34:e300-301.
- Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *BMJ Case Rep.* 2020;13:e236981.
- Najafzadeh M, Shahzad F, Ghaderi N, Ansari K, et al. Urticaria (angioedema) and COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e568-570.
- Abasaeed Elhag SA, Ibrahim H, Abdelhadi S. Angioedema and urticaria in a COVID-19 patient: A case report and review of the literature. *JAAD Case Rep.* 2020;6:1091-1094.
- Ocampo-Candiani J, Ramos-Cavazos CJ, Arellano-Mendoza MI, Arenas-Guzmán R, et al. International registry of dermatological manifestations secondary to COVID-19 infection in 347 Hispanic patients from 25 countries. *Int J Dermatol.* 2021;30:956-963.
- Galván-Casas C, Català A, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, 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;183:71-77.
- Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous manifestations of COVID-19: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:627-639.
- Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, Bonifazi E, et al. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 2. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46:451-461.
- Algaadi SA. Urticaria and COVID-19: A review. *Dermatol Ther.* 2020;33:e14290.
- Torres T, Puig L. Managing cutaneous immune-mediated diseases during the COVID-19 pandemic. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:307-311.

27. Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, De Argila D, Muñoz-Hernández P, et al. Urticaria-like lesions in COVID-19 patients are not really urticaria. A case with clinicopathological correlation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e459-e460.
28. Amatore F, Macagno N, Mailhe M, Demarez B, et al. SARS-CoV-2 infection presenting as a febrile rash. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e304-e306.
29. Perosanz-Lobo D, Fernández-Nieto D, Burgos-Blasco P, Selda-Enriquez G, et al. Urticarial vasculitis in COVID-19 infection: a vasculopathy-related symptom? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e566-e568.
30. Criado PR, Criado RFJ, Pincelli TP, Yoshimoto TA, et al. Chronic spontaneous urticaria exacerbation in a patient with COVID-19: rapid and excellent response to omalizumab. *Int J Dermatol.* 2020;59:1294-1295.
31. Kaushik A, Parsad D, Kumaran MS. Urticaria in the times of COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020;33:e13817.
32. Maláska J, Stašek J, Duška F, Balík M, et al. Effect of dexamethasone in patients with ARDS and COVID-19 - prospective, multi-centre, open-label, parallel-group, randomized controlled trial (REMEDI trial): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2021;22:172.
33. Abuelgasim E, Dona ACM, Sondh RS, Harky A. Management of urticaria in COVID-19 patients: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2021;34:e14328.
34. Patsatsi A, Kyriakou A. Impact of the COVID-19 pandemic on the course and management of chronic inflammatory immune-mediated skin diseases: What's the evidence? *Clin Dermatol.* 2021;39:52-55.
35. Kocaturk E, Salman A, Cherrez-Ojeda I, Criado PR, et al. The global impact of the COVID-19 pandemic on the management and course of chronic urticaria. *Allergy.* 2021;76:816-830.
36. Cardinale F, Ciprandi G, Barberi S, Bernardini R, et al. Consensus statement of the Italian society of pediatric allergy and immunology for the pragmatic management of children and adolescents with allergic or immunological diseases during the COVID-19 pandemic. *Ital J Pediatr.* 2020;46:84.
37. Hawro T, Ohanian T, Schoepke N, Metz M, et al. The urticaria activity score. Validity, reliability, and responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1185-1190.
38. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1365-1372.
39. García-Díez I, Curto-Barredo L, Weller K, Pujol RM, et al. Cross-cultural adaptation of the Urticaria Control Test from German to Castilian Spanish. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:746-752.
40. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;11:15-56.
41. Tuchinda P, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Arunkajohnsak S, et al. Relationship between vitamin D and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:51.
42. Sun Q, Fathy R, McMahon DE, Freeman EE. COVID-19 vaccines and the skin: The landscape of cutaneous vaccine reactions worldwide. *Dermatol Clin.* 2021;39:653-673.
43. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J.* 2021;14:100517.
44. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13:100472.
45. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, 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.
46. Moreno P, Docena G, Biglione M, Onetti C, et al. Posicionamiento de la AAAeIC en relación a la vacunación COVID-19 en pacientes alérgicos del 11 de marzo 2021. Disponible en: <https://www.alergia.org.ar/index.php/institucional/sobre-aaaaic/newsletter/posicionamiento-de-la-aaaic-en-relacion-a-la-vacunacion-covid-19-en-pacientes-alergicos> [Consultado noviembre 2021].
47. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. 15° Informe de vigilancia de seguridad en vacunas (CoNaSeVa) En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/15-informe-de-vigilancia-de-seguridad-en-vacunas>. [Consultado noviembre 2021].