

LINFADENOPATÍA CERVICAL Y SUPRACLAVICULAR IPSILATERAL A LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON PFIZER-BIONTECH COVID-19

Cervical and supraclavicular lymphadenopathy after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination

Mariana Checo^a y Vivian Brache^b

Recibido: 15 de septiembre, 2021 • Aprobado: 12 de diciembre, 2021

Cómo citar: Checo M, Brache V. Linfadenopatía cervical y supraclavicular ipsilateral a la vacunación de refuerzo con Pfizer-BioNTech COVID-19. *cysa* [Internet]. [citado 17 de mayo de 2022];6(2):103-9. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2496>

Resumen

La COVID-19 es la enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2. Para finales del 2020, la FDA de los Estados Unidos aprobó la primera vacuna para su uso de emergencia contra el COVID-19, desarrollada por Pfizer y BioNTech (BNT162b2). Este nuevo tipo de vacuna utiliza ARN mensajero modificado, el cual le da instrucciones al organismo para generar un fragmento de la proteína espiga de la superficie del virus, y que por sí sola desencadena una respuesta inmunitaria que ayuda a proteger el organismo contra una infección por COVID-19. Dentro de los eventos adversos menos comunes reportados en los estudios clínicos iniciales está la linfadenopatía (0.3 %).

Objetivo: reportar el caso de paciente masculino que acude a evaluación sonográfica por preocupación de nódulo palpable en región supraclavicular.

Resultados: a la evaluación sonográfica se observa cadena ganglionar reactiva compatible con una linfadenopatía. Paciente reporta vacunación de refuerzo con la vacuna Pfizer 8 días antes de la evaluación, subsecuente a dos vacunas

Abstract

COVID-19 is a disease caused by a new coronavirus identified as SARS-CoV-2. Towards the end of 2020, the FDA of the United States approved the first vaccine for emergency use against COVID-19, which was developed by Pfizer and BioNTech (BNT162b2). This new type of vaccine uses a modified RNA Messenger, which gives instructions to the host cells of the vaccinated person to produce a fragment of the spike protein of the virus, which then generates an immune response and protects the recipient of the vaccine against COVID-19. Among the adverse events less frequently reported in the initial clinical studies of the vaccine is lymphadenopathy which was reported by 0.3% of the participants.

Objective: Presentation of a case report of a male subject that came to a ultrasound evaluation due to concern of a palpable nodule in the supraclavicular region.

Results: Ultrasound exam showed reactive unilateral cervical and supraclavicular lymphadenopathy. Patient reports a third dose booster with the Pfizer-BioNTech

^a Médico Ecografista, Clínica Profamilia, Santo Domingo, República Dominicana. ORCID: 0000-0001-8608-5225
Correo-e: mchecho@profamilia.org.do

^b Investigadora principal. Investigaciones Biomédicas de Profamilia. Santo Domingo, República Dominicana.
ORCID: 0000-0003-2621-4739, Correo-e: vbrache@profamilia.org.do



Coronavac, corroborando de que se trata de una linfadenopatía reactiva, secundaria a una respuesta inmune robusta al refuerzo con la vacuna Pfizer. Se realiza una medición de Anti-SARS-CoV-2 TrimericS IgG cuantitativa a los 15 días del refuerzo con Pfizer, reportando valores elevados de 10,600 BAU/mL. Se orientó al paciente a regresar en una semana para seguimiento ecográfico, el cual evidenció resolución espontánea sin secuelas.

Conclusiones: los hallazgos de adenopatía axilar o supraclavicular unilateral subsecuentes a la vacunación por COVID-19 deben ser informados tanto a médicos como pacientes, como un efecto secundario temporal producto de la respuesta inmunológica post vacuna. Este hallazgo benigno no requiere seguimiento adicional de imágenes y mucho menos de procedimientos invasivos como biopsias, los cuales generan mucha ansiedad al paciente, además de ser muy costosos para los mismos.

Palabras clave: COVID-19; inmunización; sistema inmunológico; linfadenopatía; diagnóstico por sonografía.

Introducción

La COVID-19 es la enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2. La Organización Mundial de la Salud tuvo noticia por primera vez de la existencia de este nuevo virus el 31 de diciembre del 2019, al ser informada de un grupo de casos de «neumonía vírica» que se habían declarado en Wuhan, República Popular China.

En República Dominicana, el Ministerio de Salud Pública confirmó el primer caso de la enfermedad por el Coronavirus en la provincia La Altagracia el 16 de marzo del 2020.

Desde el inicio de la pandemia, se inició una colaboración sin precedentes de investigadores, instituciones gubernamentales y la industria farmacéutica multinacional, logrando desarrollar en tiempo récord vacunas contra la COVID-19 seguras y efectivas.

El gobierno dominicano realizó un esfuerzo extraordinario para tener acceso a las vacunas desarrolladas contra la COVID-19, estrategia primordial

COVID-19 (BNT162b2) vaccine, 8 days prior to the evaluation, after completing a two-dose vaccination schedule with the Coronavac/Sinovac vaccine, confirming a vigorous immune response to the mRNA anti-COVID vaccines. This response was validated by elevated Anti-SARS-CoV-2 TrimericS IgG (10,600 BAU/mL). Patient was informed to return in a week for an echography follow-up which showed spontaneous resolution without leaving sequelae.

Conclusions: It is of great importance to inform this benign finding of supraclavicular or axillar adenopathy subsequent to COVID vaccination to the medical community and patients, to avoid unnecessary medical interventions such as imaging or biopsies, which generate anxiety to the patient as well as additional costs.

Keywords: COVID-19; vaccination; lymphadenopathy; immunization; immunology system; ultrasound diagnosis.

para controlar la pandemia y asegurar la salud de los dominicanos. A finales de febrero, concertó un acuerdo con la farmacéutica Sinovac, China, dando inicio al Programa Nacional de Vacunación de RD con la vacuna Coronavac/Sinovac. La Coronavac es una vacuna con virus inactivado. Un estudio realizado en Chile, incluyó 10.2 millones de personas vacunadas con la misma y mostró una efectividad del 65.2-66.6 % de eficacia para la prevención de la COVID-19 y 84.5-87.9 % para prevenir muertes asociadas a la COVID-19¹.

En diciembre del 2020, la vacuna de Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2) fue aprobada por la FDA para su uso de emergencia en los Estados Unidos, luego que el resultado de su estudio Fase II/III con 43,548 participantes mostró una eficacia en prevenir la infección por COVID-19 en un 95.1 %². Recientemente, el 23 de agosto del 2021, la FDA aprobó su uso, con el nombre comercial de Comirnaty, asegurando los estándares de seguridad, eficacia y calidad de esta vacuna. La vacuna Pfizer es un nuevo tipo de vacuna ARNm, la cual utiliza ARN genéticamente modificado para generar la

producción de una porción de la proteína espiga de la superficie del virus, que por sí sola desencadena una respuesta inmunitaria.

Las vacunas Pfizer llegaron al país a finales de junio del 2021, para ser utilizadas en adolescentes. Sin embargo, el 30 de junio del 2021, el gobierno, en conjunto al Colegio Médico Dominicano y las Sociedades Médicas Especializadas, aprobaron la estrategia de aplicar una tercera dosis de refuerzo. La aplicación sería voluntaria a todos los ciudadanos que hubiesen completado el esquema de dos dosis con la CoronaVac o la vacuna AstraZeneca, también disponible en el país.

Los eventos adversos más comunes reportados en los estudios clínicos de la Pfizer fueron dolor en el sitio de la inyección (84.1 %), enrojecimiento e hinchazón del área de la inyección (9.5 y 10.5 %), fatiga (62.9 %), dolor de cabeza (55.1 %), dolor muscular (38.3 %), escalofríos (31.9 %) dolor en las articulaciones (23.6 %), y fiebre (14.2 %). La linfadenopatía fue otro evento adverso, posiblemente relacionado a la vacuna, que se reportó en 0.3 % de los participantes².

Desde inicios del 2021, se han publicado varios reportes de casos sobre la presencia de adenopatía axilar y supraclavicular unilateral, posiblemente relacionadas a la vacunación de Pfizer y Moderna mRNA-1273³⁻⁹. Estas adenopatías se evidenciaron entre las primeras 24 horas y 10 días post vacunación, resolviéndose espontáneamente entre las 4 y 12 semanas. En uno de los estudios citados, se tomaron dos biopsias ganglionares, reportando linfadenopatía reactiva secundaria a la vacunación.⁷

Hallazgos similares de linfadenopatías también han sido reportados luego de recibir las vacunas contra la viruela, el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG), el virus del papiloma humano (VPH) y el virus de la influenza A H1N1.¹⁰⁻¹²

Este aumento del tamaño de los ganglios es debido a la proliferación de los linfocitos activados por su

interacción con las proteínas virales, desencadenando una respuesta de memoria adquirida que generará y mantendrá la respuesta inmune.

En este artículo reportamos un caso de linfadenopatía asociado a la vacunación de refuerzo con la Pfizer, luego de haber completado el esquema de dos dosis de vacunación con la Coronavac/Sinovac.

Descripción del caso

Presentamos paciente masculino de 36 años, sin antecedentes mórbidos conocidos, que acude a revisión ecográfica en la Clínica Profamilia Evangelina Rodríguez. Refiere que al segundo/tercer día de aplicarse la tercera dosis de refuerzo con la vacuna Pfizer-BioNTech, al ajustarse el cinturón de seguridad del vehículo, percibió una molestia en el área supraclavicular izquierda, palpando la presencia de un nódulo. La vacuna de refuerzo fue administrada el 29 de junio del 2021 en el músculo deltoides del brazo izquierdo. Refiere haber recibido la primera y segunda dosis de la CoronaVac el 30 de abril y 28 de mayo del 2021, respectivamente.

Asiste al departamento de Ecografía para su evaluación ocho días después de la vacunación de refuerzo. Se realiza una sonografía con un sonógrafo Mindray DC-60 Exp, X-Insight con sonda lineal multifrecuencial de 14-6 MHz. Se observa cadena ganglionar reactiva, latero cervical izquierda, a nivel del triángulo anterior y posterior, así como supraclavicular, todos los ganglios menores de 1 cm, de morfología oval y redondeada, contornos delimitados, cortical ecogénica y ausencia de hilio vascular en la mayoría de los ganglios. A nivel supraclavicular, en su tercio medio, se observa ganglio anecogénico de morfología oval, midiendo 0.8 cm, con presencia de hilio ecogénico (figura 1). Estos ganglios presentan forma, criterio y hallazgos ecográficos distintivos de adenopatía no patológica¹³ y son compatibles a los reportados por Granata et al., en las linfadenopatías asociadas a la vacuna Pfizer-BioNTech para la prevención de la COVID 19.⁹

Al evaluar estas imágenes, y con la historia de una vacunación reciente de Pfizer, se presume que se trata de una linfadenopatía reactiva, secundaria a una respuesta inmune robusta al refuerzo con la vacuna. Se orienta al paciente a regresar en una semana para control ecográfico.

En el seguimiento ecográfico, se observa una remisión espontánea del tamaño y la morfología de los ganglios cervicales y el supraclavicular, hallazgos sugestivos de una remisión clínica normal de la linfadenopatía secundaria a la vacunación de refuerzo (figura 2).

De manera complementaria se realiza una medición de anticuerpos Anti-SARS-CoV-2 TrimericS IgG cuantitativa a los 15 días del refuerzo con Pfizer, reportando una elevada respuesta inmune de 10,600 BAU/mL (se considera resultado positivo > 33.8 BAU/mL).

Discusión

En el estudio clínico de eficacia y seguridad de la vacuna Pfizer se reportó linfadenopatía en un 0.3 % de los participantes (64/21720 vacunados), siendo más frecuente en los adultos menores de 55 años (0.5 %) que en los mayores de 55 años (0.1 %)². Sin embargo, es probable que la frecuencia de la linfadenopatía sea aún mayor y que haya pasado desapercibida por algunos participantes del estudio, por ende, no reportados.

Una reciente publicación en el *Journal of the American College of Radiology*, alerta a los radiólogos sobre la adenopatía axilar o supraclavicular unilateral como un efecto secundario temporal provocado por la reciente vacunación (seis semanas previas) con la vacuna de Pfizer, así como con la Moderna¹⁵.

Las linfadenopatías pueden ser motivo de preocupación médica. Aunque la causa más común son las infecciones, también pueden tener un origen neoplásico. Estos ganglios inflamados pueden ser palpados

por el mismo paciente, así como ser detectados en una consulta médica, o aparecer en una mamografía de una paciente que ha recibido la vacuna contra el virus COVID-19. Se aconseja, por tanto, a médicos y a pacientes vacunados contra COVID-19, que tengan en cuenta la posibilidad del aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, así como posible molestia o dolor en el área afectada. Por ello, durante la interpretación de adenopatías unilaterales cervicales, supraclaviculares o axilares, el personal de salud deberá considerar el historial y la fecha de vacunas del paciente, el brazo de la aplicación, así como el tipo de vacuna inyectada. Si es un hallazgo aislado, subsecuente a la reciente vacunación, unilateral y del lado del brazo inyectado, esto deberá interpretarse inicialmente como un hallazgo benigno que no requerirá seguimiento adicional de imágenes, análisis sanguíneos, radiografías, tomografías y mucho menos de procedimientos invasivos como biopsias. La involución ganglionar puede ser evaluada con seguimiento clínico en un periodo de 6-12 semanas.

Conclusión

Las adenopatías cervicales, supraclaviculares y axilares unilaterales están relacionadas a la respuesta inmunológica post vacunación contra la COVID-19. Es de suma importancia informar a la comunidad médica, radiólogos y sonografistas de este hallazgo benigno, para evitar realizar estudios invasivos como las biopsias, seguimientos diagnósticos adicionales e innecesarios, los cuales generan mucha ansiedad al paciente, además de ser muy costosos y estresantes para los mismos. Adicionalmente, es imprescindible orientar y tranquilizar a los pacientes que presenten estas adenopatías.

La difusión de estos hallazgos adquiere más relevancia a medida que aumente el número de personas que reciban su tercera dosis de refuerzo con la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2), recientemente aprobada por la FDA/EE. UU. con el nombre comercial de Comirnaty.

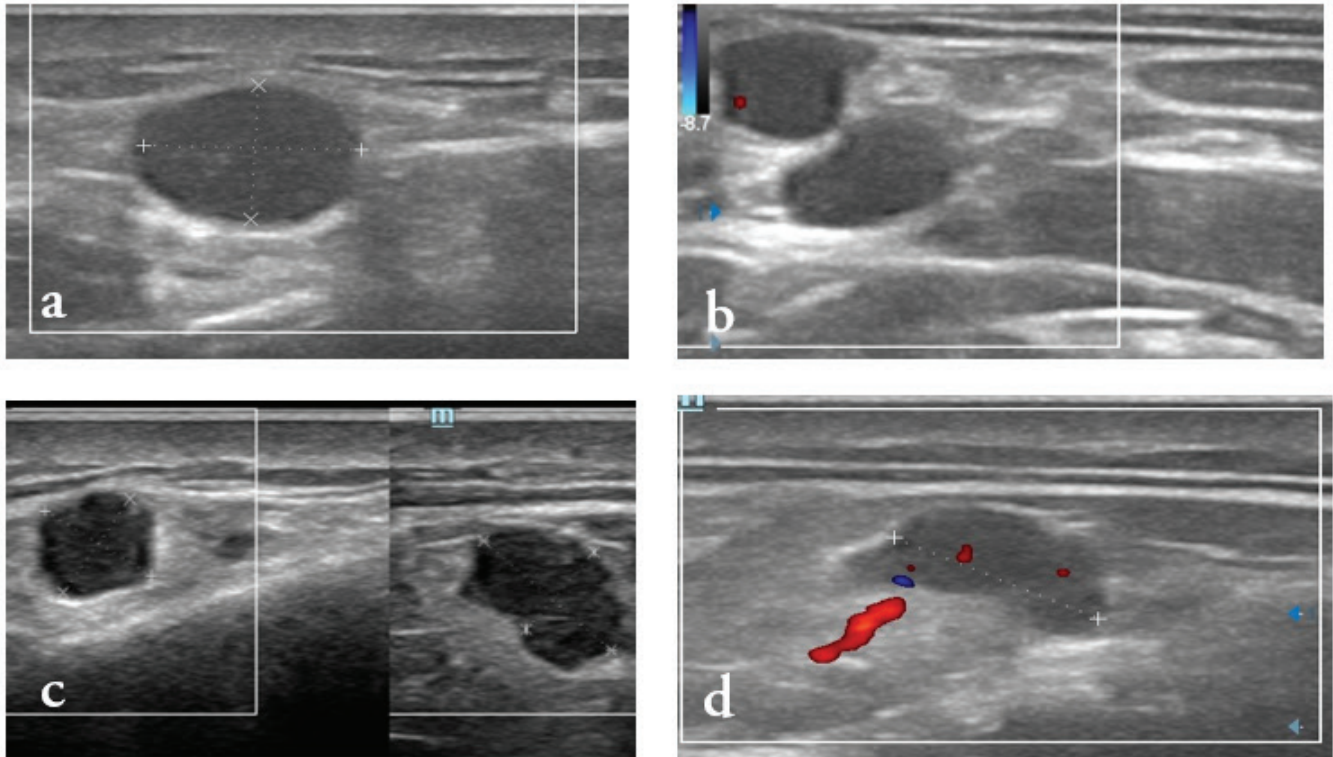


Figura 1. Sonografía realizada a los 8 días post vacunación (5 de julio del 2021). Imágenes realizadas en escala de grises y Color Doppler, con transductor lineal multifrecuencial. (a) Ganglio reactivo de 0.8 cm, de forma oval, bordes delimitados, ausencia de hilio vascular, anecogénico, localizado a nivel supraclavicular izquierdo. (b) Ganglios Cervicales Profundos Izquierdos, de bordes delimitados, redondeado y ovalado, anecogénicos y ausencia de hilio vascular (c) Dos ganglios laterales al margen medial de la Arteria Carótida Común Izquierda, midiendo en su eje largo 0.5 cm y 0.7 cm, respectivamente, de predominio hipocogénico y ausencia de flujo vascular cortical. (d) Ganglio Paralaríngeo izquierdo, ovalado, bien delimitado y con hilio vascular presente, menor de 1 cm.

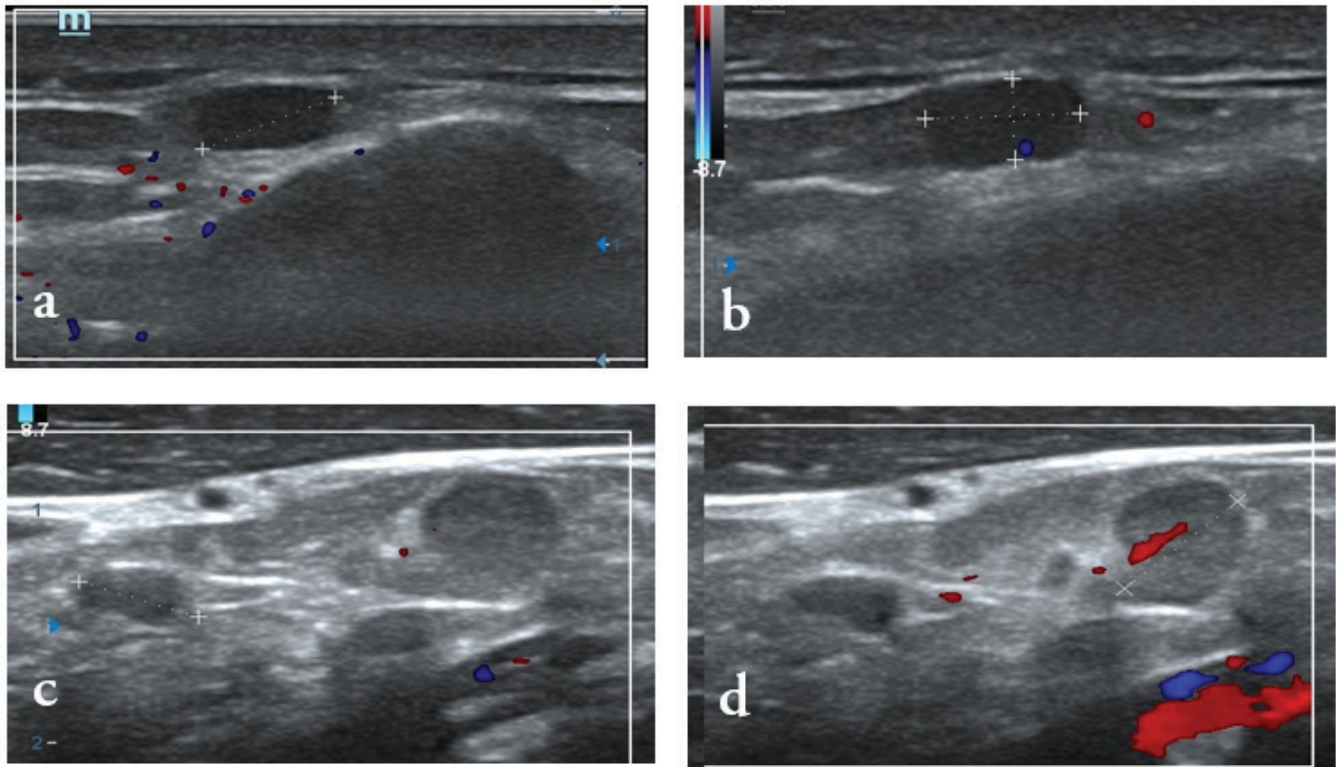


Figura 2. Sonografía control a los 15 días post vacunación (14 de julio del 2021): Imágenes realizadas en escala de grises y Color Doppler, con transductor lineal multifrecuencial. (a) y (b) Ganglio supraclavicular izquierdo mostrando disminución en su eje longitudinal midiendo 0.5 cm. (c) Ganglios laterales al margen medial de la Arteria Carótida Común Izquierda, reducidos en tamaño, midiendo el mayor de estos 0.4 cm, de predominio hiperecogénico y ausencia de flujo vascular cortical. (d) Ganglio Paralaríngeo Izquierdo, reducido a 0.5 cm, ovalado, bien delimitado y con hilio vascular presente.

Referencias

1. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med.* 2021 Sep 2;385(10):875-84. NEJMoa2107715. Doi: 10.1056/NEJMoa2107715.
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2603-15. Doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.
3. Mehta N, Sales RM, Babagbemi K, Levy AD, McGrath AL, Drotman M, et al. Unilateral axillary Adenopathy in the setting of COVID-19 vaccine. *Clin Imaging.* 2021 Jul;75:12-5. Doi: 10.1016/j.clinimag.2021.01.016. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33486146; PMCID: PMC7817408.

4. Hiller N, Goldberg SN, Cohen-Cymbarknoh M, Vainstein V, Simanovsky N. Lymphadenopathy Associated With the COVID-19 Vaccine. *Cureus*. 2021 Feb 23;13(2):e13524. Doi: 10.7759/cureus.13524. PMID: 33786231; PMCID: PMC7994368.
5. Fernández-Prada M, Rivero-Calle I, Calvache-González A, Martín-Torres F. Acute onset supraclavicular lymphadenopathy coinciding with intramuscular mRNA vaccination against COVID-19 may be related to vaccine injection technique, Spain, January and February 2021. *Euro Surveill*. 2021 Mar;26(10):2100193. Doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.10.2100193. PMID: 33706861; PMCID: PMC7953532.
6. Mitchell OR, Dave R, Bekker J, Brennan PA. Supraclavicular lymphadenopathy following COVID-19 vaccination: an increasing presentation to the two-week wait neck lump clinic? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2021 Apr;59(3):384-5. Doi: 10.1016/j.bjoms.2021.02.002. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33685772; PMCID: PMC7883701.
7. Cardoso F, Reis A, Osório C, Scigliano H, Nora M. A Case of Cervical Lymphadenopathy After Vaccination Against COVID-19. *Cureus*. 2021 May 16;13(5):e15050. Doi: 10.7759/cureus.15050. PMID: 34141500; PMCID: PMC8204135.
8. Özütemiz C, Krystosek LA, Church AL, Chauhan A, Ellermann JM, Domingo-Musibay et al. Lymphadenopathy in COVID-19 Vaccine Recipients: Diagnostic Dilemma in Oncologic Patients. *Radiology*. 2021 Jul;300(1):E296-E300. Doi: 10.1148/radiol.2021210275. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33625300; PMCID: PMC7909072.
9. Granata V, Fusco R, Setola SV, Galdiero R, Picone C, Izzo F, et al. A. Lymphadenopathy after *BNT162b2* Covid-19 Vaccine: Preliminary Ultrasound Findings. *Biology (Basel)*. 2021 Mar 11;10(3):214. Doi: 10.3390/biology10030214. PMID: 33799618; PMCID: PMC8001230.
10. Newfield L, Naschitz JE, Yeshurun D. [BCG-induced axillary lymph-adenitis in the adult]. *Harefuah*. 1990 Oct;119(7-8):199-200. Hebrew. PMID: 2258094.
11. Shirone N, Shinkai T, Yamane T, Uto F, Yoshimura H, Tamai H, et al. Axillary lymph node accumulation on FDG-PET/CT after influenza vaccination. *Ann Nucl Med*. 2012 Apr;26(3):248-52. Doi: 10.1007/s12149-011-0568-x. Epub 2012 Jan 21. PMID: 22271546.
12. Studdiford J, Lamb K, Horvath K, Altshuler M, Stonehouse A. Development of unilateral cervical and supraclavicular lymphadenopathy after human papilloma virus vaccination. *Pharmacotherapy*. 2008 Sep;28(9):1194-7. Doi: 10.1592/phco.28.9.1194. PMID: 18752390.
13. Gonzalez Alvarado GA, Fernández Ferrando MJ, Aleman Navarro CM, Alcantara Zafra MDC. El A, B, C, de la evaluación ganglionar con Ultrasonidos. *seram* [Internet]. 22 de noviembre de 2018 [citado 30 de agosto de 2021];00. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/306>
14. Keshavarz P, Yazdanpanah F, Rafiee F, Mizandari M. Lymphadenopathy Following COVID-19 Vaccination: Imaging Findings Review. *Acad Radiol*. 2021 Aug;28(8):1058-71. Doi: 10.1016/j.acra.2021.04.007. Epub 2021 May 1. PMID: 33985872; PMCID: PMC8088218.
15. Lehman CD, D'Alessandro HA, Mendoza DP, Succi MD, Kambadakone A, Lamb LR. Unilateral Lymphadenopathy After COVID-19 Vaccination: A Practical Management Plan for Radiologists Across Specialties. *J Am Coll Radiol*. 2021 Jun;18(6):843-52. Doi: 10.1016/j.jacr.2021.03.001. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33713605; PMCID: PMC7931722.