

**Caracterización de la población con enfermedad tromboembólica venosa  
después de la vacunación contra SARS-CoV-2 en un hospital de cuarto nivel en  
Bogotá D.C., estudio retrospectivo descriptivo transversal**

**Investigadores principales:  
Ana Cristina Montenegro Arenas, MD  
David Mauricio Martínez Benavides, MD  
Daniel Mauricio Medina Gómez, MD**

**Asesor metodológico:  
Alberto Lineros Montañez, MD**

**Asesor de Investigación:  
Jesús David Argüello Castro**

**Universidad El Bosque – División de Posgrados  
Especialización en Medicina Interna  
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá**

**Bogotá  
12 de Julio de 2022**

## **Nota de salvedad de responsabilidad institucional**

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

## **Agradecimientos**

## **Tabla de contenido**

Resumen .....	5
Introducción.....	7
Justificación y planteamiento del problema .....	8
Marco teórico.....	10
Pregunta de investigación.....	17
Objetivos .....	18
Metodología.....	20
Plan de análisis de los resultados.....	25
Aspectos éticos .....	26
Cronograma .....	28
Presupuesto.....	29
Resultados.....	30
Discusión .....	33
Conclusiones.....	37
Referencias .....	38

## Resumen

**Justificación y Objetivos:** A nivel mundial se han descrito eventos trombóticos asociados a la vacunación contra SARS-CoV-2 como un evento adverso grave, en Colombia hay escasez de información en este tema y no se cuenta con una caracterización completa de esta población, por ello nuestro propósito es describir el comportamiento clínico y sociodemográfico de los pacientes con sospecha de tromboembolismo venoso por vacunación contra SARS-CoV-2 de la Fundación Santa Fe de Bogotá entre marzo del 2021 a junio del 2022

**Metodología:** Estudio observacional descriptivo de carácter retrospectivo de una cohorte en el periodo de tiempo comprendido entre marzo 2021 a junio 2022 de pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la Fundación Santa Fe de Bogotá, se analizaron múltiples variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio.

**Resultados:** Se identificaron 15 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa después de vacunación contra el SARS-CoV2 sin otros factores de riesgo identificados para ETEV. La mediana de edad fue de 63 años (RIC: 42 - 76), el 66,7% fueron mujeres. El tipo de vacuna en orden de frecuencia fue Sinovac 40%, AstraZeneca y Moderna con 20% cada una, Pfizer 13,3% y Janssen 6,7%, la mediana de tiempo entre la vacunación y el inicio de los síntomas fue de 11 días (RIC: 7 - 21), la mayoría de los pacientes no presentaban antecedentes patológicos. Encontramos que la trombosis venosa profunda de miembros inferiores se presentó en 46,7%, seguido de trombosis de senos venosos con 33,3%, embolia pulmonar con 20% y trombosis de vena mesentérica con 13,3%, dos pacientes presentaron compromiso de más de un lecho vascular. En los pacientes en que se midió dímero D el valor fue mayor a 1000, la mediana del conteo plaquetario fue normal y no se presentó alteración en las pruebas de coagulación adicionales. La mediana de estancia hospitalaria fue de 3 días (RIC: 1 - 7), no se presentaron muertes.

**Conclusiones:** El perfil clínico y sociodemográfico de nuestra población es similar al de diferentes series descritas a nivel mundial, aunque el principal mecanismo fisiopatológico descrito es VITT, el perfil clínico identificado sugiere la presencia de otras vías no canónicas, la ETEV en este contexto se ha asociado a vacunas de cualquier mecanismo, en todo caso estos EAPV son raros y de menor incidencia comparado con los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2.

**Palabras clave:** vacunas, SARS-CoV-2, trombosis, evento adverso, trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacuna.

## **Introducción**

La pandemia de COVID-19 causada por el Coronavirus 2 de Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV-2) con una significativa morbimortalidad global, ha llevado al mundo en un esfuerzo sin precedentes al desarrollo de vacunas altamente efectivas logrando mitigar el impacto en salud pública, sin embargo, como era de esperarse se han reportado algunas reacciones adversas serias con la aplicación del biológico como la enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE) que se ha documentado en vacunas que utilizan diferentes mecanismos, destacando en la patogénesis la trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacuna (VITT por sus siglas en inglés) sin embargo hay evidencia que implica a otras vías.

Actualmente hay poca información sociodemográfica de la población con ETEVE después de la vacunación contra SARS-CoV-2 y en su mayoría proviene de pequeñas series y reportes de caso lo que representa una limitación importante para comprender características clínicas y determinar conductas en salud a partir de estos resultados, este estudio con diseño retrospectivo descriptivo transversal busca hacer una caracterización sociodemográfica en un centro de cuidado clínico de ETEVE en Bogotá, Colombia, se determinarían posibles asociaciones de esta entidad con variables como edad, sexo, tipo de vacuna, comorbilidades y factores de riesgo tradicionales para ETEVE entre otras.

## Justificación y planteamiento del problema

En respuesta a la pandemia de COVID-19 que ha cobrado a la fecha más de 6 millones de vidas de forma directa e indirecta, se desarrollaron vacunas de forma acelerada en un esfuerzo sin precedentes, y se puso en marcha un programa masivo de vacunación con aproximadamente 12 mil millones de dosis que equivale a casi 5 mil millones de personas con esquema completo, es decir un 60% de la población mundial.

A pesar de que el beneficio clínico neto fue favorable en los diversos ensayos clínicos realizados con vacunas para COVID-19, algunos desenlaces clínicos y sobre todo de seguridad a largo plazo no están del todo definidos, por lo que es fundamental un seguimiento muy riguroso a potenciales efectos adversos que no se vieron en los ensayos clínicos, y es precisamente esta es la función del de la Farmacovigilancia.

Se ha documentado en la literatura y en programas de Farmacovigilancia en Europa y Estados Unidos la presencia de eventos tromboembólicos venosos como un evento adverso grave posterior a la vacunación (EAPV) en fase aguda principalmente, sin embargo es un evento adverso raro con tasas de incidencia que son  $< 1/100.000$  o  $< 1/250.000$  personas, cuando se asocia con trombocitopenia y aun menor frecuencia cuando no existe tal asociación.

El portafolio de Vacunas contra COVID-19 en Colombia es diverso e incluye vacunas de virus inactivado (CoronaVac de Sinovac) o las vacunas de vectores virales (AstraZeneca), además de plataforma RNAm (Pfizer-BioNTech y Moderna), con todas las anteriores hay casos descritos de eventos tromboembólicos asociados, sin embargo en nuestro conocimiento, no existen hasta la fecha estudios ni series o reportes de caso de estos eventos asociados a la vacunación en Colombia, el último registro disponible del programa de Farmacovigilancia a nivel Nacional reporta solo 0.05% de personas vacunas con EAPV de los que solo un 3,5% son graves (1623 casos) sin especificar causa y con un probable subreporte .

Se debe tener en cuenta que estas reacciones no tienen necesariamente una relación causal con la vacuna administrada, muchas veces son coincidencias temporales, pero con un programa de vacunación masiva en curso, y ante la ausencia de información se hace necesario conocer y describir las características sociodemográficas y clínicas de nuestra población susceptible a este evento para establecer posibles alternativas en definición de caso y conductas clínicas

## Marco teórico

En febrero del 2021, con sólo 2 meses del advenimiento de la vacunación contra SARS-CoV-2 en el mundo, se reportaron en Europa casos de eventos trombóticos arteriales y venosos en localizaciones inusuales asociados a trombocitopenia en un promedio de 2-3 semanas después de la aplicación de la vacuna en personas sin antecedentes o condiciones protrombóticas subyacentes. (1) Posteriormente eventos similares fueron reportados en varios continentes donde se empleó principalmente la vacuna de vector vírico Ad26.COV2.S (Johnson& Johnson/Janssen)(2) y la vacuna de mecanismo recombinante ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca)(3) la evidencia es controversial respecto a eventos trombóticos venosos con la administración de vacunas basadas en RNAm (mRNA-1273; Moderna, y BNT162b2; Pfizer), (4–7) y vacunas con virus inactivados (Coronovac), una de la hipótesis es que las variabilidad genética en cada etnia puede contribuir en diferente proporción al riesgo trombótico. (8,9)

Se han descrito casos en todo el espectro de ETEV, es decir, trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y trombosis venosa de sitios inusuales (TVSI) principalmente trombosis de senos venosos cerebrales y a nivel abdominal.

La asociación entre la ETEV y vacunación para SARS-CoV-2 inicialmente se consideró de forma exclusiva como un mecanismo autoinmune denominado como trombocitopenia trombótica inducida por vacuna y que afectaba principalmente a mujeres jóvenes (menores de 50 años) con un promedio de recuento plaquetario entre 20.000-30.000/mm<sup>3</sup>, niveles elevados de dímero D y fibrinógeno bajo, con la característica distintiva de presencia de anticuerpos tipo IgG dirigidos contra plaquetas llamados anti-PF4 identificado por medio de inmunoensayo (ELISA), anteriormente descritos en trombocitopenia inducida por heparina (TIH), sin embargo ninguno de estos pacientes tuvo exposición a heparina antes de la vacuna, por lo que se consideró como "TIH autoinmune o atípico".(10–12), con los programas de farmacovigilancia y reportes ulteriores se han documentado

eventos trombóticos sin trombocitopenia y sin presencia de autoanticuerpos lo que indica la presencia de otros mecanismos que están implicados en la reología sanguínea.(13)

Un estudio prospectivo con controles históricos y basado en un registro internacional de ETEV mostró que las vacunas con vector viral a diferencia a las vacunas que emplean ARNm presentan mayor mortalidad a corto plazo, mayor proporción de personas afectadas sin factores de riesgo tradicionales para ETEV, mayor frecuencia de eventos de sangrado con la anticoagulación y la presencia trombocitopenia al ingreso. (14)

Los estudios clínicos que establecieron la eficacia de las vacunas contra SARS-COV-2 (15–19), no poseen el poder estadístico para detectar de eventos adversos serios a corto y largo plazo, por lo que la evaluación riesgo-beneficio con los programas de farmacovigilancia es fundamental para definir conductas en salud pública, la incidencia de VITT varía por zonas geográficas, y oscila entre 1 caso por 26.500 a 127.300 primeras dosis administradas, 1 caso por 518.181 de segundas dosis de ChAdOx1 nCoV-19 administradas, y 1 caso por 263.000 dosis administradas de Ad26.COV2.S (20) de igual manera según los últimos reportes de Agencia Europea de Medicamentos (EMA) eventos trombóticos asociados con trombocitopenia ocurren en menos de 1 de cada 10 000 personas (definición de EA raro) (21) sin precisarse su frecuencia real pero si queda claro que si son ampliamente menos frecuentes que los eventos trombóticos causados por la infección por SARS-CoV-2.

De acuerdo con la definición de Farmacovigilancia un evento adverso posterior a la vacunación (EAPV) es cualquier signo desfavorable o involuntario, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad que siga a la vacunación; que no tienen necesariamente una relación causal con el biológico sino que puede estar relacionado con la indicación médica, son clasificados por gravedad como leves o graves; siendo los primeros comunes y desaparecen sin tratamiento(22), la definición operativa para un evento grave es la siguiente:

Cuadro 1

Tipo de caso	Características
Caso sospechoso grave	Persona que presenta cualquier signo, síntoma, trastorno o síndrome después de la administración de una vacuna, que cause una incapacidad, discapacidad, ponga en riesgo la vida, requiera hospitalización u ocasione la muerte, o genere clúster de eventos graves ( $\geq 2$ casos) y que, la persona, sus cuidadores o los trabajadores de la salud consideren que podría atribuirse a la vacunación o proceso de inmunización.

Tomado de: referencia (22)

En los reportes de farmacovigilancia del continente americano publicados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reportan sólo los EAPV graves de forma categorizada en Estados Unidos, Canadá, Argentina y Chile(23) en los otros países no se reportó que proporción de estos eventos graves pertenecían a eventos tromboembólicos.

En Canadá se han reportado al 15 de abril de 2022 desde el inicio de la vacunación, 310 casos de trombosis venosa profunda con una tasa de 0.3 casos por cada 100.000 dosis administradas de Pfizer o Moderna y una tasa de 2.56 casos por cada 100.000 dosis administradas de AstraZeneca, 462 casos de embolismo pulmonar con una tasa de 0.42 casos por cada 100.000 dosis administradas de Pfizer o Moderna, una tasa de 4.59 casos por cada 100.000 dosis administradas de AstraZeneca y 114 casos de síndrome de trombosis con trombocitopenia con una tasa de 0.05 casos por cada 100.000 dosis administradas de Pfizer o Moderna y una tasa de 2.52 casos por cada 100.000 dosis administradas de AstraZeneca. En Estados Unidos el reporte de eventos trombóticos se limita al síndrome de trombosis trombocitopenia posterior a la vacunación con Janssen denominado como un evento raro con una tasa de 4 casos por cada millón de dosis administradas (23) en Argentina en su 17° informe de vigilancia de seguridad en vacunas publicado en marzo de 2022 hasta la fecha se reportan 8 eventos

con relación temporal pero no causal de síndrome trombotico con trombocitopenia con una tasa de 0.031 casos por cada 100.000 dosis administradas de AstraZeneca y 1 evento de trombotico de senos venosos con una tasa de 0.004 casos por cada 100.000 dosis administradas de AstraZeneca (24)

Respecto a la enfermedad tromboembólica venosa como EAPV grave se considera de especial interés por su alto impacto en morbilidad, por lo que requiere de un monitoreo estricto y periódico, así como de confirmación por estudios posteriores, su registro y notificación deben ser oportunas a la Red Nacional de Farmacovigilancia, dado que tiene utilidad para la generación de hipótesis y de ningún modo deben utilizarse como evidencia para desincentivar la vacunación. (22) Para la categorización de dichos eventos en Colombia se emplea la siguiente clasificación del programa de Farmacovigilancia de vacunas:

Cuadro 2

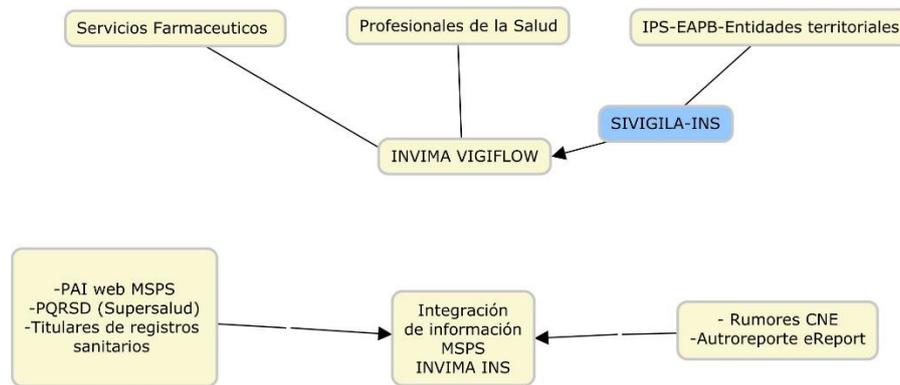
<b>Clasificación</b>	<b>Características de la clasificación</b>
Caso atribuido a los componentes de la vacuna	Caso sospechoso en el cual el evento ha sido descrito como una reacción después de la administración de la vacuna debido a sus propiedades o componentes cumpliendo con los criterios de causalidad de la Farmacovigilancia.
Caso atribuido al programa de inmunización	Evento causado por inadecuado almacenamiento, preparación, manejo y administración de la vacuna.
Caso coincidente	Caso en el cual el evento notificado coincide con la vacunación o proceso de inmunización y se pudo producir incluso si la persona no hubiese recibido la vacuna.

Caso relacionado con defecto de calidad de la vacuna	Evento causado o precipitado por uno o mas defectos de calidad del producto o dispositivos para su administración
Caso relacionado con ansiedad asociada a la vacunación	Evento causado por la ansiedad por la vacunación, antes, durante o después de la misma
Caso no concluyente	Evento que no se logra clasificar en las anteriores categorías

Tomado de: referencia (22)

En Colombia la Red Nacional de Farmacovigilancia es liderada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA y está integrada por Entidades Administradoras de Planes de Beneficio-EAPB, Instituciones prestadoras de servicios de salud-IPS, los titulares de registros sanitarios, las instituciones educativas, las agrupaciones de usuarios, entre otros (22), desde el inicio de la vacunación contra SARS-CoV-2 en nuestro país el 17 de febrero de 2021 está en operación el programa de Farmacovigilancia para dicha vacuna de forma integrada con diversas fuentes y sistemas de información (Figura 1), que tiene como objetivo vigilancia de efectividad, calidad y seguridad de la vacuna, principalmente esta última función, y que en el último reporte (17 de febrero de 2021 al 15 de enero de 2022) da cuenta de sólo un 0.05% de personas vacunadas con EAPV, (5 por cada 10.000 dosis administradas) de los cuales 3,5% son graves y corresponden a 1623 casos, desafortunadamente no hay una distinción de estos últimos eventos en el informe que permitan conocer la incidencia de ETEV asociada a la vacunación en el país, dado que en el modelo de este Programa se requieren instancias adicionales como comités de expertos a nivel territorial y Nacional para confirmación de estos casos sospechosos graves y la divulgación de esta información sin este debido proceso puede traer como consecuencias desfavorables para el Programa de vacunación Nacional.

Figura 1: Fuentes de información de EAPV farmacovigilancia de vacunas



Modificado de: (19)

### Síndrome de trombosis y trombocitopenia

La propuesta de definición de caso del síndrome de trombosis y trombocitopenia propuesto por la colaboración Brighton el 11 de noviembre de 2021 que abarca 5 criterios: 1) evidencia de trombocitopenia nueva sin exposición reciente a heparina; 2) presencia de trombosis o tromboembolismo confirmado; 3) síntomas clínicos de trombosis; 4) hallazgos de laboratorio o de imagen que apoyen el diagnóstico de trombosis o tromboembolismo; 5) hallazgos de laboratorio que respaldan el diagnóstico de trombosis mediada por anticuerpos activadores de plaquetas, constituye una herramienta para facilitar la homogenización de los pacientes que presentan esta patología (25) Los factores de riesgo descritos son sexo femenino, edad menor a 50 años, antecedente de enfermedad autoinmune, evidencia serológica de infección previa por SARS-CoV-2. (20,26)

Los datos que se tienen de la patogénesis de la enfermedad surgieron de hipótesis derivadas de los mecanismos involucrados en el desarrollo de la trombocitopenia inducida por heparinas (TIH); el factor plaquetario 4 interactúa con las proteínas hexon no ensambladas y según el tipo de vacuna con el vector de adenovirus, consecuentemente se forman complejos con factor plaquetario 4 que se unen a la inmunoglobulina M, estos complejos se unen al receptor del complemento de las células B generando su activación y la liberación al plasma de inmunoglobulina G anti factor plaquetario 4, la

formación de nuevos complejos IgG-anti factor plaquetario 4 conduce a la activación de plaquetas, monocitos, granulocitos con generación trampa extracelulares de neutrófilos, células endoteliales con liberación de factor de von Willebrand. Las trampas extracelulares y el factor de von Willebrand también interactúan con factor y anti-factor plaquetario 4 generando complejos aún más grandes, terminando en el desarrollo de eventos trombóticos. (10). Generalmente la respuesta inmune anti-factor plaquetario 4 es transitoria con una reducción de anticuerpos rápida hasta niveles indetectables entre 16-20 semanas. (27)

Usualmente se manifiesta entre 5 a 30 días con una media de 14 días después de la administración de la vacuna, las variables de laboratorio descritas asociadas son conteo plaquetario menor a 150.000 por milímetro cúbico que en algunos pacientes puede no presentarse, fibrinógeno bajo, dímero-D elevado por lo general mayor a 2000, anticuerpos anti-factor plaquetario 4 positivos. El espectro clínico de presentación es variable desde eventos trombóticos aislados hasta desarrollo de coagulación intravascular diseminada denotando un estado de hipercoagulabilidad máxima; las regiones anatómicas pueden ser de afectación única o múltiple y característicamente a diferencia de otras entidades predominan las localizaciones inusuales, entre las estructuras más afectadas se reportan: las venas y arterias cerebrales, las arterias pulmonares, el sistema venoso profundo de miembros inferiores, las arterias de las extremidades, la vena porta y los vasos esplácnicos.(11,28)

Los pilares del tratamiento han sido extrapolados de otros trastornos anti-factor plaquetario 4 activadores de plaquetas, consiste en el empleo de: anticoagulación terapéutica, inmunoglobulina humana inespecífica intravenosa y terapias con derivados sanguíneos.(11,29)

### **Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con tromboembolismo venoso después de la vacunación contra SARS-CoV-2 en la Fundación santa Fe de Bogotá en el periodo de tiempo comprendido entre marzo 2021 y junio 2022?

## Objetivos

### *Objetivo general*

Describir de forma retrospectiva el comportamiento clínico y sociodemográfico de los pacientes con tromboembolismo venoso después de la vacunación contra SARS-CoV-2 de la Fundación Santa Fe de Bogotá en los años 2021 y 2022.

### *Objetivos específicos*

- Caracterizar a la población de la Fundación Santa Fe de Bogotá con tromboembolismo venoso después vacunación contra SARS-CoV-2
- Determinar frecuencia de posibles factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa después de vacunación contra SARS-CoV-2 de la Fundación Santa Fe de Bogotá
- Determinar mediana de tiempo desde la aplicación de la vacuna hasta el evento tromboembólico venoso en la población de la Fundación Santa Fe de Bogotá con tromboembolismo venoso después de vacunación contra SARS-CoV-2 entre los años 2021 y 2022.
- Determinar la distribución de los parámetros de laboratorio relacionados con la hemostasia en la población de la Fundación santa Fe de Bogotá con tromboembolismo venoso después de vacunación contra SARS-CoV-2 entre los años 2021 y 2022.
- Determinar la distribución de localización anatómica del evento trombótico en la población de la Fundación Santa Fe de Bogotá con tromboembolismo venoso después de vacunación contra SARS-CoV-2 entre los años 2021 y 2022.
- Determinar la distribución de los antecedentes patológicos, trombóticos, farmacológicos y prevalencia de tabaquismo activo en la población de la Fundación Santa Fe de Bogotá con tromboembolismo venoso después de vacuna contra SARS-CoV-2 entre los años 2021 y 2022.

- Determinar tiempo promedio de hospitalización en la población de la Fundación santa Fe de Bogotá con tromboembolismo venoso después de vacuna contra SARS-CoV-2 entre los años 2021 y 2022.

## **Metodología**

### *Tipo de estudio:*

Estudio observacional descriptivo de carácter retrospectivo de una cohorte en el periodo de tiempo comprendido entre marzo de 2021 a junio de 2022

### *Población de estudio:*

Pacientes mayores de 18 años que ingresaron al centro de cuidado clínico de Enfermedad tromboembólica venosa con diagnóstico de tromboembolismo venoso asociado a vacunación por SARS-CoV-2 entre el 01 de marzo del 2021 hasta el 30 de junio de 2022

### *Criterios de inclusión:*

Edad  $\geq$  18 años

Trombosis venosa documentada por imagen

Tromboembolismo venoso entre 4-30 días después de la aplicación de cualquier vacuna contra SARS-CoV-2 disponibles en Colombia.

### *Criterios de exclusión*

Trombosis asociada a cáncer activo (o sospecha)

Tromboembolismo venoso antes de 4 días o después de 30 días de la aplicación de cualquier vacuna contra SARS-CoV-2 disponibles en Colombia.

Presencia de factor de riesgo transitorio mayor o menor con respectiva definición de caso (3 meses previo para mayor, 2 meses previo para menor)

### *Tamaño de la muestra*

Este estudio observacional descriptivo que busca reportar las caracterizar la población de pacientes de la Fundación Santa fe de Bogotá no representa una muestra poblacional significativa, no requiere caculo de tamaño de muestra.

### *Variables y su operacionalización*

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Codificación
<b>Variables sociodemográficas</b>				
EDAD	Tiempo que ha vivido el paciente desde su nacimiento hasta el diagnostico	Edad cumplida en años del paciente al momento del diagnostico	Cuantitativa discreta	Edad en años según la fecha de nacimiento
SEXO	Sexo del paciente	Genero con que se identifica el paciente	Cualitativa nominal	0=Femenino 1=Masculino
PESO	Indicador global de la masa corporal del paciente	Medida en el hospital del peso del paciente en kilogramos registrado en la historia clínica	Cuantitativa discreta	Peso en kilogramos expresado en números enteros
TALLA	Estatura del paciente, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza	Medida en el hospital de la talla en metros registrado en la historia clínica	Cuantitativa discreta	Talla en centímetros expresada en números enteros
IMC	Medida para estimar la cantidad de grasa corporal del paciente	Medida en el hospital del IMC registrada en la historia clínica	Cuantitativa continua	Índice de masa corporal expresada en números desde 0 hasta el infinito
RAZA	Sistema de agrupación de los seres humanos con base en sus características fenotípicas, factores sociales y antecedentes culturales	Raza con que se identifica el paciente	Cualitativa nominal	0= Blanca 1= Negra 2= Indígena 3= Rom 4= Mestizo 5= Mulato 6= Zambo
<b>Variables Antecedentes</b>				
TIP_VAC	Tipo de vacuna contra SARS-CoV-2 aplicada al paciente	Nombre del fabricante de la vacuna	Cualitativa nominal	0= Pfizer BioNTech 1= Moderna 2= AstraZeneca 3= Johnson & Johnson Janssen 4= Sinovac
TIE_APL	Días que transcurren desde el momento de aplicación de la vacuna hasta el inicio de los síntomas compatibles con el evento trombótico	Se calcularán a partir de la información registrada en la historia clínica el número de días que transcurren desde el momento de aplicación de la última dosis de la vacuna hasta el inicio de los	Cuantitativa discreta	Días expresados en números enteros

		síntomas compatibles con el evento trombótico		
ANT_COVID	Antecedente de caso confirmado de infección por el SARS-CoV-2 utilizando la definición de la OPS que incluye cualquiera de las siguientes: 1. Individuo que ha dado positivo en una prueba de amplificación de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2. 2. Individuo que ha dado positivo en una prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2	Variable tomada de la historia clínica en el apartado de antecedentes	Cualitativa nominal	0= No 1= Si
ENF_TEV	La enfermedad tromboembólica venosa comprende el grupo de enfermedades en la cuales la formación de un coagulo sanguíneo se forma en una vena y entra en la circulación como un embolo alojándose y causando la obstrucción completa de un vaso sanguíneo	Variable tomada de la historia clínica del diagnóstico confirmado por imagen del evento tromboembólico venoso con su respectiva localización anatómica	Cualitativa nominal	0= Trombosis venosa profunda en miembros inferiores 1= Trombosis venosa profunda en miembros superiores 2= Trombosis venosa superficial en miembros inferiores 3= Trombosis venosa superficial en miembros superiores 4= Trombosis de senos venosos 5= Trombosis de vena porta 6= Trombosis vena mesentérica 7= Embolia pulmonar
ANT	Enfermedades que el paciente ha padecido o padece hasta el momento del egreso del hospital	Variable tomada de la historia clínica en el apartado de antecedentes patológicos	Cualitativa nominal	Diagnósticos del paciente registrados en la historia clínica hasta el momento del egreso del hospital. Parámetros admitidos infinitos
ANT_ETEV	Antecedente de evento tromboembólico venoso confirmado por estudio de imagen	Variable tomada de la historia clínica en el apartado de antecedentes patológicos	Cualitativa nominal	0= No 1= Si
FARM	Medicamentos de consumo regular por parte del paciente	Variable tomada de la historia clínica en el apartado de antecedentes farmacológicos	Cualitativa nominal	Diagnósticos del paciente registrados en la historia clínica hasta el momento del egreso del hospital. Parámetros admitidos infinitos

FUM_ACT	Consumo habitual de tabaco	Variable tomada de la historia clínica en el apartado de antecedentes Exposiciones	Cualitativa nominal	0= No 1= Si
ANT_FAM	Antecedente familiar en primer grado de enfermedad tromboembólica venosa	Variable tomada de la historia clínica en el apartado de antecedentes familiares	Cualitativa nominal	0= No 1= Si
Variables condición clínica actual				
PLAQ_ING	Recuento plaquetario: Numero promedio de plaquetas en la sangre registrado al ingreso del paciente al hospital	Variable tomada de la historia clínica del recuento plaquetario del hemograma tomado el día del ingreso	Cuantitativa continua	Recuento plaquetario en 10 <sup>3</sup> /microlitro expresado en números enteros
PLAQ_NAD	Nadir del recuento plaquetario: Menor número del promedio de plaquetas en la sangre registrado durante la hospitalización	Variable tomada de la historia clínica del menor valor registrado en el histórico del recuento plaquetario de los hemogramas tomados durante la hospitalización	Cuantitativa continua	Recuento plaquetario en 10 <sup>3</sup> /microlitro expresado en números enteros
TI_PRO	Tiempo de protrombina: mide en segundos lo que tarda el plasma en coagularse después de agregar tromboplastina a la muestra de plasma de un paciente	Variable tomada de la historia clínica del valor de tiempo de protrombina tomado el día del ingreso	Cuantitativa continua	Valor en segundos expresado en números enteros
TI_TRO	Tiempo de tromboplastina parcial: prueba en la que se adiciona caolín al plasma, que activa el Factor XII y se mide el número de segundos necesarios para formar un coágulo	Variable tomada de la historia clínica del valor de tiempo de tromboplastina parcial tomado el día del ingreso	Cuantitativa continua	Valor en segundos expresado en números enteros
DIM_D	Dimero D: medición por aglutinación en placa, turbidimetría o enzimoimmunoensayo de este producto de la degradación de la fibrina	Variable tomada de la historia clínica del valor de dimero D tomado el día del ingreso	Cuantitativa continua	Valor en nanogramos/decilitro expresado en números enteros
NUM_LOC	Numero de lechos venosos afectados por trombos	Variable tomada de la historia clínica del diagnóstico confirmado por imagen del número de lechos venosos afectados por trombos	Cuantitativa discreta	Numero de localizaciones anatómicas afectadas expresados en números enteros
DIA_HOP	Tiempo en días de estancia hospitalaria	Se calcularán a partir de la información registrada en la historia clínica el número de días que transcurren desde el ingreso hasta el egreso	Cuantitativa discreta	Días expresados en números enteros

*Técnica de recolección de la información:*

- Se empleará información de las historias clínicas electrónicas del sistema de información HIS-ISIS ® del Hospital Universitario Fundación Santa fe de Bogotá de los pacientes que cumplen criterios de inclusión, para diligenciar y completar una base de datos con las variables seleccionadas, los datos recolectados se almacenaran en la plataforma REDCap con el usuario proporcionado por subdirección medica de la Dra. Ana Cristina Montenegro y el Dr. Jesús David Argüello Castro, estos investigadores tendrán acceso exclusivo a la base de datos, quienes realizaran mensualmente la verificación de los datos. Se asegura la seguridad de los datos mediante esta plataforma y posterior a finalizar la recolección se exportará la información a programas de análisis de datos.

## **Plan de análisis de los resultados**

Se realizó análisis descriptivo de variables cualitativas mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas, mientras que para las cuantitativas se estimaron medianas (Me) como medida de tendencia central y el rango intercuartílico (RIC) como su medida de dispersión, lo anterior dado el comportamiento no paramétrico de estas variables estimado con la prueba de Shapiro Wilk.

En ninguna tabla se registraron variables de identificación que puedan generar un rastreo sobre algún paciente.

### *Estrategias de control de sesgos*

Los sesgos potenciales en contexto del presente protocolo se presentan a continuación, con la respectiva estrategia para su prevención/tratamiento:

- Sesgo de selección: se puede introducir un sesgo de selección si el paciente reporta una fecha de vacunación o el tipo de vacuna con un dato inexacto, como estrategia de control si existe incertidumbre se realizará confirmación vía telefónica con el carné de vacunación.
- Sesgo de información/medición: pueden existir errores de codificación en el momento de ingreso de los datos que alteren los resultados. Con el fin de evitar la pérdida o el ingreso de información errónea se realizará periódicamente un control de calidad en la base de datos por un segundo investigador.

## **Aspectos éticos**

La reglamentación nacional de Colombia por la cual se establecen las normas para la investigación en salud se encuentra consignada en la Resolución 8430 del año 1993 “Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”. Los investigadores involucrados se comprometen a dar cumplimiento respectivo a esta reglamentación, tomando en cuenta principalmente los siguientes aspectos:

- En todo momento durante el desarrollo del proyecto, prevalecerá el criterio de respeto a la dignidad y la protección de los derechos de los pacientes involucrados
- Se ajustará a los principios éticos y científicos establecidos en la Declaración de Helsinki
- La información demográfica y clínica recopilada se tomará a partir de una base de datos estructurada y curada por el Centro de Cuidado Clínico de Enfermedad tromboembólica venosa del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. En esta base de datos, se registran a partir de procesos de minería de datos múltiples variables correspondientes a cada atención/evento.
- Para la autorización de uso de la información demográfica y clínica, se contará con el proceso y la firma de un consentimiento informado específico el cuál será revisado por el Comité Corporativo de Ética en Investigación Institucional
- El proyecto será realizado por profesionales con conocimiento y experiencia en cuidar la integridad del ser humano, tomando en cuenta que el equipo está conformado por médicos especialistas en el área de Medicina Interna y Medicina Vascular, quienes cuentan con la experiencia académica y profesional
- El proyecto se desarrollará una vez se cuente con la autorización o aval del Comité Corporativo de Ética en Investigación del Hospital Universitario FSFB. Para la aprobación del proyecto, el

comité de ética solicitará los siguientes elementos, los cuales se encuentran dentro del presente documento:

- Análisis objetivo y completo de riesgos asociados, comparado con riesgos de los métodos convencionales de diagnóstico y seguimiento, y las expectativas sobre mejoría en la calidad de vida y en el pronóstico con los resultados esperados
- Descripción de los recursos disponibles que incluyen equipos, y servicios
- Hojas de vida de los investigadores
- Prevalecerá en todo momento la protección de la privacidad de los pacientes involucrados.

No se recopilará información sensible tal como teléfono, documento de identificación o números de seguridad social

- Este proyecto se cataloga como una “Investigación con riesgo bajo”, ya que no acarrea intervenciones activas en los pacientes
- De acuerdo con lo anterior, las actividades por desarrollarse en el presente protocolo no implican daños o eventos potenciales para con los pacientes por lo que no se considera su inclusión a la póliza de aseguramiento institucional para estudios clínicos.

## Cronograma

Actividad	Meses							
	Periodo académico				periodo académico			
	1	2	3	4	5	6	7	8
1.Diseño del estudio	x	x						
2. información, bibliografía diseño protocolo	x	x	x					
3.Recoleccion de datos				x	x			
4 análisis de datos					x	x	x	
5. Redacción del estudio						x	x	

## Presupuesto

Rubro	Desembolso nuevo (\$)	Desembolso normal (\$)	Contrapartida otra institución (Si aplica)		Total (\$)
			Contrapartida efectivo (\$)	Contrapartida especie (\$)	
1. Personal	N/A	100,000	N/A	N/A	100,000
1.1 investigador principal	60,000	Reembolso por el tiempo invertido en la producción de la investigación	Horas semanales: 4	Semanas:10	600,000
1.2 tutor 1	70, 000	Reembolso por el tiempo invertido en la producción de la investigación	Horas semanales: 2	Semanas:10	700,000
1.2 cotutor	40,000	Reembolso por el tiempo invertido en la producción de la investigación	Horas semanales: 4	Semanas:10	400,000
2. Equipos especializados	N/A	100,000	N/A	N/A	100,000
2.1. Equipos propios	N/A	100,000	N/A	N/A	100,000
3. Materiales y reactivos	N/A	N/A	N/A	N/A	0,00
4. Salidas de campo	N/A	N/A	N/A	N/A	0.00
5. Refrigerios	N/A	30,000	N/A	N/A	30.000
6. Servicios técnicos	N/A	50,000	N/A	N/A	50,000
7. Capacitaciones	N/A	50,000	N/A	N/A	1,7550,000
8. Adquisición o actualización de software	N/A	50,000	N/A	N/A	50,000
9. Evaluación	N/A	N/A	N/A	N/A	0,00
10. Otros	N/A	N/A	N/A	N/A	0,00
<b>Total</b>	<b>0.00</b>	<b>480,000</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>480,000</b>

## Resultados

En el periodo de estudio se identificaron 15 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa después de vacunación contra el SARS-CoV2 sin otros factores de riesgo identificados para ETEV. La mediana de edad de los pacientes fue de 63 años (RIC: 42 - 76), el 66,7% fueron mujeres, la raza mestiza se observó en el 80% de la muestra, en cuanto al estado nutricional el más frecuente fue sobrepeso con 40%, seguido de peso normal y obesidad con 33,3% y 20% respectivamente. El tipo de vacuna aplicado fueron en orden de frecuencia Sinovac 40%, AstraZeneca y Moderna con 20% cada una, Pfizer 13,3% y Janssen 6,7%; que al ser agrupado por mecanismo se obtiene un total de 66,7% por virus atenuado o vector viral y un 33,3% por plataforma de RNAm, el tiempo transcurrido entre la vacunación y la aparición de síntomas tuvo una mediana de 11 días (RIC: 7 - 21), Tabla 1.

Dentro de los antecedentes patológicos personales se destaca el COVID-19 y la Hipertensión arterial con 20% cada uno, la hipertrigliceridemia, el hipotiroidismo y migraña tuvieron cada uno un 13,3%, en menor proporción se encontraron casos de prediabetes, diabetes, hipercolesterolemia, EPOC y un caso de antecedente de ETEV provocado que no tiene incidencia en cuanto al riesgo de recurrencia. En antecedentes farmacológicos lo más frecuente fue el uso de antihipertensivos con 20%, hipoglicemiantes, hipolipemiantes, levotiroxina con 13,3% cada uno, Tabla 1.

En cuanto al evento de ETEV presentado en orden de frecuencia fue trombosis venosa profunda de miembros inferiores en 46,7%, trombosis de senos venosos en 33,3%, embolia pulmonar en 20% y trombosis de vena mesentérica en 13,3%, cabe resaltar que dos pacientes presentaron compromiso de más de un lecho vascular con TVP de miembros inferiores más embolia pulmonar uno, y el otro con trombosis de vena mesentérica. La mediana de las plaquetas al ingreso fue de 242000  $\mu$ L (RIC: 185000 - 308000), la mediana del valor nadir fue 227000  $\mu$ L (RIC: 185000 - 290000). El TP y el PTT se encontraron dentro de valores normales con medianas de 10.7 y 25.3 segundos, el INR tuvo

mediana de 0,96 y el dímero D solo se reportó en cinco personas con mediana 2020 ng/dl (RIC: 1260 - 3080). Finalmente, la mediana de estancia hospitalaria fue de 3 días (RIC: 1 - 7), Tabla 2.

**Tabla 1. Características generales y antecedentes personales y farmacológicos**

	N	%
Edad Me (RIC)	63 (42 - 76)	
Sexo		
F	10	66.7
M	5	33.3
Raza		
Mestiza	12	80.0
Blanca	3	20.0
IMC Me (RIC)	26,53 (23,59 – 27,68)	
Bajo peso	1	6.7
Normal	5	33.3
Sobrepeso	6	40.0
Obesidad	3	20.0
Tipo Vacuna		
Sinovac	6	40.0
AstraZeneca	3	20.0
Moderna	3	20.0
Pfizer	2	13.3
Janssen	1	6.7
Días entre vacunación y síntomas Me (RIC)	11 (7 - 21)	
Antecedentes personales		
COVID 19	3	20.0
HTA	3	20.0
Hipertrigliceridemia	3	20.0
Hipotiroidismo	2	13.3
Migraña	2	13.3
Prediabetes	1	6.7
Diabetes	1	6.7
Hipercolesterolemia	1	6.7
EPOC	1	6.7
Trombosis venosa (Quirúrgico)	1	6.7
Farmacológica		
Antihipertensivos	3	20.0
Hipoglucemiante	2	13.3
Hipolipemiantes	2	13.3
Levotiroxina	2	13.3
Antiagregantes	1	6.7
Otros	2	13.3

**Tabla 2. Tipo de enfermedad tromboembólica venosa, paraclínicos relevantes y estancia hospitalaria**

	N	%
Enfermedad tromboembólica venosa		
Profunda de miembros inferiores	7	46.7
Senos Venosos	5	33.3
Embolia pulmonar	3	20.0
Mesentérica	2	13.3
Paraclínicos Me (RIC)		
Plaquetas ingreso mcL	242000 (185000 - 308000)	
Plaquetas nadir	227000 (185000 - 290000)	
TP	10.7 (10.5 – 11.1)	
Control TP	10.9 (10.9 – 11.1)	
TPT	25.3 (24.7 – 27.1)	
INR	0.96 (0.93 – 1.00)	
Dímero D (n=5)	2020 (1260 - 3080)	
Estancia Hospitalaria Me (RIC)	3 (1 - 7)	

## Discusión

En nuestro estudio el orden de frecuencia para el tipo de vacuna aplicado es diferente comparado con los reportes de farmacovigilancia y series de casos, en nuestra población la vacuna de Sinovac fue el biológico más frecuentemente administrado con un 40% de los casos, el estudio de serie de casos autocontrolados con mayor número de pacientes a quienes se administró la vacuna de Sinovac se realizó en la población china con 3.146.741 dosis administradas, reportando 402 eventos tromboembólicos con una incidencia cruda menor a 1 por cada 100.000 dosis administradas, sin embargo no se encontró un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de eventos tromboembólicos (8), en Pakistán se realizó en marzo de 2022 la primera descripción de casos de trombosis venosa cerebral posterior a la vacunación con Sinopharm y Sinovac (9), y en Chile para el período desde 24 de diciembre 2020 a 26 de febrero de 2022 el Centro Nacional de Farmacovigilancia reportó entre los eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) los eventos tromboembólicos con una tasa de 0.13 notificaciones por cada 100.000 dosis administradas y los accidentes cerebrovasculares con una tasa de 0.05 notificaciones por cada 100.000 dosis administradas.(30)

En orden de frecuencia encontramos que las vacunas con plataforma RNAm en nuestra población se administraron al 33%, en varios estudios realizados en diferentes continentes con este tipo de vacunas, no logró establecerse un aumento del riesgo de ETEV (5,6,8,31), sin embargo Hippisley-Cox et al en un estudio realizado en Reino Unido con aproximadamente 9 millones de vacunados con Pfizer-BioNTech (BNT162b2) encontraron un aumento de riesgo estadísticamente significativo de eventos trombóticos arteriales y accidente cerebrovascular isquémico.(7) Otro estudio publicado en China detectó un posible aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico posterior a la vacunación con Pfizer-BioNTech (BNT162b2) en una muestra de 5,526,547 de dosis aplicadas.(8) En Canadá se han reportado al 15 de abril de 2022 desde el inicio de la vacunación, 310 casos de trombosis venosa profunda con una tasa de 0.3 casos por cada 100.000 dosis administradas de Pfizer

o Moderna, 462 casos de embolismo pulmonar con una tasa de 0.42 casos por cada 100.000 dosis administradas de Pfizer o Moderna y 114 casos de síndrome de trombosis con trombocitopenia con una tasa de 0.05 casos por cada 100.000 dosis administradas de Pfizer o Moderna.(23) y en Chile el Centro Nacional de Farmacovigilancia reportó en vacunados con Pfizer-BioNTech (BNT162b2) para eventos tromboembólicos con una tasa de 0.16 notificaciones por cada 100.000 dosis administradas y accidente cerebrovasculares con una tasa de 0.04 notificaciones por cada 100.000 dosis administradas. (30)

Respecto a vacunas de vector vírico tenemos para ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) un equivalente del 20% de nuestra población vacunada con este biológico, de los eventos trombóticos en este subgrupo es de importancia destacar la presencia de trombosis de senos venosos cerebrales (TVSC), como se ha visto en series de casos europeas como la de Greinacher et al (3), que demostró una muy alta frecuencia de trombosis de sitios inusuales principalmente de TVSC, compromiso de múltiples lechos vasculares, una alta mortalidad y la asociación con trombocitopenia que además en este estudio se confirmó con anticuerpos anti factor plaquetario 4-heparina la presencia de VITT, y en otros de una gran magnitud como un estudio de serie de casos autocontrolado utilizando datos nacionales sobre vacunación covid-19 en Reino Unido con cerca de 30 millones de dosis aplicadas de este biológico se confirma esa asociación con trombocitopenia con una razón de tasas de incidencia de 1,33 y para ETEV de 1,10 ambas con significancia estadística (7), destaca que desde los estudios pivotaes (18), fue descrita la presencia de trombocitopenia y otros eventos de origen inmunitario como mielitis transversa, en cuanto a vacunación con el biológico de Johnson & Johnson Janssen solo hay 1 paciente en nuestro estudio que presentó TVSC, que está en concordancia con los casos descritos en la literatura mundial asociado también a mayor incidencia de TVSI (32-33). Se ha descrito una hipótesis acerca de la predisposición genética étnica a los eventos trombóticos, lo que puede explicar la variación de los resultados en las diversas series descritas con cada biológico. (8)

La mediana de tiempo para la manifestación de la sintomatología posterior a la administración de la vacuna fue de 11 días que se asemeja a la descripción actual de series más grandes con una mediana de 14 días. (28)

La hipótesis de causalidad biológica más caracterizada corresponde al síndrome de trombosis con trombocitopenia con mecanismos descritos previamente de la TTH, sin embargo, es plausible la existencia de vías fisiopatológicas diferentes como el desbalance en los mecanismos anticoagulantes y procoagulantes asociado a activación endotelial (9), dado la descripción de eventos tromboembólicos sin la coexistencia de trombocitopenia, como se ha reportado por farmacovigilancia a nivel mundial (23,24), en nuestro estudio 2 pacientes presentaron trombocitopenia leve, solo se realizó dimero D en 5 pacientes todos con valores superiores a 1000 ng/dl similar a lo previamente descrito en VITT, las otras pruebas de laboratorio relacionadas con hemostasia se encontraron dentro de límites normales.

Entre los potenciales factores de riesgo el sexo femenino fue predominante en nuestro estudio al igual que en otros estudios observacionales (3,26) (66% vs 80%), sin embargo, esta tendencia no se replicó en otros estudios (28), la explicación puede ser la distribución demográfica en cada población, aunque la incidencia de trastornos autoinmunes y de trombocitopenia inducida por heparinas es mayor en las mujeres.(20) La edad media de nuestro estudio fue 63 años vs 50 años en otros estudios, el antecedente de infección previa por COVID y los antecedentes patológicos que condicionan alto riesgo cardiovascular se presentaron en 20% de los pacientes pero de forma similar a otros estudios la mayoría de los pacientes no tenían antecedentes patológicos o farmacológicos que aumentaran el riesgo de eventos tromboembólicos. (20)

Las localizaciones anatómicas inusuales en nuestro estudio constituyeron 46% de los casos (33% trombosis de senos venosos y 13% trombosis vena mesentérica) esta es una característica distintiva del espectro clínico de presentación reportado en todas las series (3,26,28,34), el único paciente con

evento relacionado a Janssen presento trombosis de senos venosos compatible con la localización más frecuentemente descrita a nivel mundial con el uso de este biológico, otra hallazgo es el compromiso de múltiples lechos vasculares lo cual se presentó en 2 de los pacientes del estudio, y la media de hospitalización fueron 3 días denotando que todos los casos presentaron evolución favorable y ninguno murió.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio esta su diseño de tipo transversal que no permite establecer alguna inferencia de causalidad, no se realizó la medición de dímero D en todos los pacientes, además que en el caso de un evento raro como el que se observó puede sobreestimarse su frecuencia, en nuestra población no se realizaron estudios de anti-factor plaquetario 4 que es diagnóstico para VITT, sin embargo, esta descrito en la colaboración Brighton y en Farmacovigilancia a nivel mundial que no es indispensable esta prueba para la confirmación o definición de caso y es una herramienta limitada a pocos centros a nivel mundial, por otro lado los datos del Programa Nacional de Farmacovigilancia en cuanto a los EAPV graves están restringidos ya que requiere confirmación por instancias adicionales antes de su publicación, por lo que se desconoce la frecuencia real de ETEV posterior a vacunación en nuestro medio.

En cuanto a fortalezas es el primer estudio de estas características descrito en Colombia, fue realizado en un Centro de cuidado clínico de ETEV referente en el continente, por lo que se cuenta con una adecuada y confiable caracterización clínica y sociodemográfica de la población, adicionalmente fueron vacunados en la misma Institución que garantiza precisión en datos acerca de la exposición al biológico.

## **Conclusiones**

Los datos obtenidos de nuestra muestra respecto a perfil sociodemográfico, mediana de tiempo para expresión clínica posterior a vacunación, localizaciones anatómicas y ausencia de comorbilidades relevantes, se asemeja a las diversas series descritas previamente.

La ausencia de trombocitopenia, eventos de coagulación intravascular diseminada, tiempo corto de hospitalización identificado en nuestra población es similar a algunas series, lo cual sugiere la coexistencia de diversas vías fisiopatológicas que se presentan con un perfil clínico menos agresivo comparado con el descrito en VITT.

Los EAPV de eventos tromboembólicos posterior a vacuna para COVID-19 tienen baja incidencia y son categorizados como raros, hay heterogeneidad de resultados a nivel mundial según el mecanismo de la vacuna y la población de estudio.

Entre los argumentos identificados para no desincentivar la vacunación identificamos que los EAPV no permiten establecer una relación causal y la incidencia de estos eventos es mucho menor comparado con la incidencia de ETEV en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2.

## Referencias

1. Warkentin TE. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Seminars in Hematology*. 2022 Apr;
2. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S Vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(20).
3. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22).
4. Carli G, Nichele I, Ruggeri M, Barra S, Toso A. Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Vol. 16, Internal and Emergency Medicine*. 2021.
5. Marie Joelle Jabagi. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *JAMA*. 2021 Nov 22;80–2.
6. Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi S v., Kerr S, Moore E, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nature Medicine*. 2021;27(7).
7. 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. *The BMJ*. 2021;374.
8. Celine Sze Ling Chui. Thromboembolic events and hemorrhagic stroke after mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) covid19 vaccination: A self-controlled case series study. *THE LANCET*. 2022 Jun 25;50(101504):1–13.
9. Hameed S, Khan AF, Khan S, Wasay M. First report of cerebral venous thrombosis following inactivated-virus covid vaccination (Sinopharm and Sinovac). *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2022;31(3).
10. Greinacher A, Schönborn L, Siegerist F, Steil L, Palankar R, Handtke S, et al. Pathogenesis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Seminars in Hematology*. 2022 Apr 1;
11. Warkentin TE. Platelet-activating anti-PF4 disorders: An overview. *Seminars in Hematology*. 2022 Apr 1;
12. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *Vol. 15, Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017.

13. Page D, Zhu N, Sawler D, Sun HW, Turley E, Pai M, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia presenting with normal platelet count. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2021;5(6).
14. Bikdeli B, Jiménez D, Demelo-Rodriguez P, Galeano-Valle F, Porras JA, Barba R, et al. Venous Thrombosis within 30 Days after Vaccination against SARS-CoV-2 in a Multinational Venous Thromboembolism Registry. *Viruses*. 2022;14(2).
15. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(23).
16. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(2).
17. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(27).
18. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. 2021;397(10269).
19. Baden LR, el Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(5).
20. Pai M. Epidemiology of VITT. *Seminars in Hematology*. 2022 Apr 1;
21. European Medicines Agency. European database of suspected adverse drug reaction reports . [https://www.adrreports.eu/en/search\\_subst.html](https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html). 2022.
22. Edwin F, Alvarado P. FARMACOVIGILANCIA DE VACUNAS (Evento adverso posterior a la vacunación) Código: 298 Equipo de Inmunoprevenibles Grupo de enfermedades transmisibles. 2021.
23. Organización Panamericana de la Salud. CONSOLIDATED REGIONAL AND GLOBAL INFORMATION ON ADVERSE EVENTS FOLLOWING IMMUNIZATION (AEFI) AGAINST COVID-19 AND OTHER UPDATES. WASHINGTON, DC ; 2022 Apr.
24. Ministerio de Salud de Argentina. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 17° Informe de vigilancia de seguridad en vacunas. 2022 Mar.

25. Chen RT, Ma MD, Monash JB. Updated Brighton Collaboration Case Definition for Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS).
26. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 3;384(22):2124–30.
27. Schönborn L, Greinacher A. Longitudinal Aspects of VITT. *Seminars in Hematology*. 2022 Apr;
28. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 28;385(18):1680–9.
29. Gabarin N, Arnold DM, Nazy I, Warkentin TE. Treatment of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Seminars in Hematology*. 2022 Apr;
30. Instituto de Salud Pública. Vacunas COVID-19. ESAVI SARS-CoV-2 ISP. <https://vigilancia.ispch.gob.cl/app/esavi>. 2022.
31. Damon E. Houghton. Risk of venous thromboembolism after COVID-19 vaccination. *journal of thrombosis and haemostasis*. 2022 Mar 24;20:1638–44.
32. See, I., Su, J. R., Lale, A., Woo, E. J., Guh, A. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. 325(24). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2021.
33. Lale, A., Marquez, P., Streiff, M. B., Wheeler, A. P., Case Series of Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome After COVID-19 Vaccination—United States, December 2020 to August 2021, *Annals of Internal Medicine*. 2022.
34. Klok FA, Pai M, Huisman M v., Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Vol. 9, *The Lancet Haematology*. 2022.