



Original

Trombosis venosa profunda durante el periodo de vacunación frente al virus SARS-CoV-2

Deep vein thrombosis during vaccination against SARS-CoV-2 period

Laura Pastor Alconchel¹, Young Woon Ki Yoo², Laura Escolano González¹, Beatriz García Nieto¹, Noemí Hidalgo Irazzo¹, Ana Cristina Marzo Álvarez¹

¹Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ²Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular. Hospital Universitari Son Espases. Mallorca

Resumen

Objetivos: tras el inicio de la vacunación frente al SARS-CoV-2 una de las entidades de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) más frecuente, la trombosis venosa profunda (TVP), apenas ha sido documentada. Analizamos los episodios de TVP durante el periodo de vacunación frente al SARS-CoV-2.

Material y métodos: análisis unicéntrico retrospectivo que incluye pacientes diagnosticados de TVP (enero-septiembre de 2021). Se estratifican en dos grupos: vacunados y no vacunados frente al SARS-CoV-2 en los 28 días anteriores a iniciar la sintomatología de TVP. Variable principal: gravedad de TVP (tromboembolismo pulmonar [TEP] o necesidad de ingreso). Variables secundarias: factores de riesgo para TVP (idiopática, antecedente de ETE, encamamiento, traumatismo, cirugía, trombofilia, hormonoterapia y neoplasia).

Resultados: 192 pacientes diagnosticados de TVP, 42 (21,9 %) vacunados y 150 (78,1 %) no vacunados. Desarrollaron TEP el 52,4 % de los vacunados y el 62,7 % de los controles ($p = 0,228$). Necesidad de ingreso: 52,4 % de los vacunados frente al 62,4 % de los no vacunados ($p = 0,536$); TVP idiopática: 28,6 % de los vacunados frente al 48 % de los no vacunados ($p = 0,025$); antecedente de ETE: 21,4 % de los vacunados frente al 17,3 % de los controles ($p = 0,543$); encamamiento: 7,1 % de los vacunados frente al 12,7 % de los no vacunados ($p = 0,418$); traumatismo: 4,8 % de los vacunados frente al 6 % de los controles ($p = 1$); cirugía: 4,8 % de los vacunados frente al 1,3 % de los no vacunados ($p = 0,209$); trombofilia: 16,7 % de los vacunados frente al 4 % de los controles ($p = 0,009$); hormonoterapia: 9,5 % de los vacunados frente al 3,3 % de los no vacunados ($p = 0,107$); neoplasia: 28,6 % de los vacunados frente al 18,7 % de los no vacunados ($p = 0,162$). Se apreció un OR 6,10 (IC 95 %, 1,52-24,37) para TVP en pacientes vacunados con trombofilia en el análisis multivariante.

Conclusión: la vacunación frente SARS-CoV-2 no parece aumentar la gravedad de la TVP, aunque se aprecia un aumento de la incidencia de TVP en pacientes vacunados con trombofilia.

Palabras clave:

Trombosis venosa profunda. COVID-19. Vacuna. Hemodiálisis.

Recibido: 31/07/2022 • Aceptado: 01/09/2022

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Pastor Alconchel L, Ki Yoo YW, Escolano González L, García Nieto B, Hidalgo Irazzo N, Marzo Álvarez AC. Trombosis venosa profunda durante el periodo de vacunación frente al virus SARS-CoV-2. Angiología 2023;75(1):11-18

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00460>

Correspondencia:

Laura Pastor Alconchel. Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular. Hospital Universitario Miguel Servet. Hospital de Traumatología. Paseo Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza
e-mail: laurapalconchel@gmail.com

Abstract

Objectives: since the beginning of vaccination against SARS-CoV-2 virus one of the most frequent entities of venous thromboembolism (VTE), deep vein thrombosis (DVT), has been scarcely documented. We analyze DVT episodes during vaccination against SARS-CoV-2 period.

Material and methods: retrospective unicenter analysis including patients diagnosed with DVT (January -September 2021). Patients were divided into two groups, vaccinated and unvaccinated against SARS-CoV-2 28 days prior to DVT symptoms onset. Primary endpoint: DVT severity (pulmonary embolism (PE) and/or hospital admission). Secondary endpoints: DVT risk factors (unprovoked, VTE antecedent, immobilization, trauma, surgery, thrombophilia, hormone therapy and cancer).

Results: there were 192 DVT diagnoses, 42 (21,9 %) vaccinated and 150 (78,1 %) unvaccinated. DVT severity: PE: 52,4 % vaccinated vs. 62,7 % controls ($p = 0,228$); hospital admission: 52,4 % vaccinated vs. 62,4 % unvaccinated ($p = 0,536$); unprovoked DVT: 28,6 % vaccinated vs. 48 % unvaccinated ($p = 0,025$); VTE antecedent: 21,4 % vaccinated vs. 17,3 % unvaccinated ($p = 0,543$); immobilization: 7,1 % vaccinated vs. 12,7 % unvaccinated; trauma: 4,8 % vaccinated vs. 6 % unvaccinated ($p = 1$); surgery: 4,8 % vaccinated vs. 1,3 % unvaccinated ($p = 0,209$); thrombophilia: 16,7 % vaccinated vs. 4 % unvaccinated ($p = 0,009$); hormone therapy: 9,5 % vaccinated vs. 3,3 % unvaccinated ($p = 0,107$); cancer: 28,6 % vaccinated vs. 18,7 % unvaccinated ($p = 0,162$). Multivariate analysis showed a higher risk of DVT in vaccinated patients with thrombophilia, with an OR of 6,10 (95 % CI, 1,52-24,37).

Conclusion: vaccination against SARS-CoV-2 doesn't seem to increase DVT severity, although a higher incidence of DVT in vaccinated patients with thrombophilia was observed.

Keywords:

Deep vein thrombosis.
COVID-19. Vaccine.
Hemodialysis.

INTRODUCCIÓN

La pandemia representada por el síndrome respiratorio agudo severo del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha conllevado una emergencia sanitaria a nivel mundial desde su inicio en diciembre de 2019. Actualmente, la vacunación constituye la primera estrategia de salud pública para su erradicación.

Hasta marzo de 2021 se habían desarrollado cuatro vacunas frente al SARS-COV-2, que recibieron una autorización de emergencia por parte de la Agencia Europea del Medicamento y de la Administración Federal de Alimentos y Fármacos de las Naciones Unidas y que demostraron una alta eficacia en la reducción de la infección sintomática y en la hospitalización por coronavirus (1-4).

Dos de estas vacunas utilizan ARN mensajero que codifica la proteína de la espícula del virus (BNT162b2, de Pfizer/BioNTech®, y mRNA-1273, de Moderna®), mientras que otras dos derivan de un vector viral (AZD1222 [ChAdOx1], de Astrazeneca®, y JNJ-78436735 [Ad26.COV2.S], de Janssen®). Hasta el 30 de septiembre del año 2021 casi dos millones de dosis de estas cuatro vacunas se habían administrado en la comunidad de Aragón (5).

Tras iniciarse su comercialización, se han visto asociadas a una serie de eventos adversos que entran dentro de lo esperado, de leves a moderados y de corta

duración. Los más frecuentes son molestias en la zona de la punción y sintomatología similar al virus de la gripe (1-4). Cabe destacar que también se han reportado casos de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en localizaciones atípicas, como la trombosis de senos venosos cerebrales o de venas esplácnicas (6-8), entidades poco comunes y con elevada mortalidad, en el contexto de vacunas derivadas de vectores virales.

A pesar de estos reportes, los casos publicados de una de las entidades más frecuentes en la práctica clínica habitual de ETE, como es la trombosis venosa profunda (TVP), son anecdóticos. Estos han sido documentados en el primer mes tras la vacunación, algunos asociados a factores de riesgo para ETE y al desarrollo de tromboembolismo pulmonar (TEP) (9,10).

El objetivo de este estudio es analizar y comparar los episodios de TVP durante el periodo de vacunación frente al virus SARS-CoV-2 en pacientes vacunados y no vacunados.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realiza un estudio observacional analítico de carácter retrospectivo. El ámbito de aplicación fue la población diagnosticada de TVP en nuestro medio, obtenida de la base de datos prospectiva de nuestro

centro de alto volumen en Aragón, España (Hospital Universitario Miguel Servet), donde se recogen todos los pacientes valorados en el servicio de urgencias.

Criterios de inclusión: entre los pacientes con diagnóstico de ETEV en el servicio de urgencias de nuestro hospital se seleccionaron de forma consecutiva los pacientes diagnosticados de TVP de miembros inferiores por un cirujano vascular cualificado mediante prueba de imagen (ecografía Doppler de color o tomografía computarizada) desde el 1 de enero hasta el 30 de septiembre de 2021.

Criterios de exclusión: ETEV no diagnosticada mediante prueba de imagen, trombosis venosas superficiales y aquellos TEP en los que no se objetiva la presencia de trombo en el sistema venoso profundo de miembros inferiores. Se excluyeron también trombosis venosas de localización distinta a miembros inferiores, como territorio esplácnico o cerebral, así como las TVP secundarias a catéter.

Los datos demográficos y de comorbilidad se recogieron del historial médico físico o electrónico de los pacientes. Como variables demográficas y de comorbilidad, se seleccionaron el sexo, la fecha de nacimiento y la edad en el momento del inicio de la sintomatología, la vacuna, su fecha de administración y el número de dosis administradas, la presencia de factores de riesgo para TVP (idiopática, antecedente de enfermedad ETEV, inmovilización prolongada, traumatismo reciente, cirugía reciente, trombofilia, hormonoterapia o neoplasia), desarrollo de TEP concomitante y necesidad de ingreso hospitalario. Los datos respecto al episodio de TVP incluían la fecha de inicio de la sintomatología y, si fue necesario, las fechas de ingreso y de alta.

Estratificación por grupos

Se establecen dos grupos a estudio atendiendo al antecedente de vacunación frente al SARS-CoV-2 en los 28 días anteriores al inicio de la sintomatología de TVP, ya que los casos documentados de ETEV que se han asociado a estas vacunas se dan en el primer mes tras la vacunación frente al SARS-CoV-2 (9-11). Por un lado, los pacientes que fueron vacunados frente al SARS-CoV-2 en los 28 días anteriores a iniciar la sintomatología de TVP y, por otro, aquellos pacientes sin dicho antecedente.

Análisis estadístico

Para la realización de este estudio se usó como herramienta estadística el programa SPSS v25. Primero se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables cualitativas mediante n y porcentaje y de las variables cuantitativas mediante media y desviación estándar. Dentro de la fase analítica, se incluye un análisis bivariante mediante χ^2 en variables cualitativas y mediante t de Student en variables cuantitativas. Se consideró como nivel de significación una $p < 0,05$. Posteriormente, y según los resultados obtenidos en dicho análisis, se llevó a cabo un estudio multivariable mediante regresión lineal (variables dependientes cuantitativas) y regresión logística (variables dependientes categóricas), incluyendo aquellas variables que en el análisis univariante presentaban una $p < 0,2$.

Variables de estudio

La variable principal fue la gravedad de la TVP, entendida como una combinación de desarrollo de TEP o necesidad de hospitalización. Como objetivos secundarios se establecieron la prevalencia de factores de riesgo de TVP (idiopática, antecedente de ETEV, inmovilización prolongada, traumatismo reciente, cirugía reciente, trombofilia, hormonoterapia y neoplasia).

RESULTADOS

Entre enero y septiembre de 2021, 376 pacientes fueron diagnosticados de ETEV en nuestro servicio de urgencias. 10 pacientes con trombosis en localización distinta a miembros inferiores fueron excluidos, así como 4 pacientes con trombosis venosa asociada a catéter. 170 pacientes fueron diagnosticados de TEP sin que se hallara TVP en miembros inferiores.

Un total de 192 pacientes cumplieron los criterios de inclusión mencionados anteriormente. Hubo 42 (21,9 %) pacientes diagnosticados de TVP que habían sido vacunados en los 28 días previos a presentar sintomatología y un total de 150 (78,1 %) pacientes que no presentaron el antecedente de vacunación.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto a sexo y a edad (Tabla I).

Variable principal

En cuanto a la severidad de la TVP, hubo un 52,4 % de TEP en el grupo de vacunados y un 62,7 % en el de no vacunados ($p = 0,228$). La necesidad de hospitalización se documentó en el 52,4 % de pacientes en el grupo a estudio y en el 62,4 % del grupo control ($p = 0,536$). Los resultados se muestran en la tabla II.

Variables secundarias

Se observó un mayor porcentaje de TVP idiopática en pacientes no vacunados (48 % frente a 28,6 %) ($p = 0,025$). Cuando los factores de riesgo para TVP se analizaron de forma independiente se encontraron

diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la presencia de antecedente de trombofilia (16,7 % en el grupo estudio frente al 4 % en el de controles) ($p = 0,009$). El resto de factores de riesgo no revelaron diferencias entre grupos. Los resultados se muestran en la tabla III.

Se realiza el estudio univariante en el que se aprecia un OR de 0,433 (IC 95 %, 0,206-0,910; $p = 0,027$) para TVP idiopática y un OR de 4,767 (IC 95 %, 1,507-15,07; $p = 0,008$) para trombofilia. Tras analizar las variables de forma conjunta mediante el uso de técnicas de análisis multivariable, solo se mantiene la significación estadística para el factor de riesgo *trombofilia* con un OR de 6,10 (IC 95 %, 1,52-24,37; $p = 0,01$) para TVP en pacientes vacunados. No se apreciaba aumento del riesgo de TVP atendiendo al mecanismo de la vacuna o de su marca comercial.

Las vacunas administradas a nuestros pacientes fueron: un 70,7 % de Pfizer®, un 12,2 % de Moderna® y un 17,1 % de Astrazeneca® (83 % derivados de ARN mensajero y 17 % derivados de vectores virales).

Tabla I. Características de base

	Total de pacientes (n = 192)	Vacunados (n = 42)	No vacunados (n = 150)	p^*
Edad, mediana en años (DE)	71,5 (17)	64,5 (18,1)	72,6 (16,6)	0,154
Género (masculino)	97 (50,05 %)	25 (59,5 %)	72 (48 %)	0,187

DE: desviación estándar. Las variables continuas se presentan como media o mediana (desviación estándar) y las categóricas, como número (porcentaje). *Comparación entre vacunados y no vacunados.

Tabla II. Variable principal

	Total de pacientes (n = 192)	Vacunados (n = 42)	No vacunados (n = 150)	p^*
TEP	116 (60,4 %)	22 (52,4 %)	94 (62,7 %)	0,228
Ingreso hospitalario	117 (61,3 %)	24 (57,1 %)	93 (62,4 %)	0,536
Estancia hospitalaria, mediana en días (DE)	5 (4,50)	5 (4,60)	5 (4,50)	0,873 [†]

DE: desviación estándar. Las variables continuas se presentan como media (desviación estándar) y las categóricas, como número (porcentaje). *Comparación entre vacunados y no vacunados. [†]Mann-Whitney U Test.

Tabla III. Variables secundarias

	Total de pacientes (n = 192)	Vacunados (n = 42)	No vacunados (n = 150)	p*
Idiopática	84 (43,8 %)	12 (28,6 %)	72 (48 %)	0,025
ETEV previa	35 (18,2 %)	9 (21,4 %)	26 (17,3 %)	0,543
Encamamiento	22 (11,5 %)	3 (7,1 %)	19 (12,7 %)	0,418 [†]
Traumatismo previo	11 (5,7 %)	2 (4,8 %)	9 (6 %)	1 [†]
Cirugía previa	4 (2,1 %)	2 (4,8 %)	2 (1,3 %)	0,209 [†]
Trombofilia	13 (6,8 %)	7 (16,7 %)	6 (4,0 %)	0,009 [†]
Hormonoterapia	9 (4,7 %)	4 (9,5 %)	5 (3,3 %)	0,107 [†]
Neoplasia	40 (20,8 %)	12 (28,6 %)	28 (18,7 %)	0,162

DE: desviación estándar. Las variables continuas se presentan como media (desviación estándar) y las categóricas, como número (porcentaje).
*Comparación entre vacunados y no vacunados. [†]Test exacto de Fisher.

El 61,5 % de los pacientes presentaron la clínica tras la primera dosis; el 35,9 %, tras la segunda dosis y el 2,6 %, tras la tercera. La mediana de tiempo de instauración de la clínica fue de 10 días desde la inoculación (0-28 días).

De los 42 pacientes que presentaban TVP tras haber sido vacunados, el 60 % completaron la pauta de vacunación sin presentar nuevos eventos tromboembólicos, mientras que el 40 % restante no completó la vacunación. De estos, 7 fallecieron por causas ajenas a la enfermedad, 6 presentaron infección por SARS-CoV-2 anterior a la última dosis y 4 pacientes jóvenes con TEP decidieron no continuar con la pauta de vacunación.

DISCUSIÓN

El riesgo incrementado de ETEV en relación con la infección por el virus SARS-CoV-2 se ha documentado consistentemente en la literatura (12,13), debido probablemente a un estado de trombofilia secundario a la inflamación sistémica mantenida e inmunotrombosis (14), mientras que se desconoce el riesgo trombótico asociado a las vacunas frente a este coronavirus.

Tras el inicio de la vacunación, las vacunas derivadas de vectores virales estuvieron en el punto de mira

debido a múltiples casos de trombocitopenia trombótica inmune (similar a la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina) asociados a entidades de ETEV atípicas y severas, como trombosis de senos venosos cerebrales y venas espláncicas (6-8). También se ha sugerido que las vacunas de ARN mensajero pueden unirse a los receptores de reconocimiento de patrones en los endosomas y el citosol, lo que conlleva la activación de cascadas proinflamatorias que favorecen la coagulopatía (15).

Al revisar la literatura encontramos dos artículos que sugieren una posible asociación entre ETEV y la vacunación frente al SARS-CoV-2.

Pottegård y cols. (11) realizaron un estudio de cohortes con base poblacional siguiendo a pacientes 28 días tras la vacunación con la vacuna de Astrazeneca® en Dinamarca y Noruega. Apreciaron un incremento en los eventos de ETEV observados respecto a los esperados, aunque con un riesgo absoluto de eventos tromboembólicos pequeño.

Por otro lado, Smajda y cols. (16) llevaron a cabo un análisis descriptivo basado en la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (Vigibase). Evaluaron los ratios de eventos tromboembólicos reportados y hallaron un ratio de 0,075 casos por millón de personas vacunadas-día (IC 95 %, 0,07-0,08).

En estos artículos abogan por sugerir una posible relación entre vacunación y ETEV, aunque resaltan, en todo caso, una incidencia de estos eventos muy discreta y la necesidad de un mayor número de investigaciones atendiendo al carácter observacional de estos estudios, aunque otros estudios han sugerido que estos fenómenos de ETEV no son una consecuencia de la vacunación, sino una coincidencia (17).

Partiendo de esta posible relación entre vacunación y ETEV, no hemos encontrado estudios similares al nuestro. Respecto a nuestros resultados, no apreciamos un aumento de la severidad de la TVP entendida como desarrollo de TEP o necesidad de hospitalización entre ambos grupos; de hecho, porcentualmente hablando, el número de pacientes no vacunados que desarrollaba TEP como complicación de la TVP era mayor (62,7 % frente al 52,4 %; $p = 0,228$).

Lo que llama la atención es que se aprecia una mayor proporción de TVP idiopática en pacientes no vacunados y, por ende, una mayor presencia de factores de riesgo para ETEV en el grupo de pacientes vacunados frente al SARS-CoV-2.

Dentro de estos factores de riesgo, incluso destacando que encontrábamos tres veces más de pacientes con hormonoterapia y un 10 % más de pacientes con antecedente de neoplasia en el grupo a estudio, el único factor que mostraba diferencias estadísticamente significativas entre los grupos era la trombofilia, que llegaba a alcanzar un OR de incidencia para TVP en vacunados de 6,10 en el análisis multivariante (IC 95 %, 1,52-24,37).

En el grupo de vacunados, 5 pacientes presentaron estados trombofílicos de alto riesgo, como déficit de proteína C o síndrome antifosfolípido, y 2 eran portadores de mutaciones de bajo riesgo relacionadas con la hiperhomocisteinemia. En el caso de los pacientes no vacunados fue al contrario: 2 pacientes presentaron estas mutaciones de bajo riesgo y 1 de ellos un estado trombofílico de alto riesgo.

Por último, si bien es verdad que en el análisis univariante se aprecia una mayor incidencia de TVP idiopática en pacientes vacunados, esta significación se pierde cuando se realiza el ajuste por edad. La explicación puede residir en su incidencia habitual, ya que se aprecia un aumento de esta con el incremento

de la edad, que pasa de una incidencia de 2-3 casos cada 100 000 habitantes de 30-49 años hasta los 20 casos entre los 70 y los 79 años (18).

Al revisar la literatura encontramos 8 casos publicados de TVP tras la vacunación: 3 después de ser vacunados con Moderna® (9,18), 2 tras Pfizer® (10,19), 2 tras Astrazanecca® (20) y un caso tras recibir la única dosis de Janssen® (21). La mayoría de casos ocurría en mujeres y en los 15 primeros días tras la vacunación. El 60 % desarrollan la clínica tras la primera dosis y otro 60 % de los pacientes presentaba al menos un factor de riesgo para TVP, similar a nuestros resultados (más de un 70 % de nuestros pacientes presentaba al menos un factor de riesgo de ETEV).

Cabe la posibilidad de que esta serie de casos represente una prevalencia normal de TVP dentro de una población que ha experimentado una campaña de vacunación masiva. La vacunación en sí misma constituye un factor de confusión. Mientras que es imposible determinar el mecanismo exacto de las TVP aquí mencionadas, no puede negarse que el tiempo transcurrido entre la vacunación y el desarrollo del evento sugiere una posible conexión entre ambas que es conveniente documentar y estudiar. La intensa respuesta inmunológica provocada por las vacunas podría conllevar la activación de una cascada proinflamatoria que actuase de desencadenante para eventos tromboticos en aquellos pacientes predispuestos. La trombosis secundaria a la inflamación es un mecanismo ya reconocido (22).

A pesar de que exista la posibilidad de que eventos tromboticos constituyan un efecto adverso poco frecuente asociado a estas vacunas, la vacunación ha probado que es segura, efectiva y necesaria para la erradicación de esta pandemia (1-4). Sin embargo, la necesidad de dosis de refuerzo nos lleva a recomendar el estudio de la posibilidad de este aumento de incidencia de TVP en pacientes de riesgo de cara a poder prevenir estos episodios o a establecer una vigilancia más estrecha de estos pacientes, en especial en aquellos con trombofilia de base, que podrían llegar a beneficiarse de una profilaxis anticoagulante previa a la inoculación de la vacuna. Aunque los datos aquí expuestos deberían ser corroborados con estudios prospectivos que incluyan una mayor muestra poblacional.

CONCLUSIONES

La vacunación frente al SARS-CoV-2 no parece incrementar la severidad de la TVP, aunque una mayor prevalencia de TVP asociada a factores de riesgo se ha observado en pacientes vacunados, entre los que destacan aquellos con trombofilia de base.

Mientras que la vacunación frente al SARS-CoV-2 es esencial para frenar esta pandemia, debe mantenerse una vigilancia activa para detectar posibles efectos adversos. Un mayor seguimiento y una mayor difusión de las vacunas en la población son necesarios para clarificar la magnitud de estos potenciales efectos adversos que, aunque presentan una prevalencia muy baja, puede que no sean insignificantes a nivel de la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *N Engl J Med* 2021;384(5):403-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(27):2603-15. DOI: 10.1056/nejmoa2034577
3. 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. *Lancet* 2021;397(10269):99-111. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1
4. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26. COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384(19):1824-35.
5. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. GIV COVIE-19. Gestión integral de la vacunación COVID-19. Informe de actividad (27/12/2020-30/09/2021). Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20211001.pdf
6. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384(23):2202-11. DOI: 10.1056/NEJMoa2105385
7. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384(22):2092-101. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840
8. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COVS2.S Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384(20):1964-5. DOI: 10.1056/NEJMoa2105869
9. Andraska E, Kulkarni R, Chaudhary M, Sachdev U. Three cases of acute venous thromboembolism in females after vaccination for coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphatic Disord* 2022;10(1):14-7. DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.07.009
10. Al-Maqbali 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;22:e932946. DOI: 10.12659/AJCR.932946
11. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population-based cohort study. *BMJ* 2021;373:n1114. DOI: 10.1136/bmj.n1114
12. Sjöström A, Wersäll J, Warnqvist A, Farm M, Magnusson M, Oldner A, et al. Platelet count rose while D-dimer levels dropped as deaths and thrombosis declined, an observational study on anticoagulation shift in COVID-19. *Thromb Haemost* 2021;121(12):1610-21.
13. Erben Y, Franco-Mesa C, Gloviczki P, Stone W, Quiñones-Hinojosa A, Meltzer AJ, et al. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism Among Hospitalized Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Positive Patients Predict Higher Mortality, Prolonged Intensive Care Unit and Hospital Stays in A Multi-Site Healthcare System. *J Vasc surgery Venous Lymphat Disord* 2021;9(6):1361-70. DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.03.009
14. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(9):2103-9. DOI: 10.1111/jth.14975
15. Talotta R. Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to "potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases". *Clin Immunol* 2021;224:108665.
16. Smadja DM, Yue QY, Chocron R, Sánchez O, Lillo-Le Louet A. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. *Eur Respir J* 2021;58(1):2100956. DOI: 10.1183/13993003.00956-2021
17. Tanislav C, Rosenbauer J, Zingel R, Kostev K. No increased incidence of venous thrombosis or pulmonary embolism after SARS-CoV-2 vaccination in Germany. *Public Health* 2022;207:14-8. DOI: 10.1016/j.puhe.2022.03.004
18. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population; systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:1-5. DOI: 10.1053/ejvs.2002.1778

19. Bhan C, Bheesham N, Shakuntulla F, Sharma M, Sun C, Weinstein M. An unusual presentation of acute deep vein thrombosis after the Moderna COVID-19 vaccine-a case report. *Ann Transl Med* 2021;9(20):1605. DOI: 10.21037/atm-21-2772
20. Carli G, Nichele I, Ruggeri M, Barra S, Tosetto A. Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Intern Emerg Med* 2021;16(3):803-4. DOI: 10.1007/s11739-021-02685-0
21. Haakonsen HB, Nystedt A. Deep vein thrombosis more than two weeks after vaccination against COVID-19. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2021;141. English, Norwegian. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0274
22. Abou-Ismaïl MY, Moser KA, Smock KJ, Lim MY. Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia following Ad26. COV2.S vaccine in a man presenting as acute venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2021;96(9):E346-9. DOI: 10.1002/ajh.26265
23. Martín AP, Gómez AP, Gómez Lahoz AM, Escudero JB. Inflamación, activación del endotelio vascular y trombosis. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2021;13(33),1906-16. DOI: 10.1016/j.med.2021.05.004