



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**FENÓMENOS TROMBÓTICOS RELACIONADOS CON LA
INFECCIÓN Y LA VACUNACIÓN DE LA COVID19 EN UNA
COHORTE DE PACIENTES CON OBSTRUCCIÓN VENOSA
RETINIANA**

**THROMBOTIC EVENTS RELATED TO COVID19 INFECTION
AND VACCINATION IN A COHORT OF PATIENTS WITH
RETINAL VEIN OCCLUSION**

Autor/a: Beatriz Napal Cuerno

Director/es: Prof. José Luis Hernández Hernández

Santander, Junio 2022

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
APÉNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
1. OBSTRUCCIÓN VENOSA RETINIANA.....	4
2. INFECCIÓN POR SARS-COV-2 (COVID-19)	6
3. FENÓMENOS TROMBÓTICOS E INFECCIÓN POR SARS-COV-2.....	6
3.1 Patogenia.....	6
3.2 Incidencia.....	8
3.3 Tratamiento.....	9
4. VACUNACIÓN COVID-19 Y FENÓMENOS TROMBÓTICOS.....	9
4.1 Tipos de vacunas.....	9
4.2 Fenómenos trombóticos e hipótesis patogénica.....	11
JUSTIFICACIÓN DEL TFG.....	13
HIPÓTESIS.....	13
OBJETIVOS.....	13
PACIENTES Y METODOLOGÍA.....	14
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	14
2. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	14
2.1 Clínicas.....	14
2.2 Laboratorio.....	15
2.3 Pruebas de imagen.....	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
RESULTADOS.....	17
1. Objetivo 1: descripción de los casos de OVR de la Cohorte, analizando su asociación con los principales FRV clásicos y la trombofilia adquirida y/o genética.....	17
2. Objetivo 2: análisis de la incidencia anualizada de OVR en los pacientes de la cohorte en los años previos y en los años de pandemia.....	19
3. Objetivo 3: descripción de los pacientes de la cohorte que han presentado COVID-19 y sus características y análisis de los fenómenos tromboembólicos posteriores a la infección.....	20
4. Objetivo 4: análisis del efecto de la vacunación COVID-19 en la aparición de fenómenos trombóticos y eventos vasculares en los pacientes vacunados de la población de la Cohorte y de OVR en nuestra área de salud.....	26
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	42
AGRADECIMIENTOS.....	43
BIBLIOGRAFÍA.....	44

RESUMEN/ABSTRACT

INTRODUCCIÓN. La obstrucción venosa retiniana (OVR) es consecuencia, fundamentalmente, de los factores de riesgo vascular (FRV). La infección por COVID-19 y su vacunación se ha relacionado con eventos vasculares y trombóticos (EVT).

OBJETIVOS. Describir los casos de OVR de una Cohorte de pacientes con OVR y su incidencia anualizada. Analizar el efecto de la infección por SARS-CoV2 y la vacunación frente a la COVID-19 en la aparición de EVT en los pacientes de esta Cohorte y de OVR en la población vacunada de nuestra área.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio prospectivo de los pacientes con OVR remitidos a una consulta de Medicina Interna. Se recogieron los FRV clásicos, el estudio de trombofilia, la ecografía Doppler de troncos supraaórticos y la tabla REGICOR.

RESULTADOS. Se incluyeron 472 pacientes con OVR. Los FRV clásicos estaban presentes en un 90%, el síndrome antifosfolípido (SAF) en un 12,3 % y la trombofilia genética en un 13,5%. La incidencia anual de OVR aumentó durante la pandemia ($33,7 \pm 9,8$ vs $50,5 \pm 13,7$, $p < 0,0001$). 28 pacientes de la Cohorte han padecido COVID-19. En 2 de ellos la OVR ocurrió después de la infección. No aparecieron nuevos fenómenos trombóticos en los 26 pacientes infectados ya pertenecientes a la Cohorte. El 83% de los pacientes de la población habían sido vacunados. 23 presentaron fenómenos trombóticos tras la vacuna, 10 de forma precoz (8 OVR) y 13 de forma tardía (12 OVR).

CONCLUSIONES. a) Los pacientes con OVR, tienen una elevada prevalencia de los FRV, destacando la hipertensión arterial, y moderada de trombofilia. b) Durante la pandemia COVID-19 se ha producido un incremento en la incidencia de la OVR. c) La COVID-19 es una causa muy infrecuente de OVR. d) La vacunación frente a la COVID-19 puede estar implicada en el desarrollo de la OVR en algunos pacientes.

PALABRAS CLAVE. “Obstrucción venosa retiniana”, “Factores de riesgo vascular”; “COVID-19”, “Infección”, “Vacunación”.

INTRODUCTION. Retinal vein occlusion (RVO) is mostly a consequence of vascular risk factors (VRF). COVID-19 and its vaccination have been related to the appearance of vascular and thrombotic events (VTE).

OBJECTIVES. To describe the RVO incidence of a Cohort of RVO patients and their annualized incidence. Analyze the effect of COVID-19 and its vaccination on the development of VTE in the patients of this Cohort and the appearance of RVO in the population vaccinated of our area.

MATERIAL AND METHODS. Prospective study of all patients with RVO referred to an Internal Medicine clinic. Classical VRF, thrombophilia study, Doppler ultrasound of the supra-aortic trunks, and the REGICOR Score were collected.

RESULTS. 472 patients with RVO have been included. Classic VRFs were present in 90%, antiphospholipid syndrome (APS) in 12.3%, and genetic thrombophilia in 13.5%. The annual incidence of RVO increased during the pandemic (33.7 ± 9.8 vs 50.5 ± 13.7 , $p < 0.0001$). 28 patients in the Cohort have suffered from COVID-19. In 2 of them the RVO appeared after infection. No new thrombotic phenomena appeared in the 26 infected patients already belonging to the Cohort. 92% of patients in the population have been vaccinated. 23 patients presented thrombotic phenomena after vaccination, in 10 early (8 RVO) and in 13 late (12 RVO).

CONCLUSIONS. a) Patients with RVO have a high prevalence of VRF, mainly high blood pressure and they have a moderate prevalence of thrombophilia. b) During the COVID-19 pandemic, there has been an increase in the incidence of RVO. c) COVID-19 is a very rare cause of RVO. d) 4) Vaccination against COVID-19 may be involved in the development of RVO in some patients.

KEY WORDS: “Retinal vein occlusion”, “Vascular risk factors”, “COVID-19”, “Infection”, “Vaccination”.

APÉNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAF: anticuerpos antifosfolípido

AAS: ácido acetil-salicílico

A β 2: anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I

ACL: anticuerpos anti-cardiolipina

ACOD: anticoagulantes de acción directa

AL: anticoagulante lúpico

AR: artritis reumatoide

AV: agudeza visual

CID: coagulación intravascular diseminada

DAMPs: “danger-associated molecular patterns”

DIU: dispositivo intrauterino

DLP: dislipemia

DM: diabetes mellitus

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

ELISA: “enzyme-linked immunosorbent assay”

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FA: fibrilación auricular

EVT: eventos vasculares y trombóticos

FRV: factores de riesgo vascular

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HDL: “high density lipoproteins”

HTA: hipertensión arterial

HUMV: hospital universitario Marqués de Valdecilla

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: insuficiencia cardiaca

IRC: insuficiencia renal crónica

LDL: “low density lipoproteins”

NET: “neutrophil extracellular traps”

NC: no calculado

NR: no realizado

OVR: obstrucción venosa retiniana

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

REGICOR: “registre gironí del cor”

RPCA: resistencia a la proteína C activa

SAF: síndrome antifosfolípido

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño

STT: Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia

TAC: tomografía axial computarizada

TAD: tensión arterial diastólica

TAS: tensión arterial sistólica

TEP: tromboembolismo pulmonar

TEV: tromboembolismo venoso

TF: factor tisular activo

TI: trombocitopenia inmune

TP: tiempo de protrombina

TSA: troncos supraaórticos.

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada

TVC: trombosis venosa cerebral

TVP: trombosis venosa profunda

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Vs: versus

1. OBSTRUCCIÓN VENOSA RETINIANA

La obstrucción venosa retiniana (OVR), previamente denominada trombosis retiniana, es la segunda causa de afectación vascular de la retina tras la retinopatía diabética, y representa por tanto una importante causa de pérdida de visión ⁽¹⁾. De acuerdo con la localización de la OVR, ésta se denomina central o periférica, siendo la periférica unas 3 o 4 veces más frecuente, predominando la afectación temporal sobre la nasal ^(2,3). La OVR es fundamentalmente una consecuencia de los factores de riesgo vascular (FRV), entre los que destaca la hipertensión arterial (HTA), y del envejecimiento, por lo que tradicionalmente se considera una manifestación de la arteriosclerosis. En este sentido, estudios ecográficos han evidenciado una afectación arterioesclerótica de los troncos supraaórticos en el 52% de los pacientes con OVR. Su incidencia también se ve afectada por el resto de FRV clásicos: la dislipemia (DLP), la diabetes mellitus (DM) y el tabaquismo ⁽⁴⁻⁶⁾.

La OVR se relaciona, en menor medida, con la trombofilia, principalmente la forma adquirida representada por el síndrome antifosfolípido (SAF) y por la hiperhomocisteinemia. Esta última es tanto un FRV como trombofílico. La trombofilia hereditaria tiene menor repercusión en la OVR, siendo recomendable su estudio solo en pacientes jóvenes (<50 años), en los de mayor edad sin FRV o en aquellos que presenten trombosis en otras localizaciones ⁽⁷⁻⁹⁾.

Finalmente, a nivel local, el glaucoma facilita el desarrollo de la OVR central, al dificultar el retorno venoso por aumentar la presión intraocular ⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico de esta entidad se realiza mediante criterios clínicos, fundoscópicos y angiográficos. Respecto a los hallazgos del fondo de ojo, la OVR central se define por la aparición de edema retiniano, hiperemia o edema de papila, hemorragias difusas superficiales y profundas de la retina y dilataciones venosas. La OVR periférica se define por la presencia de edema localizado en la retina, hemorragias retinianas tanto superficiales como profundas, anomalías microvasculares intraretinianas, anastomosis vasculares y dilataciones venosas o engrosamiento endotelial de la vena obstruida ⁽¹⁾.

Respecto a las manifestaciones clínicas de esta entidad las más frecuentes son la pérdida indolora y súbita de la agudeza visual y la distorsión de las imágenes. El grado de afectación de la visión dependerá de la localización de la obstrucción y de la existencia de edema macular e isquemia, siendo mayor la pérdida de visión en los casos de obstrucción central y en los de origen isquémico. Además, otro factor pronóstico destacable de la pérdida de agudeza visual (AV) es la agudeza visual de la que partía el paciente, observándose una disminución más acusada en aquellos que casos que ya presentaban una AV alterada antes del episodio ⁽¹¹⁾.

Las principales complicaciones asociadas a esta patología son: el edema macular, la más frecuente, seguida de la neovascularización de la retina, después la hemorragia vítrea y, por último, el desprendimiento de retina ⁽¹²⁾.

A pesar de que la OVR se produce en el territorio venoso, la afectación arteriosclerótica es fundamental en la aparición de la misma, debido a que los vasos arteriales y venosos están íntimamente ligados en la retina, compartiendo la capa adventicia. Por ello, esta afectación se produce de forma frecuente en los cruces arterio-venosos, donde la esclerosis de la arteria comprime la vena, dificultando el retorno venoso, constituyendo parte fundamental de la génesis del proceso trombótico ⁽¹⁻³⁾.



Figura 1. OVR central. Fondo de ojo que muestra hemorragias retinianas en llama, venas dilatadas y tortuosas y borramiento difuso del margen de la papila del nervio óptico.

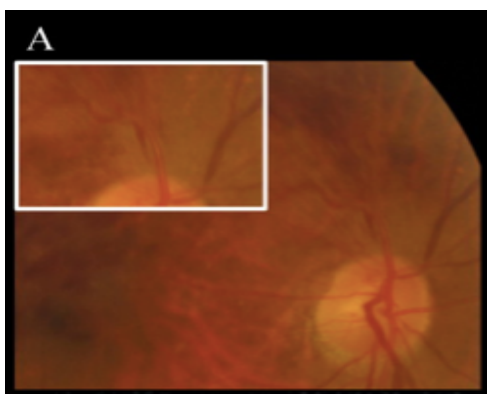


Figura 2. OVR periférica. Fondo de ojo que muestra obstrucción a nivel del entrecruzamiento arterio-venoso y hemorragias retinianas ⁽¹³⁾.

Respecto al tratamiento de la OVR, su base es el exhaustivo control de los FRV según las recomendaciones de las Guías Clínicas vigentes, debido a que se ha observado un aumento de la morbimortalidad vascular en estos pacientes, sobre todo a expensas de accidentes cerebrovasculares. En relación con el tratamiento anticoagulante y/o antiagregante no hay un patrón claramente establecido. Sin embargo, al ser una enfermedad fundamentalmente arterioesclerótica se recomienda la antiagregación, habitualmente con aspirina (AAS) en los pacientes con riesgo vascular alto o muy alto. En aquellos individuos que presenten trombofilias (SAF o alteraciones congénitas con importante potencial trombótico) se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) de forma profiláctica en situaciones de riesgo y el uso individualizado de anticoagulantes ⁽⁴⁾.

2. INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 (COVID-19).

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el SARS-CoV-2, se originó en diciembre de 2019 en Wuhan (China) y fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020.

El espectro clínico de la enfermedad es muy variable, desde pacientes asintomáticos a otros con síntomas moderados o con neumonía grave y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). La transmisión del virus se produce de persona a persona a través de gotitas respiratorias y contacto directo. La infección tiene un período de incubación medio de 4 (2-7) días, siendo los síntomas precoces más frecuentes la fiebre, la tos, las mialgias, la disnea y la cefalea.

En los pacientes con enfermedad grave, se encuentra una elevada prevalencia de alteraciones radiológicas en la placa de tórax (condensaciones periféricas) y en el TAC torácico (patrón en vidrio deslustrado). En estos casos, los datos de laboratorio más relevantes son la elevación de la ferritina y del D-dímero, la linfopenia y, en menor medida, la trombopenia y la leucopenia. La gravedad del cuadro se ha relacionado con la existencia de enfermedades crónicas concomitantes, en especial la HTA, la DM, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades cardiovasculares. El otro factor asociado con mayor gravedad de la COVID-19 es la edad, siendo los ancianos los pacientes más afectados ^(14,15).

3. FENÓMENOS TROMBÓTICOS E INFECCIÓN POR SARS-CoV-2.

Como resultado de la respuesta hiperinflamatoria (“tormenta de citocinas”) desarrollada en los casos más graves, la COVID-19 se ha asociado también con tromboinflamación y trombosis, ocasionando oclusiones arteriales y venosas, microinfartos y fallo multiorgánico ⁽¹⁶⁾. Esta coagulopatía asociada al coronavirus se ha desarrollado en numerosos casos a pesar del tratamiento profiláctico, suponiendo un incremento de la mortalidad ⁽¹⁷⁾. Sin embargo, la afectación vascular retiniana por la COVID-19 es infrecuente ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Patogenia

La infección por COVID-19 se ha asociado a la aparición de fenómenos trombóticos venosos micro y macrovasculares, con especial repercusión en la circulación pulmonar. También se han identificado pacientes que presentan trombosis a nivel arterial, principalmente de las arterias de pequeño calibre, de los capilares pulmonares y de las arterias principales pulmonares (tromboembolismo pulmonar o TEP), llevando este último caso a la aparición de infartos del parénquima pulmonar, daño alveolar y desembocando en un SDRA ⁽²¹⁾.

Como mecanismo etiopatogénico la trombosis se atribuye a un estado hiperinflamatorio (tormenta de citocinas), disfunción endotelial, activación plaquetaria y estasis sanguíneo ⁽¹⁷⁾. Además, también se han observado casos

graves que han presentado una coagulopatía asociada a sepsis con una elevación del dímero D, un producto de degradación de la fibrina ⁽²¹⁾.

Los biomarcadores relacionados con la coagulación, la activación plaquetaria y la inflamación, han sido útiles en el diagnóstico y pronóstico de la trombosis. En estos pacientes destaca la elevación del dímero D y los productos de degradación del fibrinógeno. Sin embargo, no se observa el consumo de los factores de coagulación, fenómeno que si ocurre en otras coagulopatías, como en la coagulación intravascular diseminada (CID) ⁽¹⁷⁾.

En el mecanismo molecular responsable del estado de hipercoagulabilidad intervienen los sistemas inflamatorio y hemostático. Este mecanismo se inicia con la infección de las células endoteliales por el virus, dando lugar a la activación del sistema inmune y de vías inflamatorias. Todo ello origina la disregulación del endotelio, la activación leucocitaria, la producción de trampas extracelulares de neutrófilos (“neutrophil extracellular traps” -NET-) que contienen gránulos de mieloperoxidasa, cathepsina G y elastasa, el depósito de factores del complemento y la activación y el consumo de plaquetas. Además, se ha constatado que el coronavirus desencadena el proceso de piroptosis, una forma programada de muerte celular, responsable de la apoptosis de las células endoteliales y del incremento de la liberación de citocinas proinflamatorias, fundamentalmente de IL-1 β y de IL-18.

Otro mecanismo patogénico propuesto es la activación del sistema del complemento por el SARS-CoV-2, al ser reconocido como un elemento extraño por el huésped. El sistema de complemento actúa como cofactor en la activación de la vía de las lectinas y daña el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2), dando lugar a una respuesta tromboinflamatoria sistémica, que a su vez perpetua la activación del complemento. Tanto el sistema de complemento como las redes de neutrófilos aumentan la expresión del factor tisular activo (TF), que contribuye también a la respuesta hiperinflamatoria y a la microangiopatía trombótica. Por último, la hipoxia también se ha relacionado con los fenómenos trombóticos en la COVID-19, pudiendo ser la explicación de la refractariedad del tratamiento con heparina en estos pacientes.

En resumen, la infección de las células epiteliales y endoteliales pulmonares induce la liberación de patrones moleculares asociados a peligro (“danger-associated molecular patterns” o DAMPs). Estas moléculas inician y perpetúan la respuesta inflamatoria a través del sistema inmune innato. La infección también desencadena la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias y la activación plaquetaria y leucocitaria, que conlleva a la liberación de trombina intravascular, dando lugar a más activación leucocitaria y plaquetaria y perpetuando la liberación de trombina y, por ende, la génesis de la trombosis. Además, cabe destacar la participación del complemento y de la hipoxia en estos procesos protrombóticos ⁽¹⁷⁾.

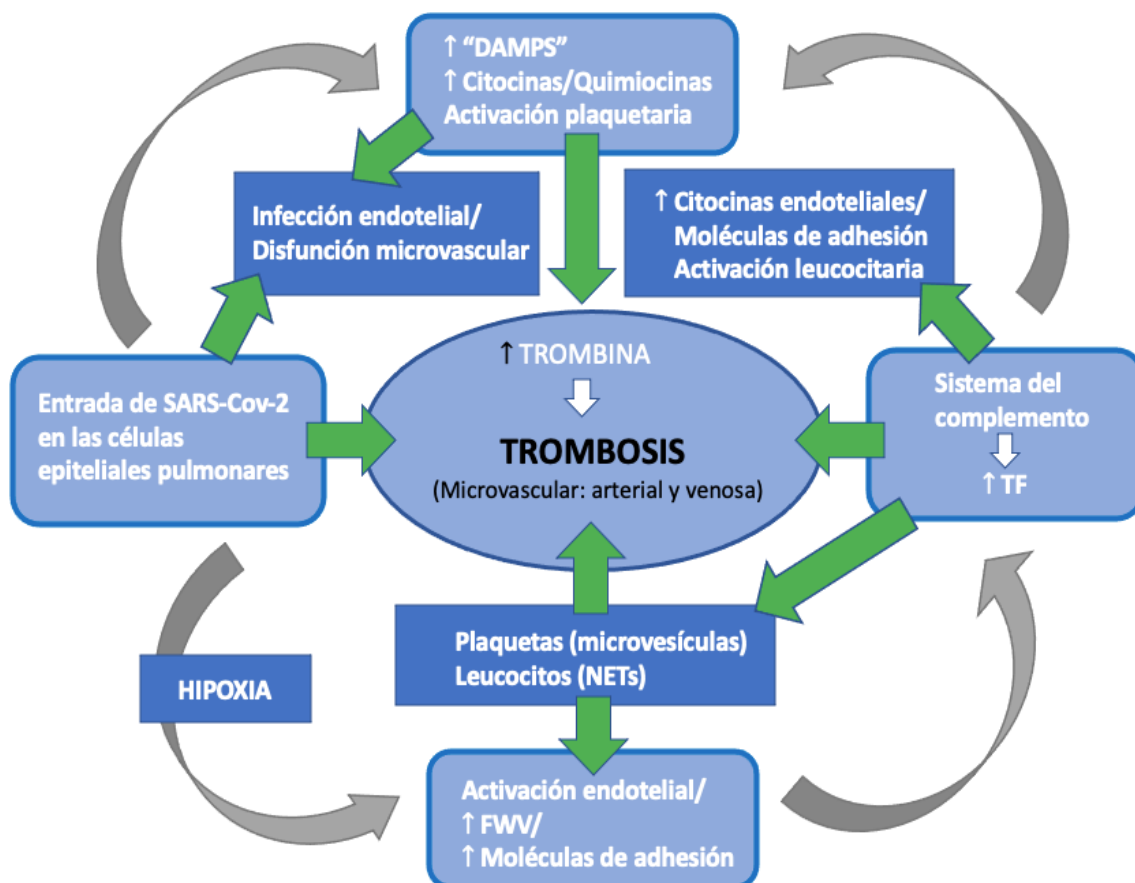


Figura 3. Esquema de los mecanismos de producción de trombosis por el SARS-CoV-2 ⁽¹⁷⁾.

Incidencia

- **Complicaciones tromboembólicas venosas**

La incidencia de fenómenos tromboembólicos venosos ha resultado relevante y elevada en la infección por SARS-CoV-2, siendo superior a la observada en otras infecciones respiratorias víricas. En general, los estudios han constatado una elevada incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) y de TEP en pacientes ingresados por COVID-19. Esta incidencia era superior en los pacientes ingresados en la UCI, con cifras de entre el 12% y el 15% para el TEP y de entre el 12% y el 27% en el caso de la TVP. Aunque la incidencia es elevada en los pacientes hospitalizados, en contra de lo que cabría esperar la incidencia acumulada tras el alta hospitalaria es baja (< 1%). La presencia de tromboembolismo venoso (TEV) en estos sujetos se asoció a una mayor mortalidad ⁽²¹⁾.

- **Complicaciones tromboembólicas arteriales**

Se ha evidenciado la presencia de enfermedad trombótica arterial extensa en pacientes con COVID-19, con y sin arteriopatía previa y, en algunos casos, la trombosis arterial periférica ha coexistido con un TEV. A pesar de que la

trombosis venosa predomina sobre la arterial en la infección por SARS-CoV-2, la segunda es de peor pronóstico, debido a ser multisectorial, a la posible afectación neurovascular o coronaria y a su tendencia embolígena y de poder desencadenar un fallo multiorgánico. Dentro de los vasos más afectados se encuentran las arterias periféricas de los miembros inferiores, sobre todo el territorio ileofemoral o sobre injertos vasculares previos. También se puede ver afectada la circulación pulmonar, de forma secundaria a TEV o por el desarrollo de eventos trombóticos in situ ⁽²¹⁾.

Tratamiento

Debido a esta mayor tendencia tromboembólica se ha planteado el uso de anticoagulación a dosis plenas en pacientes hospitalizados por COVID-19. Sin embargo, hay que tener en cuenta los posibles riesgos de la anticoagulación, fundamentalmente, las hemorragias graves. Por ello, aun no se ha establecido una pauta de tratamiento específica en estos pacientes, cuyo objetivo sería reducir la incidencia de trombosis, y también la necesidad de ventilación mecánica y la mortalidad.

El fármaco de elección, en la actualidad, es la heparina de bajo peso molecular (HBPM), debido a la ausencia de las múltiples interacciones que presentan los otros grupos de anticoagulantes (antivitamina K o anticoagulantes orales directos). Además, la HBPM posee propiedades beneficiosas para tratar la COVID-19 como la reducción de la adhesión del virus al endotelio y su actividad antiinflamatoria, debida a la inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos y de la migración de los leucocitos. Además, la HBPM puede reducir los niveles plasmáticos de interleucina 6 (clave en la génesis de la “tormenta de citocinas”). El principal mecanismo de acción de la HBPM, en este contexto, es el desplazamiento de proteínas clave de la superficie del virus en su unión al heparán sulfato, frenando la progresión de la infección vírica, al impedir su anclaje celular y al disminuir su entrada y replicación en la célula del huésped ⁽²¹⁾.

4. VACUNACIÓN Y FENÓMENOS TROMBÓTICOS.

Un año después de la comunicación de los primeros casos de infección por el SARS-CoV-2 y, en parte, gracias al desarrollo de vacunas anteriores, como la del SARS-CoV-1 y la del MERS-CoV, estaban ya disponibles varias vacunas para ser administradas en diferentes partes del mundo ⁽²²⁾.

Tipos de vacunas

Las vacunas administradas para la COVID-19 en Europa han sido de distintos tipos:

- Vacunas de RNAm:** Comirnaty (BioNTech/Pfizer) y Spikevax (Moderna).
- Vacunas de vectores:** Vaxzevria (AstraZeneca) y Janssen.

Tabla 1. Características principales de los diferentes tipos de vacunas contra la COVID-19.

Nombre	Laboratorio	Plataforma	Nº dosis inicial	Eficacia contra la COVID-19 sintomática	Efectividad contra variante Delta	Efectos secundarios frecuentes	Efectos secundarios poco frecuentes
BNT162b2	Pfizer/ BioNTech	mRNA	2	≥16 años: 95% (IC:90-98) a los 2 meses de seguimiento.	-Infección sintomática: 41- 88% -Infección grave/ hospitalización:86 -95%	-Dolor local en sitio de inyección. -Síntomas sistémicos (fiebre, fatiga, mialgias, cefalea)	-Anafilaxia (5 casos/10 ⁶) -Miocarditis/ pericarditis
mRNA-1273	Moderna	mRNA	2	94% (IC: 89-97) a los 2 meses de seguimiento.	-Infección sintomática: 85-88% -Infección grave/ hospitalización:89 -96%	-Dolor local en sitio de inyección. -Síntomas sistémicos (fiebre, fatiga, mialgias, cefalea)	-Anafilaxia (2.8 casos/10 ⁶) -Miocarditis/ pericarditis
Ad26. COV2.S	Janssen/ Johnson and Johnson.	Vector de adenovirus 26 de replicación incompetente	1	67% (IC: 59-73) a los 2 meses de seguimiento.	-Infección sintomática: 51-96% -Infección grave/ hospitalización:60 -73%	-Dolor local en sitio de inyección. -Síntomas sistémicos (fiebre, fatiga, mialgias, cefalea)	-Complicaciones trombóticas asociadas a trombocitopenia -Guillen-Barré (8 casos/10 ⁶)
ChAdOx1 nCov-19/ AZD1222	AstraZeneca/ University of Oxford/ Serum Institute of India	Vector de adenovirus de replicación incompetente de chimpancé	2	70% (IC: 55-81) a los 2 meses de seguimiento.	-Infección sintomática: 63-70% -Infección grave/ hospitalización:82 -95%	-Dolor local en sitio de inyección. -Síntomas sistémicos (fiebre, fatiga, mialgias, cefalea)	- Complicaciones trombóticas asociadas a trombocitopenia: trombosis de senos cerebrales y de vena esplácica -Guillain-Barré (227 casos/51x10 ⁶)

Ambas han demostrado ser eficaces para la contención de la pandemia, disminuyendo los contagios y la gravedad de la enfermedad, con efectos secundarios leves, en general ⁽²²⁾.

Fenómenos trombóticos e hipótesis patogénica

Las vacunas de vectores de adenovirus (AstraZeneca y Janssen), aunque de forma excepcional, se han relacionado con el desarrollo de dos entidades relacionadas con eventos tromboembólicos: el Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia (STT) y la trombocitopenia inmune (TI).

-El STT se caracteriza por la presencia de trombocitopenia junto con trombosis venosa en localizaciones infrecuente (senos venosos cerebrales y venas abdominales). En los pacientes con STT se ha observado una elevada incidencia de anticuerpos frente al factor 4 plaquetario (un mecanismo similar a la trombopenia inducida por heparina). Estos anticuerpos inducen la activación de las plaquetas a través de los receptores plaquetarios Fcγ1a (receptores presentes en la superficie plaquetaria a los que se une la fracción constante de las IgG). El STT se manifiesta, unas dos semanas después de la vacunación (rango, 5-48 días), y en la mayoría de los casos antes de las cuatro semanas postvacunación ^(23,24).

-La TI aparece generalmente en las tres semanas posteriores a la vacunación. Además, en el caso de la vacuna de Janssen se ha reportado que puede relacionarse directamente con el tromboembolismo venoso (TEV), generalmente en forma de trombosis venosa profunda o TEP ^(23,24).

A pesar de que los fenómenos trombóticos post-vacunación se han relacionado con mayor frecuencia con las vacunas de vectores virales, se han descrito en la literatura una serie de casos de pacientes vacunados con vacunas de ARNm en los que se han producido eventos trombóticos días después de haber recibido la dosis.

En concreto, en relación con la vacunación con Pfizer se han descrito:

- 5 casos de OVR. Uno de ellos se produjo 15 días después de la administración de la vacuna, originando una obstrucción central, en un paciente sin factores de riesgo previos ⁽²⁵⁾. Otro de los casos se evidenció minutos después de haber recibido la segunda dosis, originando igualmente una obstrucción central, en un paciente de 50 años también sin factores de riesgo de OVR ⁽²⁶⁾. El tercer caso de OVR central se produjo en una mujer de 27 años, sin factores de riesgo, días después de la primera dosis, empeorando la sintomatología ocular tras la administración de la segunda dosis ⁽²⁷⁾. Los dos últimos consisten en una OVR de rama: el primero de ellos se produjo en una mujer de 71 años, un día después de recibir la segunda dosis, afectando a la rama temporal inferior; el segundo caso apareció en un hombre de 72 años un día después de la primera dosis de la vacuna, afectando a la rama temporal superior ⁽²⁸⁾.

- 2 casos de trombosis venosa cerebral (TVC). En ambos pacientes no se encontró trombocitopenia, ni anticuerpos antiplaquetarios, ni ninguna otra causa que explicase el fenómeno trombótico ⁽²⁹⁾.
- 1 caso de STT. En un paciente de 78 años en el que se produce el cuadro 5 días después de la administración de la segunda dosis de la vacuna. Como principales síntomas presentó TEP (confirmado mediante angio-TC) y TVP (confirmada mediante ecografía) ⁽³⁰⁾.
- 1 caso de TVP/TEP. En una mujer de 59 años, que presentó el episodio 7 días después de la primera dosis de Pfizer, y que ya había pasado el COVID-19. Como FRV presentaba DM-2 y además, tomaba anticopcetivos orales y tenía una enfermedad inflamatoria (artritis) ⁽³¹⁾.

En relación con la vacunación con Moderna se han descrito:

- 1 caso de TVP. En una mujer joven, de 27 años, sin FRV, que presentó un dolor, edema y eritema de la extremidad superior derecha 3 días de la segunda dosis de Moderna ⁽³²⁾.
- 1 caso de TEP. En un paciente de 66 años, que presentó dolor pleurítico 24 horas después de haber recibido la segunda dosis de la vacuna. El TEP, que fue bilateral, se confirmó mediante angio-TC ⁽³³⁾.
- 1 caso de OVR central. En una paciente de 74 años, que presentó dolor ocular y pérdida de visión del ojo derecho, 48 horas después de recibir la 2ª dosis de la vacuna. Esta paciente se encontraba en tratamiento anticoagulante debido a la presencia de fibrilación auricular (FA), sin presentar otros FRV ⁽³⁴⁾.

Respecto a las vacunas de adenovirus se han observado en relación con la vacuna Astra-Zeneca:

- 2 casos de OVR central. También se han descrito dos casos precoces de OVR central tras la administración de la 2ª dosis de Astra-Zeneca ⁽³⁵⁾.

Como ya se ha comentado, se ha observado un incremento del riesgo de sufrir eventos vasculares y hematológicos graves en el periodo inmediato posterior a la vacunación. Sin embargo, cabe destacar que el riesgo de presentar este tipo de eventos fue mucho mayor y más prolongado en los pacientes con COVID-19, que en los vacunados ⁽³⁶⁾.

JUSTIFICACIÓN DEL TFG

La infección y vacunación de la COVID-19 es un tema de actualidad, que ha tenido un importante impacto en nuestras vidas estos últimos años. Debido a ello, al ser un tema novedoso, con numerosos estudios aún en curso, nos ha parecido conveniente el estudio de la asociación de esta infección y su vacunación con la aparición de eventos trombóticos vasculares en la Cohorte de Valdecilla y la incidencia de OVR en la población general de nuestra área sanitaria.

HIPÓTESIS

1. ¿El COVID-19 produce obstrucción venosa retiniana y/o otros eventos vasculares?
2. ¿La vacunación COVID-19 induce obstrucción venosa retiniana y/o otros eventos vasculares?

OBJETIVOS

1. Describir los casos de obstrucción venosa retiniana (OVR) en la Cohorte de Valdecilla (analizando los factores de riesgo vascular y la trombofilia).
2. Analizar la incidencia anualizada de OVR en la Cohorte de Valdecilla y las características de estos pacientes (comparar los años de pandemia con los años anteriores).
3. Describir los fenómenos trombóticos y los eventos vasculares (OVR, trombosis venosa profunda (TVP)/ tromboembolismo pulmonar (TEP), ictus, infarto agudo de miocardio (IAM)) asociados a la infección por SARS-CoV-2 en la Cohorte.
4. Analizar el efecto de la vacunación COVID-19 en la aparición de fenómenos trombóticos y eventos vasculares en los pacientes vacunados de la Cohorte y de OVR en la población de nuestra área.

PACIENTES Y METODOLOGÍA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS.

La Cohorte Valdecilla es un estudio prospectivo que se desarrolla en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander, un hospital de tercer nivel que sirve como referencia a una población de 350.000 habitantes. Ha sido aprobado por el Comité de Ética de Cantabria (2019.340) y los sujetos han dado el consentimiento informado para ser incluidos en el estudio. Todos los pacientes del área de salud correspondiente al estudio han sido diagnosticados de OVR por el servicio de Oftalmología, en base a criterios clínicos, fundoscópicos y angiográficos. Posteriormente al diagnóstico, son enviados a la consulta de Medicina Interna para su estudio (Cohorte Valdecilla).

En dicha consulta se lleva a cabo el diagnóstico, optimización y seguimiento de los FRV, así como la valoración y posible tratamiento de la trombofilia. Los pacientes con trombofilia son atendidos periódicamente en la consulta de Medicina Interna (al menos una vez al año de forma indefinida). En los que no presentaban trombofilia el seguimiento en la consulta se realizaba de forma presencial hasta el control de los FRV y a partir de entonces de forma telemática, al menos una vez al año. Todos ellos fueron revisados antes de este estudio de forma telemática o presencial.

En los pacientes de la Cohorte que han padecido la infección por COVID-19 y en aquellos que han sido vacunados frente a dicha infección, se analiza la aparición de fenómenos trombóticos posteriores a la infección y/o vacunación. También se analiza la aparición de OVR en la población vacunada de nuestra área. Entre diciembre de 2008 (inicio de la Cohorte Valdecilla) y noviembre de 2021, trece años, se ha atendido en la consulta de Medicina Interna a 472 pacientes, de los cuales 46 fallecieron antes del inicio de la pandemia (marzo de 2020).

La recogida de los datos se realizó mediante un cuestionario estandarizado en una base de datos informatizada. Dicho cuestionario incluía datos demográficos (edad y sexo), clínicos, pruebas de laboratorio y pruebas de imagen (eco Doppler de troncos supraaórticos).

2. VARIABLES DEL ESTUDIO.

2.1 Clínicas

Las variables clínicas registradas fueron: la edad y el sexo, la diferenciación entre OVR central o de rama (temporal o nasal), la presencia de hipertensión arterial (tensión arterial sistólica (TAS) ≥ 140 y/o tensión arterial diastólica (TAD) ≥ 90 mmHg, o bien recibir tratamiento farmacológico antihipertensivo), diabetes mellitus (según los criterios de la American Diabetes Association ⁽³⁷⁾), dislipemia (colesterol total o triglicéridos ≥ 230 mg/dL y 150 mg/dL respectivamente, en al menos dos determinaciones después de un periodo de ayunas de 24 horas, o

bien recibir tratamiento hipolipemiante), consumidor activo de tabaco (fumador) o no fumador y la presencia de trombofilia genética o adquirida.

En el caso de los pacientes diagnosticados de COVID-19: la fecha del diagnóstico de la infección, la prueba diagnóstica (PCR, anticuerpos), la aparición de trombosis o evento vascular post infección por SARS- CoV-2, la descripción del tipo de evento (obstrucción venosa retiniana (OVR), trombosis venosa profunda/ tromboembolismo pulmonar (TVP/TEP), ictus, infarto agudo de miocardio (IAM)) y la fecha de la aparición del evento.

En el caso de los pacientes que han sido vacunados frente al COVID-19: fecha de la vacunación COVID-19 (primera, segunda y tercera dosis), tipo de vacuna (Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Janssen, y combinaciones entre ellas), aparición de fenómenos trombóticos post-vacunación (fecha y tipo evento vascular: obstrucción venosa retiniana (OVR), trombosis venosa profunda/ tromboembolismo pulmonar (TVP/TEP), ictus, infarto agudo de miocardio (IAM)). También se ha registrado la distinción entre la aparición del evento antes de un mes después de la vacuna (evento precoz) o después de este tiempo (evento tardío). La gran mayoría de los eventos recogidos en la literatura han aparecido antes de un mes post-vacunación ^(23,24).

En estos pacientes vacunados se realizó el Score REGICOR, una escala que valora el riesgo cardiovascular a 10 años, la cual se trata de una adaptación del Score Framingham validado en España para sujetos de entre 35 y 74 años de edad y sin eventos vasculares previos ⁽³⁸⁾. Esta escala de riesgo incluye los siguientes parámetros: edad, sexo, fumador/a, diabético/a, colesterol total, colesterol HDL, TAS y TAD. En el estudio de Marrugat y cols. proponen establecer los siguientes cuatro niveles de riesgo: <5% bajo riesgo; 5-9% riesgo moderado; 10-14,9% riesgo alto y $\geq 15\%$ riesgo muy alto ⁽³⁹⁾.

2.2 Laboratorio

Las extracciones se realizaron en la vena antecubital entre las 8 y las 10 horas de la mañana, con un periodo de 12 horas de ayuno. El perfil bioquímico, se realizó en el laboratorio de Bioquímica del mismo centro con un autoanalizador Advia® 2400 (Siemens) e incluyó la determinación de: perfil lipídico (colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol no HDL y triglicéridos, expresados en mg/dl).

El estudio de hipercoagulabilidad incluyó: número de plaquetas, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), fibrinógeno, anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (ACL) y anti- β 2 glicoproteína I (A β 2), gen de la protrombina, factor V Leiden, proteína C, proteína S y antitrombina. Las técnicas utilizadas fueron: la protrombina (TP) mediante un método coagulométrico utilizando como reactivo Thromborel ® S (Siemens Healthcare Diagnostics); el TTPa por un método coagulométrico con reactivo Actin ® FSL (Siemens); la antitrombina por un método cromogénico y reactivo Innovance Antithrombin (Siemens); la proteína C por un método cromogénico y reactivo Berichrom ® Protein C (Siemens); la proteína S libre mediante ELISA y

reactivo DG-EIA ® PS Free (Diagnostic Grifols); la resistencia a la proteína C activa (RPCA) por método coagulométrico y reactivo Pefakit ® APC-R (Pentapharm). El estudio de anticoagulante lúpico se llevó a cabo mediante el test de neutralización con fosfolípidos en fase hexagonal por método coagulométrico y reactivo Staclot ® LA (Diagnostica Stago). La prueba de Russell diluida (TVVRd) se determinó mediante un método coagulométrico y reactivo screening y confirmation reagent (Siemens). El estudio de las mutaciones FG:20210A y FV: Q506 se realizó mediante PCR (Roche). Los anticuerpos anticardiolipina y anti- β 2 glicoproteína I se determinaron mediante ELISA y reactivo AESKULISA ® (Diagnostics). Cuando se emplearon reactivos de Siemens se utilizó el autoanalizador CA-1500 ® y con reactivos de Stago ® y RPCA, el analizador STA ® compact (Diagnostic Stago). Los valores de normalidad se establecieron en relación con 100 controles del mismo rango de edad ($\pm$ 10 años) y sexo. Estos fueron: antitrombina: 85-140%; proteína C: 85-140%; proteína S: 70-120%; anticoagulante lúpico: TTPa neutralizante < 10 s; TVVRd: $R \leq 1,4$.

El diagnóstico de síndrome antifosfolípido (SAF) se estableció según las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia ⁽⁴⁰⁾. Siempre que se encontró una positividad de los anticuerpos se realizó una segunda determinación en plasma separada al menos por 12 semanas; si el anticoagulante lúpico era positivo y/o los títulos de anticuerpos anticardiolipina y/o β 2-glicoproteína I eran medios o altos en la segunda determinación, se consideró positivo. En aquellos en los que los resultados no fuesen concluyentes después de la segunda determinación se realizó una tercera pasada 12 semanas.

El estudio de la trombofilia genética (Gen de la protrombina, Factor V Leiden, Proteína C, Proteína S, Antitrombina) se realizó a todos los pacientes entre diciembre de 2008 y diciembre de 2015, a partir de entonces, dado que esta trombofilia solo juega un papel importante en los sujetos menores de 50 años o mayores sin FRV, solo se determinó en este grupo de pacientes ⁽⁷⁾.

El diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 se determinó mediante PCR cuantitativa de transcripción inversa (qRT-PCR; EDX SARS-CoV-2 Estándar. Exat Diagnostics, Bio-Rad).

2.3 Pruebas de imagen

La ecografía doppler de troncos supraaórticos se empleó para valorar la presencia de placas de ateroma y para cuantificar el grado de estenosis vascular. El estudio se llevó a cabo mediante una ecografía en modo B y doppler color y espectral de los sistemas carotídeos y vertebral, empleando una sonda lineal de alta frecuencia (General Electric, mode o Logiq®).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se han expresado como la media $\pm$ la desviación estándar, y las variables cualitativas como porcentaje. Para comparar variables cuantitativas se ha empleado la T de Student. Un valor de la $p < 0,05$ ha sido considerado como un resultado estadísticamente significativo. Todos los análisis de han realizado utilizando el SPSS 15.0 (Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Para analizar los resultados se va a dividir este apartado en varios bloques según los objetivos descritos anteriormente:

OBJETIVO 1: DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE OVR DE LA COHORTE, ANALIZANDO SU ASOCIACIÓN CON LOS PRINCIPALES FRV CLÁSICOS Y LA TROMBOFILIA ADQUIRIDA Y/O GENÉTICA.

Entre diciembre de 2008 y noviembre de 2021 (13 años) se ha atendido en la Cohorte de Valdecilla a 472 pacientes con OVR, la OVR era periférica en 320 enfermos (temporal 314 y nasal 6) (67,8%) y era central en 152 (32,1%). Cuarenta y seis pacientes de la Cohorte habían fallecido antes del inicio de la pandemia COVID-19 en marzo de 2020.

El 52,8% (n= 249) de la Cohorte eran varones y el 47,2% (n =223) mujeres. La media de edad era de $67,4 \pm 12,8$ años, con un rango: 18-96 años.

Respecto a los factores de riesgo vascular (FRV) clásicos: la hipertensión arterial (HTA) afectaba a 338 pacientes (71,6%), la dislipemia (DLP) a 309 (65,5%) y la diabetes mellitus (DM) a 112 (23,7%), de tal manera que el 90% de los casos (425) presentaban alguno de estos FRV. Estos resultados se reflejan en la *figura 1*.

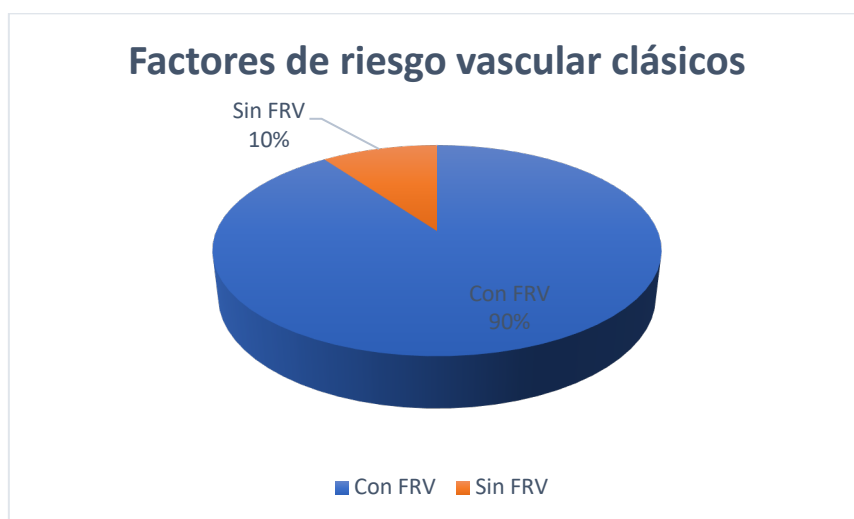


Figura 1. Incidencia de OVR en los pacientes de la Cohorte con y sin FRV clásicos (HTA; DLP y DM).

Tenían una afectación arteriosclerótica de los troncos supraaórticos 224 enfermos, el 52,5% de los 427 en los que se realizó la eco doppler de los troncos supraaórticos.

En relación con la trombofilia un 12,3 % (n= 58) cumplían criterios de síndrome antifosfolípido (SAF), en ellos alguno de los tres anticuerpos antifosfolípido era positivo de forma persistente, bien Anticoagulante lúpico (AL) (n= 33 de 460) (7,2%); anticuerpos anti-cardiolipina (ACL), anticuerpos anti- $\beta 2$ glicoproteína I (A $\beta 2$) (IgG y/o IgM) (7,9% alguno de estos dos: ACL o anti $\beta 2$) (n= 36 de 468), por tanto, algunos pacientes eran doble o triple positivos. Un 13,5% (n= 35 de los 258 en los que se realizó el estudio genético), tenían una alteración genética (n= 4 Factor V; n= 11 Factor II; n= 5 deficiencia de Proteína C; n= 10 deficiencia de Proteína S; n= 8 deficiencia de Antitrombina). Tres pacientes tienen más de una alteración genética (Antitrombina y Proteína C; Antitrombina y gen de protrombina; Factor V y gen de la protrombina). Dos pacientes presentan alteración genética (Proteína S y Antitrombina) y anticuerpos antifosfolípido positivos simultáneamente. Esto explica que haya una diferencia entre el número de alteraciones trombofílicas y número de pacientes con trombofilia.

Solo el 6,4% (n= 30) de los pacientes no presentaban un FRV o trombofilia. Estos datos se reflejan en la *figura 2*.

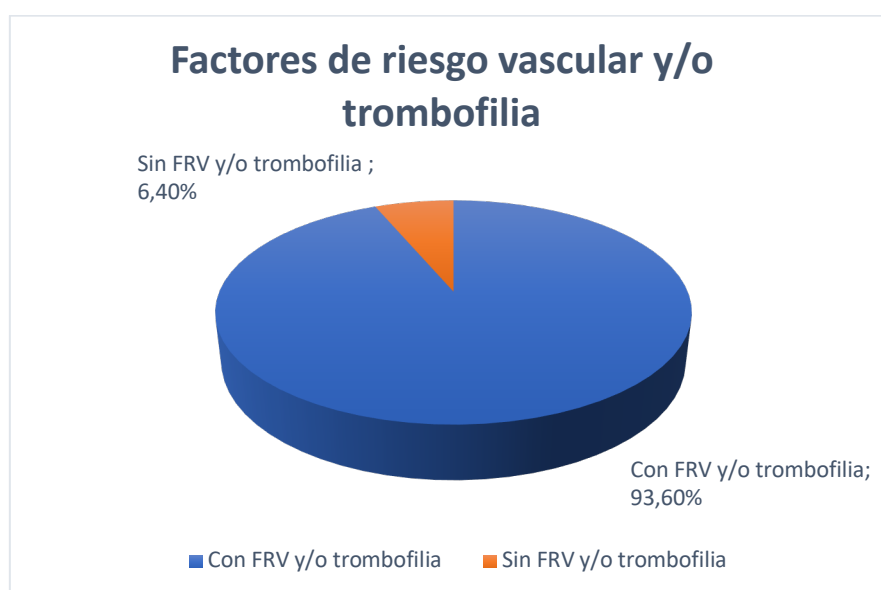


Figura 2. Incidencia de OVR en los pacientes de la Cohorte con y sin FRV y/o trombofilia.

Los eventos vasculares previos a la OVR fueron 29 ictus (6,1%), 28 (5,9%) cardiopatías isquémicas, 11 (2,3%) isquemias periféricas y 12 (2,5%) enfermedades tromboembólicas (trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar).

OBJETIVO 2: ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA ANUALIZADA DE OVR EN LOS PACIENTES DE LA COHORTE EN LOS AÑOS PREVIOS Y EN LOS AÑOS DE PANDEMIA.

La incidencia anual de la OVR a lo largo de estos 13 años ha sido de 36,3 casos/año. En los 11 primeros años 33,7 casos/año y en los dos últimos años (coincidiendo con la pandemia) 50,5 casos/año. Se observa una diferencia significativa entre estos dos periodos $33,7 \pm 9,8$ vs $50,5 \pm 13,7$, $p < 0,0001$. Estos resultados se reflejan en la *figura 3*.

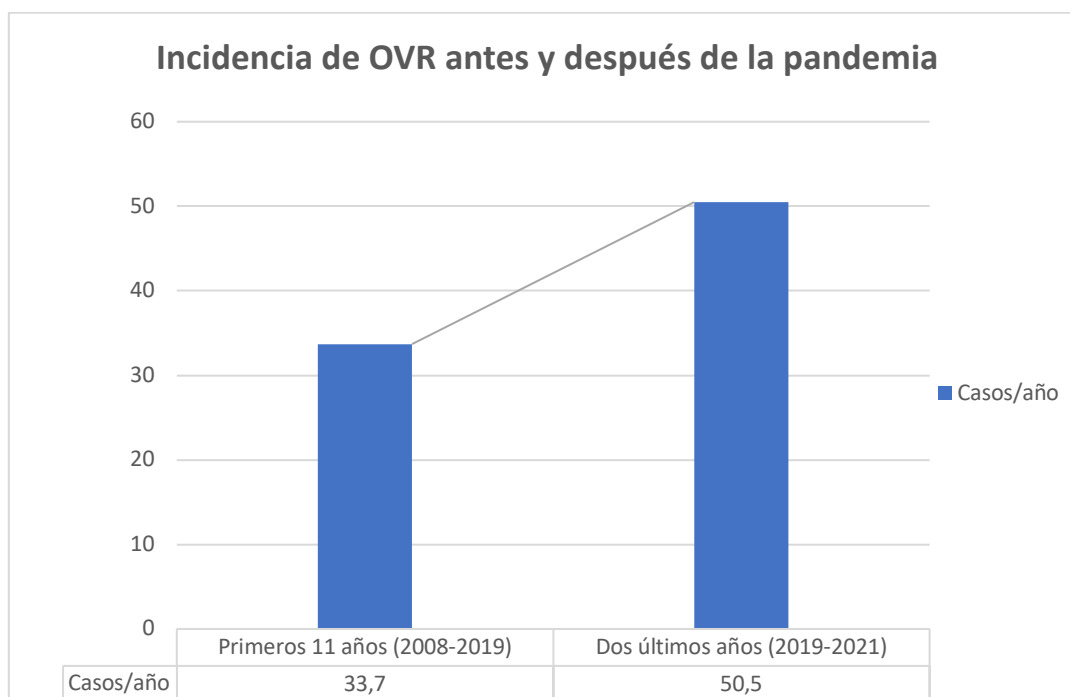


Figura 3. Incidencia anualizada de los casos de OVR en los pacientes de la Cohorte antes y después de la pandemia. Los años utilizados para hacer el análisis no son años naturales, son los años de seguimiento desde el inicio hasta el cierre de la Cohorte (diciembre de 2008-noviembre de 2021).

OBJETIVO 3: DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES DE LA COHORTE VALDECILLA QUE HAN PRESENTADO COVID-19 Y SUS CARACTERÍSTICAS Y ANÁLISIS DE LOS FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS POSTERIORES A LA INFECCIÓN.

Veintiocho pacientes (6,6%), de los 426 de la Cohorte al inicio de la pandemia, habían sufrido la infección por SARS-CoV-2 hasta noviembre de 2021. Hay que tener en cuenta en estos datos que 46 ya habían fallecido al inicio de la pandemia, tres no estaban realizando seguimiento al comienzo de la pandemia y ocho han muerto durante este periodo por enfermedades no relacionadas con el COVID-19.

En dos pacientes de la Cohorte la OVR apareció después de la infección por COVID-19. El primer caso era una mujer de 55 años sin FRV, ni trombofilia que presentó una OVR periférica y un glaucoma post-COVID que evolucionó favorablemente tras tratamiento con deflazacort oral y colirio de timolol. La paciente presentó fiebre de 38,5° de tres días de evolución, cefalea, astenia y anosmia que persistieron durante un mes, en este momento (la fase más explosiva de la pandemia), no se realizaron estudios analíticos. Las alteraciones visuales aparecieron a las 3 semanas del cuadro febril. La paciente tenía una espondilitis anquilosante, en tratamiento con secukinumab. El segundo caso era de un varón de 45 años, con dislipemia como único factor de riesgo vascular, sin trombofilia. Las alteraciones visuales aparecieron cinco meses después de una infección leve (no presentaba clínica, estaba asintomático) por COVID-19.

En el resto de los 26 pacientes con COVID-19 ya habían padecido la OVR antes de la infección y ninguno de ellos presentó eventos vasculares posteriores. En la *Tablas 1 y 2* se describen las características clínicas de los pacientes con infección por COVID-19 y OVR.

Tabla 1. Características clínicas y tratamiento de la infección COVID-19 en pacientes con OVR.

Paciente	Fecha de diagnóstico	Método diagnóstico	Manifestaciones clínicas	Ingreso hospitalario/Motivo	Tratamiento COVID-19 y Vacunación previa	OVR o evento vascular de novo
1	15/04/2020	PCR	Fiebre, cefalea, disgeusia, anosmia	No	No	Sí, OVR
2	07/01/2021	PCR	Asintomático	No	No	Sí, OVR
3	16/03/2020	PCR	Fiebre, disgeusia, alteración del olfato	No	No	No
4	20/03/2020	PCR	Fiebre	Sí/Comorbilidades	Hidroxiclороquina, enoxaparina	No
5	27/03/2020	PCR	Asintomático	No	No	No
6	16/04/2020	PCR	Fiebre, disnea	Sí/ Neumonía izquierda	Lopinavir/Ritonavir, Hidroxiclороquina, ceftriaxona, enoxaparina	No
7	06/05/2020	PCR	Fiebre	No	No	No
8	10/05/2020	Anticuerpos (IgG+)	Asintomático	No	No	No
9	17/09/2020	PCR	Asintomático	Sí/Neoplasia	No	No
10	18/09/2020	PCR	Fiebre, cefalea	No	No	No
11	06/10/2020	PCR	Asintomático	No	No	No
12	09/12/2020	PCR	Fiebre	No	Levofloxacino	No
13	02/01/2021	PCR	Disnea, fiebre	Sí/Neumonía izquierda	Levofloxacino	No
14	06/01/2021	PCR	Asintomático	No	No	No
15	21/01/2021	PCR	Asintomático	No	Vacuna 1ª dosis: P (12/01/2021)	No
16	21/01/2021	PCR	Tos, fiebre	Sí/Neumonía bilateral	Plasma hiperinmune Vacuna 1ª dosis: P (18/01/2021)	No

17	10/02/2021	PCR	Fiebre, mialgias	No	No	No
18	05/03/2021	PCR	Asintomático	No	No	No
19	18/04/2021	PCR	Asintomático	No	Vacuna 1ª dosis: P (14/01/2021) Vacuna 2ª dosis: P (08/02/2021)	No
20	30/04/2021	PCR	Dolor torácico, tos	Sí/Neumonía bilateral	Enoxaparina Vacuna 1ª dosis: P (05/04/2021)	No
21	13/07/2021	PCR	Tos	Sí/Neumonía	Dexametasona, enoxaparina Vacuna 1ª dosis: P (05/03/2021) Vacuna 2ª dosis: P (26/03/2021)	No
22	27/07/2021	PCR	Rinorrea, anosmia	No	No	No
23	31/07/2021	PCR	Asintomático	Sí/IAM	AAS+clopidogrel, enoxaparina Vacuna 1ª dosis: P (29/03/2021) Vacuna 2ª dosis: P (19/04/2021)	No
24	28/08/2021	PCR	Cefalea, fiebre	No	Enoxaparina Vacuna 1ª dosis: P (10/01/2021) Vacuna 2ª dosis: P (09/02/2021)	No
25	02/09/2021	PCR	Cefalea, tos, febrícula	No	Vacuna 1ª dosis: P (09/04/2021) Vacuna 2ª dosis: P (30/04/2021)	No
26	15/09/2021	PCR	Tos	No	Vacuna 1ª dosis: P (08/04/2021) Vacuna 2ª dosis: P (29/04/2021)	No
27	14/10/2021	PCR	Fiebre	No	Levofloxacino Vacuna 1ª dosis: P (13/04/2021) Vacuna 2ª dosis: P (04/05/2021)	No
28	19/10/2021	PCR	Fiebre, tos seca	Sí/Neumonía izquierda	Ceftriaxona, levofloxacino Vacuna 1ª dosis: P (23/02/2021) Vacuna 2ª dosis: P (16/03/2021)	No

AAS: ácido-acetilsalicílico; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **Vacunas ARNm:** P (Pfizer), M (Moderna); **Vacunas de adenovirus:** A (Astra Zeneca), J (Janssen); dosis previa/s a la OVR.

Tabla 2. Principales características epidemiológicas de los pacientes con OVR y COVID-19.

Paciente	Edad (años)	Sexo	Tipo de OVR (afectación)	Fecha de diagnóstico	FRV	Trombofilia -AAF -Trombofilia genética	Ateromatosis carotídea (doppler TSA)	Enfermedades asociadas	Tratamiento
1	55	Mujer	Temporal	Mayo 2020	No	-Negativos -Negativo	No	Espondilitis anquilosante	Secukinumab
2	45	Varón	Central	Junio 2021	DLP	-Negativos -Negativo	No	Hipotiroidismo	No
3	83	Mujer	Temporal	Diciembre 2018	HTA DM DLP	-Negativos -NR	Sí	No	AAS, olmersartán, amlodipino, gliclazida, atorvastatina/ezetimiba
4	74	Varón	Central	Junio 2013	HTA DLP	-AL (+) -Negativo	Sí	Hepatopatía Arteriopatía periférica	AAS, valsartán, amlodipino, atorvastatina, ezetimiba, HBPM
5	62	Mujer	Central	Marzo 2015	DLP	-AL (+) -Negativo	No	Trastorno adaptativo severo	Rosuvastatina, HBPM
6	62	Mujer	Central	Octubre 2019	HTA DLP	-AL (+) -Negativo	Sí	SAHS	AAS, atorvastatina, HBPM
7	90	Mujer	Central	Febrero 2020	HTA DLP	-Negativos -NR	NR	Glaucoma	Atorvastatina, AAS
8	62	Varón	Central	Abril 2017	HTA DLP	-Negativos -NR	No	FA Glaucoma	Enalapril, atorvastatina, apixabán
9	77	Mujer	Temporal	Julio 2018	HTA DLP	-Negativos -NR	Sí	AR Neoplasia renal avanzada	Olmersartán, atorvastatina
10	59	Mujer	Central	Diciembre 2019	HTA DLP	-Negativos -NR	No	Osteopenia	Atorvastatina, AAS
11	90	Mujer	Temporal	Octubre 2018	HTA DLP DM	-AL (+) -NR	Sí	Hipotiroidismo	Valsartán, AAS, atorvastatina, metformina, HBPM

FENÓMENOS TROMBÓTICOS RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN Y LA VACUNACIÓN COVID-19 EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON OVR

12	82	Varón	Temporal	Abril 2014	No	-Negativos -Negativo	Sí	No	AAS
13	83	Mujer	Central	Enero 2015	HTA DLP	-Negativos -Negativo	No	No	Atorvastatina, valsartán, hidroclorotiazida
14	52	Varón	Temporal	Noviembre 2020	HTA DM DLP	-Negativos -NR	No	No	Simvastatina, metformina, sitagliptina, candesartán, dapagliflozina
15	89	Mujer	Central	Junio 2018	HTA DLP FA	-Negativos -NR	Sí	Hemorragia digestiva	Atorvastatina, bisoprolol, furosemida, edoxabán
16	56	Varón	Temporal	Julio 2018	HTA DLP DM	-SAF (+) -Negativo	Sí	Ictus FA Miopatía por estatinas	Enalapril, amlodipino, insulina, apixabán, prednisona
17	65	Mujer	Temporal	Junio 2015	DLP	-Negativos -Negativo	No	EPOC Bronquiectasias	No
18	66	Varón	Central	Junio 2017	HTA DLP FA	-Negativos -Negativo	No	Glaucoma	Atorvastatina, enalapril, apixabán
19	39	Mujer	Central	Junio 2015	No	-Negativos -Negativo	No	Enfermedad de Lyme	No
20	83	Varón	Central	Diciembre 2008	No	-Negativos -NR	NR	Neoplasia de próstata FA	Acenocumarol, AAS, enalapril
21	86	Varón	Central	Mayo 2011	HTA	-Negativos -NR	No	Carcinoma basocelular	AAS, enalapril
22	55	Varón	Temporal	Mayo 2021	DLP HTA	-Negativos -NR	No	No	Rosuvastatina, olmersartán
23	82	Varón	Temporal	Junio 2014 Recidiva en 2017	HTA DLP	-ACL (+) -A β 2 (+) -NR	Sí	IAM	AAS, atorvastatina, enalapril, insulina, lercanidipino
24	64	Mujer	Temporal	Febrero 2020	HTA DLP	-AL (+) -NR	No	-No	AAS, atorvastatina

25	76	Mujer	Temporal	Marzo 2020	HTA DLP	-AL (+) -NR	Sí	Ictus	Amiloride/ hidroclorotiazida, clopidogrel, lovastatina
26	77	Varón	Temporal	Abril 2009	HTA DLP	-AL (+) -ACL (+) -A β 2 (+) -NR	Sí	Ictus FA Cáncer de próstata	Olmersartán, amlodipino, pitavastatina, dabigatrán
27	88	Varón	Central	Marzo 2015	HTA	-Negativos -NR	Sí	Alzheimer Glaucoma	Clopidogrel
28	90	Varón	Temporal	Junio 2012	HTA DLP DM	-Negativos -Déficit de antitrombina	Sí	No	Atorvastatina, valsartán, acenocumarol, vidagliptina+metformina

AAF: anticuerpos antifosfolípido; **AAS:** ácido-acetilsalicílico; **A β 2:** anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I; **ACL:** anticuerpos anticardiolipina; **AL:** anticoagulante lúpico; **AR:** artritis reumatoide; **DLP:** dislipemia; **DM :** diabetes mellitus; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **FA:** fibrilación auricular; **FRV:** factores de riesgo vascular; **HBPM:** heparina de bajo peso molecular (en reposo prolongado); **HTA:** hipertensión arterial; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **NR:** no realizado; **OVR:** obstrucción venosa retiniana; **SAHS :** síndrome de apnea-hipopnea del sueño; **TSA:** troncos supraaórticos.

OBJETIVO 4: ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA VACUNACIÓN COVID-19 EN LA APARICIÓN DE FENÓMENOS TROMBÓTICOS Y EVENTOS VASCULARES EN LOS PACIENTES VACUNADOS DE LA COHORTE Y DE OVR EN LA POBLACIÓN GENERAL.

Cohorte Valdecilla:

Han sido vacunados frente al COVID-19 389 (91,1%) de los 426 pacientes de la Cohorte: Pfizer 79,7% (n= 310); Moderna 4,9% (n= 19); AstraZeneca 10% (n= 39) y Janssen 3,6% (n= 14). Encontramos una asociación de diferentes vacunas en el 1,8% (n=7), en todos ellos con una primera dosis de Janssen y una segunda de Moderna. Han recibido una dosis de vacuna el 3,1% de los pacientes (n=12), dos el 46,8% (n= 182) y tres el 50,1% (n=195). Estos datos se recogen en la *Figura 4*.

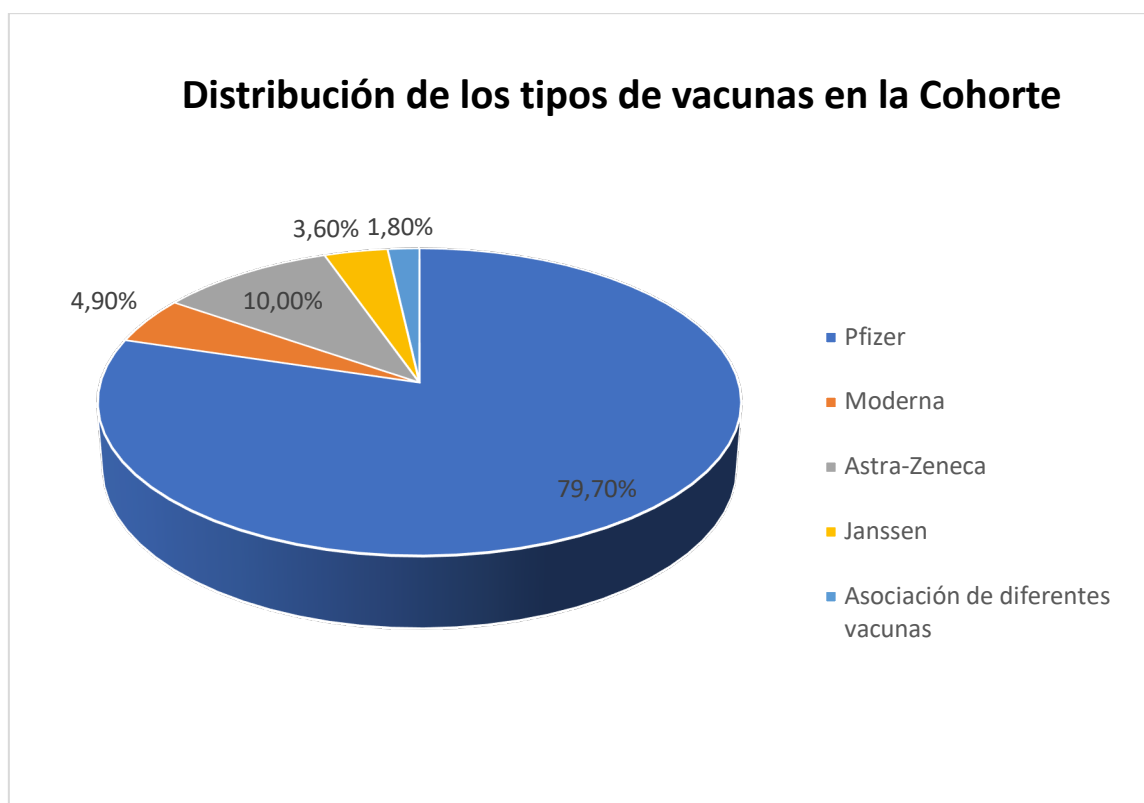


Figura 4. Distribución de las distintas marcas comerciales de las vacunas entre los individuos de la Cohorte. Tipos: vacunas de ARNm (Pfizer y Moderna) y vacunas de adenovirus (Astra-Zeneca y Janssen) y asociación de vacunas (primera dosis de Janssen y segunda dosis de Moderna).

En estos pacientes, se han producido tres eventos trombóticos post-vacunación: dos de forma precoz (1 ictus+1 TEP) y uno tardía (1 ictus). En los individuos vacunados de la Cohorte no se ha producido ninguna recidiva de OVR.

Población general:

En Cantabria fueron diagnosticados de COVID-19, hasta finales de noviembre de 2021, un total de 48.000 pacientes (8,4% de la población). En nuestra área sanitaria (Santander/Laredo) se diagnosticaron unos 30.000 casos ⁽⁴¹⁾.

Además, a finales de noviembre de 2021 se habían vacunado 484.914 sujetos, el 92,5% de los ≥ 12 años (83,2% de toda la población) e inmunizado 481.642, el 91,9% de los ≥ 12 años (82,6% del total). Se consideraron inmunizados los que habían recibido más de una dosis de vacuna. La distribución de las 1.001.596 vacunas administradas en Cantabria según el fabricante había sido: Pfizer 751.405 dosis, Moderna 107.665 dosis, Astra-Zeneca 120.352 dosis y Janssen 22.174 dosis. En nuestra Área (Santander/Laredo) considerando una población de 350.000 habitantes serían unos 323.750 los sujetos vacunados y 321.650 los sujetos inmunizados ⁽⁴¹⁾.

Una nueva OVR ha ocurrido en 20 casos de los 323.750 pacientes vacunados en nuestra área de salud (389 vacunados de nuestra Cohorte): en ocho casos de forma precoz y en doce de forma tardía.

Fenómenos trombóticos post-vacunación:

En resumen, han presentado fenómenos trombóticos posteriores a la administración de la vacuna COVID-19 23 pacientes (0,059%). Respecto a estos fenómenos: 20 de los eventos fueron OVR y tres fuera de la retina (2 ictus y 1 TEP). La aparición de fenómenos trombóticos ha sido precoz en diez pacientes (8 OVR+1 ictus+1 TEP), y tardía en trece (12 OVR+1 ictus). Los datos se exponen en las *Tablas 3 (eventos precoces)* y *4 (eventos tardíos)*.

Tabla 3. Eventos vasculares post-vacunación de COVID-19 precoces (antes de 1 mes de una dosis de vacuna).

Paciente	Edad (años)	Sexo	FRV	REGICOR	Trombofilia: -AAF -Trombofilia genética -Plaquetas	Ateromatosis carotídea (doppler TSA)	Eventos vasculares previos	Enfermedades asociadas y tratamientos	Eventos vasculares post- vacuna	Vacuna comercial y nº de dosis	Aparición de evento en días post-vacuna
1	71	Mujer	No	2%	-Negativos -Negativo -179000	Sí	No	-AR -Metotrexate, denosumab	OVR central	Pfizer 1ª dosis	6 días
2	61	Varón	DLP Fumador	14%	-Negativos -NR -179000	Sí	No	-SAHS	OVR temporal	Astra Zeneca 1ª dosis	21 días
3	64	Varón	HTA DLP Fumador	14%	-Negativos -NR -180000	Sí	No	-Hepatopatía alcohólica, EPOC -Olmesartán+ amlodipino, genfibrozilo	OVR temporal	Astra Zeneca 1ª dosis	21 días
4	73	Varón	DLP	8%	-Negativos -NR -251000	Sí	No	-Glaucoma -Colirios para glaucoma	OVR central	Pfizer 2ª dosis	20 días
5	66	Varón	HTA DM DLP	14%	-Negativos -NR -209000	NR	No	-Cáncer de próstata -Manidipino, sitagliptina, metformina	OVR central	Pfizer 1ª dosis	30 días
6	68	Mujer	HTA DLP	4%	-Negativos -NR -176000	Sí	No	-AR -Enalapril, atorvastatina, prednisona	OVR temporal	Pfizer 1ª dosis	1 día

FENÓMENOS TROMBÓTICOS RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN Y LA VACUNACIÓN COVID-19 EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON OVR

7	72	Varón	HTA	12%	-Negativos -NR -200000	Sí	No	No	OVR temporal	Pfizer 1ª dosis	21 días
8	65	Varón	HTA	6%	-Negativos -NR -167000	Sí	No	-FA -Enalapril, edoxabán, atorvastatina	OVR temporal	Astra Zeneca 2ª dosis	5 días
9	89	Mujer	HTA DLP	NC	-Negativos -NR -238000	Sí	OVR central	-FA, IC -Edoxabán, bisoprolol, atorvastatina	TEP	Pfizer 2ª dosis	2 días
10	85	Varón	Fumador	NC	-Negativos -NR -240000	No	OVR temporal	-No -AAS	Ictus	Pfizer 3ª dosis	27 días

AAF: anticuerpos antifosfolípido; **AAS:** ácido-acetilsalicílico; **AR:** artritis reumatoide; **DLP:** dislipemia; **DM:** diabetes mellitus; **FA:** fibrilación auricular; **Fumador:** fumador activo; **IC:** insuficiencia cardíaca; **NC:** no calculado; **NR:** no realizado; **HTA:** hipertensión arterial; **OVR:** obstrucción venosa retiniana; **Plaquetas:** número de plaquetas; **SAHS:** síndrome de apnea/hipopnea del sueño.

Tabla 4. Eventos vasculares post-vacunación de COVID-19 tardíos (después de 1 mes de una dosis de vacuna).

Paciente	Edad (años)	Sexo	FRV	REGICOR	Trombofilia -AAF -Trombofilia genética -Plaquetas	Ateromatosis carotídea (doppler TSA)	Eventos vasculares previos	Enfermedades asociadas y tratamientos	Eventos vasculares post-vacuna	Vacuna comercial y nº de dosis	Aparición de evento en días post-vacuna
1	59	Varón	No	6%	-Negativos -NR -221000	No	No	-Colitis ulcerosa -Mesalazina	OVR central	Moderna 1ª dosis	47 días
2	68	Varón	HTA DLP DM	8%	-Negativos -NR -256000	Sí	No	-No -Losartán, atorvastatina	OVR central	Pfizer 2ª dosis	45 días
3	54	Varón	HTA DLP	6%	-Negativos -NR -189000	No	No	-Etilismo crónico -Enalapril	OVR temporal	Moderna 2ª dosis	45 días
4	67	Mujer	DLP Fumador	6%	-Negativos -NR -275000	Sí	No	-Artritis erosiva, hipotiroidismo -Ezetimiba, cloroquina	OVR central	Moderna 2ª dosis	90 días
5	65	Varón	HTA DLP	7%	-Negativos -NR -262000	NR	No	-Etilismo crónico -Amlodipino, valsartán, pravastatina, fenofibrato	OVR temporal	Astra Zeneca 2ª dosis	45 días
6	63	Mujer	HTA	5%	-Negativos -NR -128000	Sí	No	-No -Valsartán	OVR temporal	Astra Zeneca 2ª dosis	60 días
7	80	Varón	HTA DLP	NC	-NR -NR -210000	NR	No	-Hepatopatía etilica, de adenocarcinoma de sigma, IRC -Carvedilol, espirinolactona, AAS	OVR temporal	Astra Zeneca 2ª dosis	46 días

FENÓMENOS TROMBÓTICOS RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN Y LA VACUNACIÓN COVID-19 EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON OVR

8	72	Varón	HTA	11%	-Negativos -NR -145000	NR	No	-FA -Amlodipino+ valsartán+ hidroclorotiazida, apixabán	OVR temporal	Pfizer 2ª dosis	120 días
9	39	Varón	No	2%	-ACL (+) -A β 2 (+) -Negativo -239000	No	No	-VIH en tratamiento, uveítis, sífilis secundaria -Darunavir+cobicistat+ emtricitabina+tenofovir alafenamida	OVR temporal	Pfizer 2ª dosis	34 días
10	77	Varón	HTA DLP Fumador	NC	-ACL (+) -A β 2 (+) -NR -160000	Sí	No	-Parkinson -Atorvastatina	OVR temporal	Pfizer 2ª dosis	120 días
11	48	Varón	HTA	3%	-Negativos -Negativo -261000	No	No	No	OVR temporal	Pfizer 2ª dosis	120 días
12	47	Mujer	HTA Fumadora	3%	-Negativos -Negativo -339000	NR	No	No	OVR central	Pfizer 2ª dosis	100 días
13	90	Mujer	HTA DLP	NC	-Negativos -NR -292000	Sí	OVR temporal	-Mieloma, glaucoma, FA, cardiopatía isquémica -Amlodipino, olmesartán, rivaroxabán	Ictus	Pfizer 2ª dosis	45 días

AAF: anticuerpos antifosfolípido; **AAS:** ácido-acetilsalicílico; **A β 2:** anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I; **ACL:** anticuerpos anticardiolipina; **DLP:** dislipemia, **DM:** diabetes mellitus; **FA:** fibrilación auricular; **Fumador:** fumador activo; **HTA:** hipertensión arterial; **IRC:** insuficiencia renal crónica; **NC:** no calculado; **NR:** no realizado; **OVR:** obstrucción venosa retiniana; **Plaquetas:** número de plaquetas; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

DISCUSIÓN

Voy a comenzar comentando la relación de los FRV y de la trombofilia con el desarrollo de OVR en los individuos de la Cohorte. Seguiré hablando sobre los casos de infección por SARS-CoV-2 en este grupo de pacientes y la posible relación del COVID-19 con la aparición de fenómenos tromboembólicos. Por último, comentaré la aparición de eventos tromboembólicos (recidiva de OVR y otros fenómenos trombóticos) en los pacientes vacunados pertenecientes a la Cohorte y los casos nuevos de OVR que se han producido en la población general, tras la administración de la vacunación de la COVID-19.

En la Cohorte Valdecilla de pacientes con OVR se observa una elevada prevalencia de los FRV clásicos, es decir, de la HTA, de la DLP y de la DM. En este sentido, cabe destacar que la prevalencia de la HTA era del 71,6%, la de la DLP del 65,5% y la de la DM del 23,7 %, de tal manera que un 90% de ellos tienen al menos alguno de estos FRV.

La media de edad de los sujetos de la Cohorte es de $67,4 \pm 12,8$ años, algo inferior a la de los pacientes con otros eventos vasculares como el ictus o la cardiopatía isquémica ⁽⁴²⁾.

Además, estos enfermos tienen una elevada incidencia de afectación arterioesclerótica carotídea en el estudio de la Eco Doppler de los troncos supraaórticos. Las lesiones arterioescleróticas carotídeas estaban presentes en el 52,5% de los pacientes, probablemente sea consecuencia de la alta prevalencia de los FRV y del envejecimiento de estos sujetos. En relación con ello, cabe resaltar que es bien conocido que la presencia de arterioesclerosis carotídea es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos vasculares ⁽⁵⁾.

En el caso de la trombofilia la prevalencia es menor que la de los FRV. Se observó en alrededor de un 25% de los sujetos con OVR, un 12,5% en el caso de la adquirida, definida por el síndrome antifosfolípido y un 13,5% en el caso de la genética. El estudio de esta última se realizó solo en 258 enfermos (55%).

La inmensa mayoría de los pacientes con OVR, por tanto, tiene algún FRV o una alteración trombofílica. Solo un 6,4% no tiene FRV ni trombofilia. También se observa una mayor incidencia de la enfermedad en los grupos de más edad como sucede con cualquier evento vascular. En este sentido, los resultados del estudio de la Cohorte de Valdecilla y la literatura constatan que la OVR se asocia con los FRV, sobre todo con la HTA y el envejecimiento, mientras que lo hace en menor medida con la trombofilia, destacando dentro de esta la trombofilia adquirida ⁽¹⁻⁹⁾ ⁽⁴³⁾. Por ello, la OVR se podría definir como una manifestación de la arterioesclerosis asociada a los FRV y al envejecimiento ⁽⁴⁴⁾.

La incidencia de la OVR ha aumentado durante la pandemia, en los años 2020 y 2021. Ello puede ser consecuencia tanto de la infección, como de la vacunación o de la menor vigilancia y tratamiento de estos enfermos respecto a los FRV en el contexto de la pandemia, ya que la asistencia sanitaria se ha visto limitada por las restricciones, pasando en gran parte de los casos a ser telemática, en vez de

presencial. También se puede deber a que los pacientes acudieran menos a los centros sanitarios en este período, por el colapso de los mismos ante la elevada carga asistencial de los pacientes con COVID-19.

- INFECCIÓN POR COVID-19 EN CANTABRIA:

A finales de noviembre de 2021 Cantabria presentaba una incidencia acumulada de COVID-19 ligeramente menor que la población española, siendo la primera de 8,4 % y la segunda de 10,9% ⁽⁴⁵⁾.

- PACIENTES CON COVID-19 EN LA COHORTE DE OVR:

Veintiocho pacientes de los 426 que constituían la Cohorte Valdecilla al inicio de la pandemia, han sufrido la infección por SARS-CoV-2 hasta noviembre de 2021.

Encontramos en nuestro trabajo algún caso que merece la pena comentar. Así, en la primera paciente de la serie con infección COVID-19, la OVR era periférica y en ella la OVR probablemente fue consecuencia de dicha infección. Esta afirmación del origen de la OVR en relación con la infección por SARS-CoV-2 la sustentamos en que la enferma era joven (55 años), no tenía ningún FRV, el estudio de la trombofilia fue negativo y apareció de forma precoz después de la COVID-19 (tres semanas). Como se comentó previamente solo un 6,4 % de los pacientes con OVR no tienen FRV ni trombofilia. La afectación por COVID-19 no fue severa, aunque padecía una espondilitis anquilosante (EA) en tratamiento con secukinumab. Cabe resaltar que no se conoce el efecto real de los inmunomoduladores en la COVID-19. Por un lado, se han asociado con un incremento de sufrir infecciones virales, bacterianas, granulomatosas y por microorganismos oportunistas, sin embargo, por otro lado, podrían proteger al paciente de la hiperproducción de citocinas inflamatorias, contribuyendo a disminuir la agresividad de la respuesta viral. Esto se debe, precisamente a que una de las principales vías pro-inflamatorias que sigue el SARS-CoV-2 es a través de la IL- 17, diana terapéutica del secukinumab. En una serie de pacientes tratados con secukinumab la mayoría presentaron una forma leve de COVID-19 ⁽⁴⁶⁾. Actualmente, no hay evidencia de que el tratamiento con fármacos biológicos en los pacientes con enfermedades reumatológicas predisponga a una forma más grave o letal de la COVID-19 ⁽⁴⁷⁾.

En el segundo caso en el que la OVR apareció después de la COVID-19, la localización de la OVR era central y aunque era un varón joven (45 años) y no presentaba trombofilia, si tenía un FRV (dislipemia) y además el tiempo transcurrido entre dicha infección y la OVR fue prolongado (5 meses), lo que hace muy improbable que la OVR fuese consecuencia de dicha infección ^(23,24).

Sheth et al. ⁽¹⁸⁾, sugieren que es posible padecer una afectación del estado proinflamatorio y protrombótico restringido a los vasos de la retina que explique la trombosis solo en territorio retiniano. En su estudio se describía una paciente muy similar a nuestro primer caso, es decir, con una OVR y un curso moderado de la afectación sistémica de la COVID-19, sin trombosis a otros niveles. Este fenómeno de afectación local de la vasculatura retiniana de naturaleza inflamatoria sin afectación sistémica y con trombosis retiniana secundaria, ya había sido descrito en otras infecciones tales como la hepatitis por virus C, la

enfermedad de Lyme o también en el caso de la afectación vascular local idiopática (angeítis o flebitis) ⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾.

En los 26 pacientes restantes, la COVID-19 afectó a sujetos ya pertenecientes a la Cohorte de Valdecilla (tenían una OVR antes del inicio de la pandemia) y no se asoció con el desarrollo de nuevos fenómenos trombóticos ni se objetivaron nuevas alteraciones retinianas o empeoramiento de la OVR en las revisiones oftalmológicas posteriores.

La infección por SARS-CoV-2 cursó con una neumonía en 6 de ellos, que precisaron ingreso hospitalario, y fue más leve en el resto, aunque otros tres ingresaron por las comorbilidades asociadas a la infección. Los síntomas más frecuentes que aparecieron en estos sujetos fueron: la fiebre en doce de ellos, la tos en seis, la cefalea en cinco, la disgeusia/anosmia en tres y once de ellos no presentaron síntomas.

Respecto a los FRV, las características de estos pacientes eran muy similares a la del resto de la Cohorte de Valdecilla, de tal manera que 23 de los 26 (89%) tenían algún FRV, 21 de 26 eran hipertensos (80%) y 13 de 24 (54%) presentaban ateromatosis carotídea. Se ve reflejado, por tanto, que tanto en los pacientes de la Cohorte con COVID-19 como en el resto de los casos, predomina como principal FRV la HTA (siendo su prevalencia en la Cohorte total de 71,6% y en los casos de infección del 80%).

En relación con la trombofilia, esta estaba presente en 10 enfermos (38%, nueve pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y uno con déficit de antitrombina). En estos enfermos con COVID-19, por tanto, era más prevalente el SAF (35%) que en el conjunto de la Cohorte (12,5%).

En todos los pacientes de la Cohorte con OVR en el seguimiento de la consulta de Medicina Interna se realizó el control de los FRV, tanto con medidas higiénico-dietéticas, como con tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, de la diabetes mellitus y de la dislipemia, con estatinas fundamentalmente en el caso de esta última. Además, se pautó antiagregación con AAS en la mayoría de ellos, ya que la OVR es un fenómeno asociado a la arterioesclerosis y en ella los antiagregantes son el tratamiento de elección, mientras que la anticoagulación se reserva para aquellos enfermos con alteraciones trombofílicas de mayor riesgo, con trombosis localizada fuera de la retina (ictus fundamentalmente) o con fibrilación auricular. En los sujetos diagnosticados de SAF no anticoagulados, se recomendaba y pautaba además la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en situaciones de reposo prolongado ⁽⁴⁾.

En un estudio de la Cohorte Valdecilla se había constatado que las características de los pacientes con SAF y OVR eran diferentes de las observadas en el SAF clásico. Estos pacientes con OVR y SAF eran de más edad, con más FRV y arterioesclerosis, no presentaban TVP/TEP y el SAF no se asociaba a enfermedades del tejido conectivo, a diferencia de los sujetos con SAF clásico. Además, en la mayoría de ellos el tratamiento de elección es la antiagregación, a diferencia de los pacientes con SAF clásico en los cuales el tratamiento anticoagulante es el recomendado habitualmente ⁽⁸⁾.

En estos 26 pacientes con antecedente de OVR e infección por SARS-CoV-2 se mantuvieron, después del diagnóstico de la infección, los tratamientos farmacológicos de los FRV y el antiagregante/anticoagulante que venían recibiendo. En este sentido cabe comentar que doce (46%) de ellos recibían antiagregantes (diez con ácido acetilsalicílico (AAS) y dos clopidogrel) y siete anticoagulantes (27%) (cinco de ellos por fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) y dos por trombofilia en tratamiento con acenocoumarol (sintrom)). Además, en seis de los pacientes que precisaron ingreso o tenían trombofilia y no estaban anticoagulados, se pautó enoxaparina (HBPM). En relación con ello, cabe resaltar que la profilaxis tromboembólica con HBPM se ha recomendado en los pacientes con COVID-19 que precisaron ingreso o en aquellos que tienen alteraciones trombofílicas ⁽⁵²⁾.

El análisis de parte de este grupo de pacientes con OVR y COVID-19 (diez casos que corresponden a los atendidos hasta diciembre de 2021) había sido previamente publicado ⁽⁵³⁾.

- VACUNACIÓN POR COVID-19 EN CANTABRIA:

En Cantabria a finales de noviembre de 2021 se habían vacunado el 83,2% de toda la población e inmunizado el 82,6% del total. La tasa de inmunizados en España en esta fecha era ligeramente inferior, siendo del 79,50% ⁽⁴⁵⁾.

- VACUNACIÓN EN LOS PACIENTES DE LA COHORTE DE OVR:

De los 426 pacientes de la Cohorte Valdecilla vivos al inicio de la pandemia han sido vacunados frente a la COVID-19 al terminar noviembre de 2021, un total de 389 (91,1%) e inmunizados, 375 (88%). El porcentaje de vacunación y la distribución del tipo de vacuna por fabricante era muy similar en la población general y en la Cohorte Valdecilla.

En los 23 vacunados de la Cohorte que han desarrollado una trombosis, esta se localizaba fundamentalmente en los vasos de la retina (OVR). Este predominio de la OVR (20 casos) es consecuencia de las características del estudio (Cohorte Valdecilla), ya que se atienden en la Consulta de Medicina Interna a todos los pacientes con OVR de nuestra Área de Salud. Se ha observado una trombosis post-vacunación en un territorio distinto de la retina en tres enfermos (dos ictus y un tromboembolismo pulmonar) que pertenecían a la Cohorte por haber tenido una OVR previa, constituyendo, por lo tanto, un evento poco frecuente en este grupo de pacientes.

-Pacientes con OVR precoz (menos de un mes) post-vacunación:

Primero vamos a realizar el análisis de los ocho pacientes con aparición precoz (menos de un mes) de la OVR tras la vacunación, en los cuales es más probable que dicho evento tenga relación con la vacunación, que en aquellos de aparición tardía ^(23, 24). En todos ellos los anticuerpos antifosfolípido han sido negativos y en siete de los ocho en los que se realizó presentaban ateromatosis carotídea.

Además, en cuanto a la valoración del riesgo cardiovascular mediante la tabla REGICOR: 2 de ellos presentaban un riesgo bajo (<5%), 2 pacientes presentaban un riesgo intermedio (5-9%) y 4 pacientes presentaban un riesgo alto (10-14%), no encontrando en ninguno de los integrantes de este grupo un riesgo muy alto.

Dado que la OVR es consecuencia fundamentalmente de la arterioesclerosis asociada a los FRV y el envejecimiento, la aparición de una OVR en estos ocho pacientes vacunados, con edades comprendidas entre los 61 y los 73 años y algún FRV o ateromatosis carotídea (presentes en siete de ellos), no puede asegurarse que sea consecuencia de la vacunación, aunque el evento haya aparecido poco después de la administración de la vacuna. Esta probabilidad es mayor en aquellos con menor carga de FRV y sin trombofilia. En cualquier caso, no se puede descartar que la vacunación pueda haber sido un factor desencadenante del fenómeno trombótico en sujetos con un elevado riesgo.

La primera paciente sin FRV ni trombofilia y con un REGICOR de bajo riesgo es en la que más probablemente la OVR haya sido consecuencia de la primera dosis de vacunación con Pfizer. Sin embargo, cabe destacar que tanto la primera como la sexta paciente eran dos mujeres que presentaban una enfermedad reumatológica: artritis reumatoide (AR). Es importante resaltar que estas patologías reumáticas se han asociado a un aumento del riesgo cardiovascular probablemente como consecuencia de la activación de la inflamación ⁽⁴⁷⁾.

También, es probable la asociación entre OVR y vacunación en el cuarto caso, ya que este paciente tenía como único FRV la dislipemia, y también en el séptimo caso, ya que este paciente presentaba como único FRV la HTA. Además, ninguno de ellos presentaba trombofilia.

El resto de los pacientes tenían una mayor carga de riesgo vascular y, por tanto, tenían mayor riesgo de OVR. En este sentido, los pacientes segundo, tercero, quinto y sexto presentaban múltiples FRV y el octavo una HTA y una fibrilación auricular anticoagulada con edoxabán. Respecto al segundo caso, cabe destacar que el síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS), patología asociada a la HTA, ya se había relacionado con la OVR en otros estudios ⁽⁵⁴⁾. Por último, en relación con el octavo caso cabe comentar que a partir del estudio de la Cohorte Valdecilla se ha constatado que la anticoagulación pauta en la fibrilación auricular, bien con anticoagulantes de acción directa o con acenocumarol no fue capaz de evitar la aparición de una OVR en un grupo de pacientes de la Cohorte ⁽⁵⁾.

-Pacientes con OVR tardía (después de un mes) post-vacunación

En los pacientes que presentaron una OVR de aparición tardía (más de un mes), la probabilidad de su relación con la vacunación disminuye a medida que aumenta el intervalo temporal entre vacunación y OVR. Comenzaremos hablando, en primer lugar, de aquellos con menor carga de riesgo vascular.

El primer caso era un varón de 59 años sin FRV, ni ateromatosis carotídea, ni trombofilia que presentó una OVR central. Padecía una colitis úlceroa en tratamiento con mesalazina, enfermedad que puede aumentar el riesgo de trombosis por activación de la inflamación, al ser un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Existen varios casos descritos en la literatura sobre fenómenos trombóticos venosos en pacientes con colitis ulcerosa ^(55,56).

El noveno caso era un varón de 39 años que presentó una OVR de localización temporal 34 días después de la segunda dosis de Pfizer. Aunque no tenía ni FRV, ni ateromatosis carotídea, ni trombofilia genética, el evento apareció en el contexto de una sífilis secundaria con uveítis. El paciente tenía anticuerpos antifosfolípidos positivos, pero esta positividad puede tratarse de un epifenómeno en el contexto de la infección sifilítica. Es decir, la positividad de los anticuerpos antifosfolípido en este paciente no se asociará a la presencia de síntomas de SAF, ya que se deben a una infección por el *Treponema Pallidum* y no a una trombofilia adquirida ⁽⁵⁷⁾.

Respecto a los otros 10 pacientes, solo 2 eran jóvenes, pero en ambos la OVR apareció en un tiempo muy alejado de la vacunación (≥ 100 días), el resto tenían FRV y eran mayores de 50 años.

Esta asociación entre OVR y vacunación ya se había descrito anteriormente. Existen 4 casos descritos de OVR central tras la vacunación de la Hepatitis B (vacuna de adenovirus) en pacientes jóvenes sin factores de riesgo para la OVR ⁽⁵⁸⁾. Esta situación presenta, por tanto, similitudes con algunos pacientes de la Cohorte Valdecilla, ya que han sido vacunados con Astra-Zeneca y Janssen, que son también vacunas con base en adenovirus.

Tabla 5. Casos descritos en la literatura de OVR post-vacunación.

Autor	Edad (años)	Sexo	Tipo de vacuna	Nº de dosis	Días post-vacunación	Tipo OVR	Factores de riesgo
Endo B et al ⁽²⁵⁾	52	Varón	Pfizer (ARNm)	Primera	15	Central	No
Bialasiewicz AA et al ⁽²⁶⁾	50	Varón	Pfizer (ARNm)	Segunda	1	Central	No
Shah PP et al ⁽²⁷⁾	27	Mujer	Pfizer (ARNm)	Primera	5	Central	No
Tanaka H et al ⁽²⁸⁾	71	Mujer	Pfizer (ARNm)	Segunda	1	Temporal	OVR previa
Tanaka H et al ⁽²⁸⁾	72	Varón	Pfizer (ARNm)	Primera	1	Temporal	OVR previa
Sacconi R et al ⁽³⁴⁾	74	Mujer	Moderna (ARNm)	Segunda	2	Central	FA anticoagulada
Sonawane NJ et al ⁽³⁵⁾	50	Varón	Astra-Zeneca (adenovirus)	Segunda	4	Central	DM no controlada
Sonawane NJ et al ⁽³⁵⁾	43	Mujer	Astra-Zeneca (adenovirus)	Segunda	3	Central	No

DM: diabetes mellitus; **FA:** fibrilación auricular; **OVR:** obstrucción venosa retiniana.

Como se observa en la *Tabla 5* se han descrito 8 casos de OVR post-vacunación en la literatura. Cuatro de ellos no presentaban FRV, eran pacientes jóvenes (menos de 60 años) y el evento apareció de forma precoz (menos de 1 mes), por lo que se podría plantear como probable su asociación con la vacunación. Los casos presentados por Tanaka H et al ⁽²⁸⁾ ya tenían antecedentes de OVR previos, por lo que cabe resaltar la posible implicación de la vacunación como agente desencadenante de exacerbaciones de trombosis retiniana. Por último, los dos casos restantes presentaban factores de riesgo (FA anticoagulada y DM mal controlada), lo que podría intervenir en la aparición de los fenómenos trombóticos, haciendo menos probable la implicación de la vacuna.

Tanto en los casos de la Cohorte como en los descritos en la literatura predominan los eventos producidos después de la vacunación con vacunas de ARNm:

-En la literatura: 5 casos con Pfizer y 1 caso con Moderna. Lo que produce un total de 6 casos de OVR con vacunas de ARNm.

-En la Cohorte Valdecilla: 11 casos con Pfizer (5 precoces y 6 tardíos) y 3 casos con Moderna (todos tardíos). Lo que suma un total de 14 casos de OVR con vacunas de ARNm.

Respecto a las vacunas de vectores de adenovirus, se han descrito:

-En la literatura: 2 casos con Astra-Zeneca.

-En la Cohorte Valdecilla: 6 casos con Astra-Zeneca (3 precoces y 3 tardíos).

A pesar de que el mecanismo patogénico descrito de STT y TI se ha relacionado con las vacunas de base de adenovirus, se observa que la prevalencia de casos de OVR post-vacunación es mayor con las vacunas de ARNm que con las de vectores de adenovirus, tanto en la población general (6 casos frente a 2 casos), como en la Cohorte (14 casos frente a 6 casos).

Esto posiblemente sea consecuencia de que la tasa de vacunación con ARNm (principalmente Pfizer) ha sido mucho mayor que con los otros tipos de vacunas, tanto en la población general como en la Cohorte de Valdecilla.

Debido a este sesgo no se puede concluir que un tipo de vacuna sea más propensa a producir eventos trombóticos en la retina que otra.

-Pacientes con eventos trombóticos post-vacunación fuera de la retina

Respecto a los eventos fuera de la retina, dos de ellos fueron precoces, aunque se trataba de sujetos de edad muy avanzada y con elevado riesgo de eventos vasculares.

Cabe resaltar que en estos pacientes no se pudo calcular el riesgo por la tabla REGICOR debido a su avanzada edad, ya que como se ha comentado solo se ha validado para sujetos de entre 35-74 años, superando todos ellos esta edad.

El primero era una mujer, con HTA, DLP, ateromatosis carotídea, OVR central y FA anticoagulada, que presentó un TEP precoz tras la vacunación con la segunda dosis de Pfizer. El segundo caso era un varón, fumador, con antecedente de una OVR (esta se asocia un con una mayor probabilidad de ictus, siendo el mayor riesgo en el mes posterior a la OVR ⁽⁵⁹⁾), que presentó un ictus precoz después de la tercera dosis de Pfizer. El tercer evento fue tardío, era una mujer con HTA, DLP, ateromatosis carotídea, FA, cardiopatía isquémica y OVR temporal que presentó un ictus 45 días después de la segunda dosis de Pfizer. Además, cabe destacar que dos de estos tres pacientes presentaban una FA, siendo esta un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de eventos trombóticos extrarretinianos.

Por lo tanto, todos ellos presentaban uno o más FRV y edad avanzada (mayor o igual a los 85 años). Por consiguiente, analizando estos datos, al presentar un riesgo vascular elevado, la relación de los fenómenos trombóticos y de la vacuna es menos probable, disminuyendo su posible implicación a medida que aumentan los factores de riesgo.

Tabla 6. Casos descritos en la literatura de eventos tromboembólicos post-vacunación extrarretinianos.

Autor	Edad (años)	Sexo	Tipo de vacuna	Nº de dosis	Días post-vacunación	Tipo de evento	Factores de riesgo	FRV
Dias L et al ⁽²⁹⁾	47	Mujer	Pfizer (ARNm)	Primera	9	TVC	Toma de anticonceptivos orales	No
Dias L et al ⁽²⁹⁾	67	Mujer	Pfizer (ARNm)	Segunda	3	TVC	Malformaciones de los senos cavernosos cerebrales	HTA DM DLP
Rodríguez C ⁽³⁰⁾	78	Varón	Pfizer (ARNm)	Segunda	5	TEP/TVP	Antecedentes de cáncer de próstata	DLP
Al-Magbali JS ⁽³¹⁾	59	Mujer	Pfizer (ARNm)	Primera	7	TVP/TEP	Osteoartritis y toma de anticonceptivos orales	DM
Bhan C ⁽³²⁾	27	Mujer	Moderna (ARNm)	Segunda	3	TVP	Terapia hormonal: DIU	No
Wiest NE ⁽³³⁾	66	Varón	Moderna (ARNm)	Segunda	1	TEP	Antecedentes de carcinoma renal	HTA DLP

DIU: dispositivo intrauterino; **DLP:** dislipemia; **DM:** diabetes mellitus; **HTA:** hipertensión arterial; **TEP:** tromboembolismo pulmonar; **TVC:** trombosis venosa cerebral; **TVP:** trombosis venosa profunda.

Como se puede observar en *Tabla 6*, en la literatura se han descrito varios eventos trombóticos en pacientes vacunados, principalmente de tres tipos: trombosis venosa cerebral (TVC), TEP, TVP. En todos ellos los episodios aparecieron tras la administración de vacunas de ARNm (4 casos con Pfizer y 2 casos con Moderna) y de forma precoz (lo que favorece su posible relación con la vacuna). La mayoría de ellos presentaban uno o más FRV, excepto el primer caso de una mujer sin FRV, pero que tomaba anticonceptivos y el quinto caso, que también era una mujer joven que como único factor de riesgo presentaba la terapia hormonal a través de un dispositivo intrauterino (DIU). Debido a que todos presentaban algún FRV no se puede afirmar que estos eventos fueran causados por la vacunación.

En los pacientes de la Cohorte los eventos también aparecieron tras la administración de vacunas de ARNm (3 casos con Pfizer). Sin embargo, esto se podría deber a que la tasa de vacunación tanto en la Cohorte como en la población de referencia es mucho más alta con Pfizer que con las otras marcas de vacunación, siendo del 79,7 % en el caso de la Cohorte y del 75% en la población de referencia. Además, debido a la elevada edad de estos pacientes

y sus comorbilidades no se puede demostrar la relación del evento con la vacuna.

Hippisley-Cox et al. ⁽³⁶⁾, afirman en un estudio de una serie de casos que con la primera dosis de la vacuna Astra-Zeneca existe un incremento del riesgo de trombocitopenia, tromboembolismo venoso y otros tipos de eventos arteriales trombóticos poco frecuentes. También hallaron un incremento del riesgo de tromboembolismo arterial e infarto isquémico con la administración de la primera dosis de la vacuna de Pfizer. Además, relacionaron la aparición de trombosis de los senos venosos cerebrales tras la primera dosis de vacunación tanto con Pfizer como con Astra-Zeneca. Sin embargo, destacaban que el riesgo de aparición de estos fenómenos es mucho menor con la vacunación que con la infección por COVID-19.

Se han descrito casos aislados de ictus, infarto agudo de miocardio o enfermedad tromboembólica después de la vacunación frente a la COVID-19 en varios estudios observacionales ⁽²⁹⁻³³⁾.

Jabagi et al. ⁽⁶⁰⁾, en un estudio nacional en Francia, que incluyó 3,9 millones de sujetos vacunados con al menos una dosis de Pfizer y 3,2 millones de individuos mayores de 75 años, que han recibido al menos dos dosis, han concluido que no se observa un incremento en la incidencia de IAM, ictus o tromboembolismo asociado a la vacuna. Otros estudios realizados en Israel y Estados Unidos ^(61,62) reflejaban el mismo resultado.

En una revisión sistemática reciente sobre eventos cardiovasculares y hematológicos post-vacunación COVID-19 ⁽⁶³⁾ no se encontró una clara asociación entre estos eventos y la vacunación. En esta revisión se hallaron más fenómenos trombóticos asociados a vacunas de vectores de adenovirus y, por otro lado, más episodios de miopericarditis asociados a vacunas de ARNm.

CONCLUSIONES

- 1) Los pacientes con OVR, tienen una elevada prevalencia de los FRV, entre los que destaca la hipertensión arterial y una moderada prevalencia de trombofilia.
- 2) Durante la pandemia por COVID-19 se ha producido un incremento en la incidencia de la OVR.
- 3) La COVID-19 es una causa muy infrecuente de OVR, que sugerimos considerar ante síntomas oculares, como la disminución de la agudeza visual, en los pacientes con infección por SARS-CoV-2.
- 4) La vacunación frente a la COVID-19 (tanto con las vacunas de vectores de adenovirus como con las de RNAm) podría estar implicada en la aparición de OVR, sobre todo en aquellos pacientes sin FRV, ni trombofilia, ni estados inflamatorios crónicos y con un REGICOR bajo, siendo más probable su asociación durante el primer mes. Recomendamos tener una alta sospecha de OVR ante un déficit visual, fundamentalmente en el mes posterior a la vacunación.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, dar las gracias a mi tutor, José Luis Hernández Hernández, por su disponibilidad, sus consejos, su pasión e ímpetu por la medicina y sus ganas de enseñar y compartir su amplio conocimiento y experiencia. Espero que éste sea el primero de muchos trabajos juntos.

En segundo lugar, dar las gracias a mi madre, Yolanda, por enseñarme el lado más humano de la medicina, por mostrarme la necesidad de la empatía, la ilusión y la dedicación en esta profesión tan bonita, en la que lo importante es tratar personas y no enfermedades. Gracias por tu apoyo incondicional y tu confianza.

Por último, dar infinitas gracias a mi padre, José, que con tanta ilusión me animó a formar parte de este estudio al que lleva dedicando su tiempo y esfuerzo durante muchos años. Eres un referente a seguir, un ejemplo de humildad, paciencia, conocimiento y cariño por esta profesión. Gracias por tu ayuda, no me imagino mejor forma de acabar este largo camino que compartiendo este trabajo contigo.

Donde quiera que se ama el arte de la medicina se ama también a la humanidad. (Platón).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY. International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010; 117:313-9.e1. Doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017.
2. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, Rochtchina E, Klein R, Klein BE, Wong TY, Mitchell P. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts *Ophthalmology*. 2007;114:520-4. Doi: 10.1016/j.ophtha.2006.06.061.
3. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2008;126(5):692-699.
4. Napal JJ, Sedano C, Cañal J, Hernández JL. Trombofilia y factores de riesgo vascular en la obstrucción venosa retiniana. *Rev. Clin. Esp.* 2013; 213:229–234.
5. Lisa M, Córdoba A, Hernández JL, Pérez-Montes. R, Napal JJ. Factores de riesgo vascular, fibrilación auricular no valvular y obstrucción venosa retiniana. *Rev Clin Esp* 2017;217(4):188-192.
Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.10.013>.
6. Lisa Gracia M, Vieitez Santiago M, Salmón González, Qui Lui S, Hernández, Hernández JL. La hipertensión arterial y el score de Framingham de riesgo vascular en la obstrucción venosa retiniana. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 2019; 36 (4): 193-198.
7. Napal JJ, Neila S, Pérez-Montes R, Sierra I, Ruiz S, Hernández JL. The role of coagulation disorders in patients with retinal vein occlusion. *QJM* 2016; 109(2):97-102. Doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv088>.
8. Hernández JL, Sanlés I, Pérez-Montes R, Martínez-Taboada VM, Olmos JM, Salmón Z, Sierra I, Escalante E, Napal JJ. Antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibody profile in patients with retinal vein occlusion. *Thromb. Res.* 2020;190:63-68.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.005>.
9. Napal Lecumberri JJ, González Bores P, Cuesta Marín A, Caballero Avendaño FA, Olmos Martínez JM, Hernández Hernández JL. Perfil lipídico y concentraciones séricas de ácido fólico, vitamina B12 y homocisteína en pacientes con obstrucción venosa retiniana. *Clin Investig Arterioscler.* 2020.; 33: 169-174.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.07.001>

10. Xu K, Wu L, Ma Z, Liu Y, Quian F. Primary angle closure and primary angle closure glaucoma in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(3):e364-e372. Doi: <https://doi.org/10.1111/aos.13879>.
11. Zhang H, Xia Y. Analysis of visual prognosis and correlative factors in retinal vein occlusion. *Zonghua Yan Ke Za Zhi.* 2002 Feb;38(2):98-102.
12. Adil J, Badia A, Tina K et al. BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION. Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, Clinical Features, Diagnosis, and Complications. An Update of the Literature. *Retina: May 2013 - Volume 33 - Issue 5 - p 901-910.* Doi: 10.1097/IAE.0b013e3182870c15
13. Muraoka Y, Tsujikawa A, Murakami T, Miyamoto K, Uji A, Yoshimura N. Morphologic and Functional Changes in Retinal Vessels Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. 2013; volume 120, issue 1, p91-99.
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708–1720. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
15. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>.
16. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020 ;135(23):2033-2040. Doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.
17. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Papatheou D, Melita H. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2021 Jan; 26(1): 12–24. Doi: [10.1177/1074248420958973](https://doi.org/10.1177/1074248420958973).
18. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Oct;68(10):2291-2293. Doi: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2380_20.
19. Yahalomi T, Pikkil J, Arnon R, Pessach Y. Central retinal vein occlusion in a young healthy COVID-19 patient: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 Dec;20:100992. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100992>.

20. Rego Lorca D, Rouco Fernandez A, Jimenez Santos M, Saenz-Frances F, Burgos-Blasco B, Donate Lopez J. Bilateral retinal vein occlusion and diabetic retinopathy after COVID-19. *Acta Ophthalmol.* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1111/aos.14718>
21. Souto Andrés JC, Esudero Rodriguez JR, Fité Matamoros J, Soria Fernández JM. Complicaciones tromboembólicas de la COVID-19. Papel de la heparina. Sanofi. 2021.
22. Edwards KM, Orenstein WA. COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection. *UpToDate.* Nov 22, 2021.
23. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021.
24. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med.* 2021.
25. Endo B, Bahamon S, Martínez-Pulgarín DF. Central retinal vein occlusion after mRNA SARS-Cov-2 vaccination: A case report. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69 (10): 2865-2866. Doi: 10.4103/ijo.IJO_1477_21.
26. Bialasiewicz AA, Farah-Diab MS, Mebarki HT. Central retinal vein occlusion occurring immediately after 2nd dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Int Ophthalmol* 2021 Dec;41(12):3889-3892. Doi: 10.1007/s10792-021-01971-2.
27. Shah PP, Gelnick S, Jonisch J, Verma R. Central Retinal Vein Occlusion Following BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) COVID-19 Messenger RNA Vaccine. *Retinal Cases & Brief Reports: December 01, 2021 - Volume - Issue -*. Doi: 10.1097/ICB.0000000000001214
28. Tanaka H, Nagasato D, Nakakura S, Tanabe H, Nagasawa T, Wakuda H, Imada Y, Mitamura Y, Tabuchi H. Exacerbation of branch retinal vein occlusion post SARS-CoV2 vaccination: Case reports. *Medicine (Baltimore).* 2021 Dec 17; 100(50): e28236. Doi: [10.1097/MD.00000000000028236](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028236).
29. Dias L, Soares-Dos-Reis R, Meira J, Ferrao D, Ribeirinho S, Pastor A, G Gama, Fonseca L, Fagundes V, Carvalho M. Cerebral Venous Thrombosis after BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Aug;30(8):105906. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105906>.

30. Rodríguez C, Pérez-Nieva A, Máiz L, Mejió M, Llamas P, Monreal M, Bikdeli B, Jiménez D. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine: A case study. *Thromb Res.* 2021 Oct ;208:1-3. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.10.002>
31. Al-Magbali JS, Al Rasbi S, Kashoub MS et al. A 59-Year-Old Woman with Extensive Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism 7 Days Following a First Dose of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *Am J Case Rep.* 2021 Jun 12;22:e932946. Doi: 10.12659/AJCR.932946.
32. Bhan C, Bheesham N, Shakuntulla et al. An unusual presentation of acute deep vein thrombosis after the Moderna COVID-19 vaccine—a case report. *Ann Transl Med.* 2021 Oct; 9(20): 1605. doi: 10.21037/atm-21-2772
33. Wiest NE, Johns GS, Edwards E. A Case of Acute Pulmonary Embolus after mRNA SARS-CoV-2 Immunization. *Vaccines (Basel).* 2021 Aug 14;9(8):903. Doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines9080903>
34. Sacconi R, Simona F, Forte P, Querques G. Retinal Vein Occlusion Following Two Doses of mRNA-1237 (Moderna) Immunization for SARS-Cov-2: A Case Report. *Ophthalmol Ther.* 2022 Feb; 11(1): 453–458. Doi: [10.1007/s40123-021-00441-3](https://doi.org/10.1007/s40123-021-00441-3)
35. Sonawane NJ, Yadav D, Kota AR, Singh HV. Central retinal vein occlusion post-COVID-19 vaccination. *J Ophthalmol.* 2022 Jan;70(1):308-309. DOI: [10.4103/ijo.IJO_1757_21](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1757_21)
36. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, Saatci D, Dixon S, Khunti K et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ.* 2021;374:n1931. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1931>
37. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011 Jan; 34(Supplement 1): S11-S61. Doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-S011>
38. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003 Aug;57(8):634-8.
39. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(5):385-94.

40. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R , et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
41. Situación epidemiológica de la COVID-19 en Cantabria. Web Servicio Cántabro de Salud. [Internet]. [Consultado 15 Diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.scsalud.es/coronavirus>. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Profesionales. Situación COVID-19 en España. [Internet]. [Consultado 15 Diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.Htm>
42. Song P, Xu Y, Zha M et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health.* 2019 Jun; 9(1): 010427. Doi: 10.7189/jogh.09.010427.
43. Janssen MCH, Heijer M, Cruysberg JRM, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost* 2005; 9:1021-6.
44. Garcia-Horton A, Al-Ani F, Lazo-Lagner A. Retinal vein thrombosis: The Internist's role in the etiologic and therapeutic management. *Thromb Res.* 2016 Dec;148:118-124. Doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.004.
45. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Profesionales. Situación COVID-19 en España [Accessed 1 December 2021]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
46. Benlidayi LC, Kurtaran B, Tirasci E , and Guzel R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient with ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2020 ; 26 : 1–10. Doi: [10.1007/s00296-020-04635-z](https://doi.org/10.1007/s00296-020-04635-z)
47. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ et al. American College of Rheumatology guidance for the management of adult patients with rheumatic disease during the COVID-19 pandemic. *Arthritis Rheumatol.* 2020. doi: 10.1002/art.41301.
48. Goncalves LL, Farias AQ, Gonçalves PL et al. Branch retinal vein thrombosis and visual loss probably associated with pegylated interferon therapy of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006; 12:4602-3.

49. Patterson-Fortin J, Kohli A, Suarez MJ et al. Ocular Lyme borreliosis as a rare presentation of unilateral vision loss. *BMJ Case Rep.* 2016; 25;2016.
50. Kumawat B, Tripathy K, Venkatesh P et al. Central Retinal Vein Occlusion-like Appearance: A Precursor Stage in Evolution of Frosted Branch Angiitis. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017; 12:440-2.
51. Hoang QV, Freund KB, Klancnik JM Jr et al. Focal retinal phlebitis. *Retina.* 2012; 32:120-6.
52. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv* 2021; 5:872.
53. García Palacios JD, Puente Ruiz N, Napal Lecumberri JJ, Hernández Hernández JL. Efectos de la pandemia por SARS-Cov-2 en una cohorte de pacientes con obstrucción venosa retiniana. *Rev Clin Esp.* 2021 Jun 18. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.06.001>.
54. Díaz de Terán T, González P, González M et al. Risk factors in developing retinal vein occlusion in subject with obstructive sleep apnea. *Minerva Med.* 2022 Mar 22. Doi: [10.23736/S0026-4806.22.07989-7](https://doi.org/10.23736/S0026-4806.22.07989-7).
55. Kalwar HA, Shaikh T, Hussain M. Concurrent Arterial and Venous Thrombosis in a Patient with Ulcerative Colitis in Remission Phase. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021 Feb;31(2):215-217. Doi: [10.29271/jcpsp.2021.02.215](https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.02.215).
56. Crook SM, Quinton RA .Cerebral Vascular Thrombosis Associated With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Review Am J Forensic Med Pathol.* 2021 Mar 1;42(1):81-84. Doi: [10.1097/PAF.0000000000000592](https://doi.org/10.1097/PAF.0000000000000592).
57. Lackner KJ, Müller-Calleja. Antiphospholipid Antibodies: Their Origin and Development. *Antibodies (Basel).* 2016 Jun;5(2):15. Doi: [10.3390/antib5020015](https://doi.org/10.3390/antib5020015)
58. Granel B, Disdier P, Devin F, Swiader L et al. Occlusion of the central retinal vein after vaccination against viral hepatitis B with recombinant vaccines. 4 cases. *Presse Med.* 1997 Feb 1;26(2):62-5.
59. Park SJ, Choi NK, Yang BR, Park KH, Woo SJ. Risk of stroke in retinal vein occlusion. *Neurology.* 2015 ;85(18):1578-84.
60. Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M et al. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *JAMA.* 2022 Jan 4;327(1):80-82. Doi: [10.1001/jama.2021.21699](https://doi.org/10.1001/jama.2021.21699).

61. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1078-1090. Doi: 10.1056/NEJMoa2110475.
62. Klein NP, Lewis N, Goddard K et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021 Oct 12;326(14):1390-1399. Doi: 10.1001/jama.2021.15072.
63. Al-Ali D, Elshafeey A, Kawas H et al. Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Cell Mol Med*. 2022 Feb;26(3):636-653. Doi: 10.1111/jcmm.17137.