

Evaluación del riesgo de oclusión vascular retiniana después de la vacunación contra la COVID-19

- [Jing-Xing Li](#) ,
- [Yu-Hsun Wang](#) ,
- [Henry Bair](#) ,
- [Shu Bai Hsu](#) ,
- [Connie Chen](#) ,
- [James Cheng-Chung Wei](#) y
- [Chun Ju Lin](#)

[vacunas npj](#) volumen 8 , Número de artículo: 64 (2023) [Citar este artículo](#)

- **108k** Accesos
- **5183** Altmetric
- [Métricadetalles](#)

Abstracto

Las vacunas contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) están asociadas con varias manifestaciones oculares. Se ha informado evidencia emergente; sin embargo, la causalidad entre los dos es discutible. Nuestro objetivo fue investigar el riesgo de oclusión vascular retiniana después de la vacunación con COVID-19. Este estudio de cohorte retrospectivo usó la red global TriNetX e incluyó personas vacunadas con vacunas COVID-19 entre enero de 2020 y diciembre de 2022. Excluimos a las personas con antecedentes de oclusión vascular retiniana o aquellas que usaron cualquier medicamento sistémico que podría afectar la coagulación sanguínea antes de vacunación. Para comparar el riesgo de oclusión vascular retiniana, empleamos modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados multivariados después de realizar una puntuación de propensión 1:1 coincidente entre las cohortes vacunadas y no vacunadas. Las personas vacunadas contra la COVID-19 tenían un mayor riesgo de todas las formas de oclusión vascular retiniana en los 2 años posteriores a la vacunación, con un cociente de riesgos instantáneos general de 2,19 (intervalo de

confianza del 95 %: 2,00–2,39). La incidencia acumulada de oclusión vascular retiniana fue significativamente mayor en la cohorte vacunada en comparación con la cohorte no vacunada, 2 años y 12 semanas después de la vacunación. El riesgo de oclusión vascular retiniana aumentó significativamente durante las primeras 2 semanas después de la vacunación y persistió durante 12 semanas. Además, las personas que recibieron la primera y la segunda dosis de BNT162b2 y mRNA-1273 tuvieron un riesgo significativamente mayor de oclusión vascular retiniana 2 años después de la vacunación, mientras que no se detectó disparidad entre la marca y la dosis de las vacunas. Este gran estudio multicéntrico refuerza los hallazgos de casos anteriores.

Introducción

El coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo extremadamente contagioso es responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Desde finales de 2020, se han desarrollado muchas vacunas, incluidas las vacunas de ARN mensajero (ARNm) (BNT162b2 [Pfizer-BioNTech] y ARNm-1273 [Moderna]), vacunas de proteínas recombinantes con adyuvante (Novavax) y vacunas de vectores adenovirales (ChAdOx1- vacuna S [Oxford/AstraZeneca] y Ad26.COV2.S [Janssen-Johnson&Johnson]). En consecuencia, se han documentado varias posibles complicaciones debido al aumento de las tasas de vacunación.

La oclusión de la vena retiniana (OVR) es la segunda causa más frecuente de pérdida visual relacionada con las enfermedades vasculares de la retina, después de la retinopatía diabética. La OVR está relacionada con el tromboembolismo causado por compresión de vasos, vasoespasmo o degeneración de las paredes vasculares [1](#). La oclusión de la arteria retiniana (RAO) es causada por vasoespasmo, vasculitis, perfusión arterial reducida y tromboembolismo de las arterias retinianas que se originan en la arteria carótida ipsilateral, el arco aórtico o las cavidades cardíacas. Según la ubicación de la oclusión, la RAO y la RVO se pueden clasificar en formas centrales y ramificadas. La infección por SARS-CoV-2 puede precipitar eventos vasculares en la retina [2](#)·[3](#). La RVO después de la vacunación contra el COVID-19 es poco común. Sin embargo, cada vez hay más literatura que incluye informes de casos sobre oclusión vascular retiniana después de la vacunación [4](#)·[5](#)·[6](#)·[7](#)·[8](#)·[9](#)·[10](#)·[11](#)·[12](#)·[13](#). Curiosamente, algunos

estudios sobre la oclusión vascular retiniana se han relacionado con la vacunación de ARNm COVID-19 [14](#)·[15](#) ; las vacunas implicadas incluyen vacunas de ARNm, ARNm-1273 [10](#) y BNT162b2 [7](#)·[11](#)·[16](#) , así como la vacuna basada en vectores virales ChAdOx1 [6](#)·[12](#)·[17](#) . Sin embargo, la calidad de estos datos fue insuficiente para establecer una relación causal entre la oclusión vascular retiniana y la vacunación contra la COVID-19.

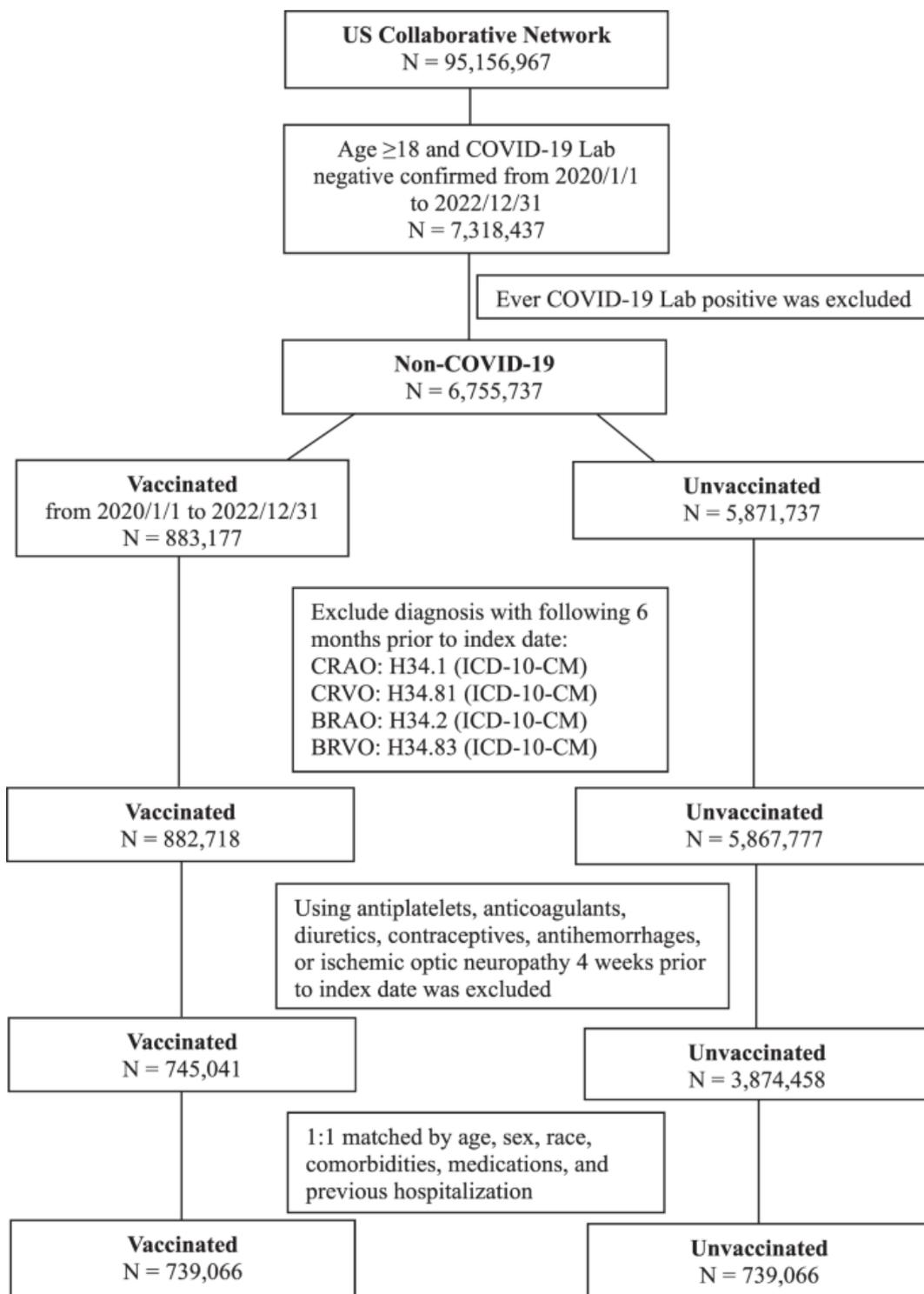
Este estudio tuvo como objetivo determinar si las vacunas COVID-19 están relacionadas con un mayor riesgo de oclusión vascular retiniana y crear conciencia sobre la probabilidad de eventos vasculares retinianos debido a un mayor estado inflamatorio trombótico asociado con las vacunas COVID-19.

Resultados

Características de los pacientes y análisis estratificado

La red TriNetX recopiló información sobre un total de 95.156.967 personas, de las cuales 7.318.437 cumplieron con los criterios de inclusión. Figura [1](#) presenta el diagrama de flujo de selección de pacientes. Después de excluir los casos con confirmación de diagnóstico de COVID-19, 6.755.737 personas se separaron en dos cohortes: 883.177 personas vacunadas y 5.871.737 personas no vacunadas. En ambas cohortes, se excluyó cualquier diagnóstico de oclusión vascular retiniana seis meses antes de la fecha índice. También se consideró el efecto de los medicamentos sistémicos y se excluyeron los casos con el uso de cualquier antiplaquetario, anticoagulante, diurético, anticonceptivo o antihemorrágico 4 semanas antes de la fecha índice. Finalmente, quedaron 745.041 personas vacunadas y 3.874.458 sin vacunar. Emparejamos 739 066 cohortes vacunadas con la cohorte no vacunada en una proporción de 1:1. Tabla [1](#) presenta las características basales de la población de estudio. Después del emparejamiento, la edad promedio del grupo vacunado fue de $52,5 \pm 18,5$ años, mientras que el grupo no vacunado fue de $52,2 \pm 18,2$ años. No hubo diferencias en ninguna de las variables entre las dos cohortes. La tabla [2](#) revela el análisis estratificado en función de la edad, el sexo y la raza. Las personas de 18 a 64 años tienen un mayor riesgo de oclusión vascular retiniana, excepto para CRAO.

Fig. 1: El diagrama de flujo del diseño del estudio para identificar cohortes vacunadas y no vacunadas.



La fecha de acceso a la base de datos TriNetX fue el 15 de febrero de 2023.

[imagen a tamaño completo](#)

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes con y sin vacunación contra la COVID-19.

[mesa de tamaño completo](#)

Tabla 2 Análisis estratificado de riesgo de oclusión vascular retiniana expuesto a vacunas COVID-19 en comparación con individuos no vacunados en 2 años.

[mesa de tamaño completo](#)

marca de vacunas

En el análisis de subgrupos, la primera dosis se definió como individuos que recibieron una dosis única de la vacuna contra el COVID-19, y la segunda dosis se definió como individuos que recibieron una segunda dosis que era idéntica a la primera dosis. La Tabla 3 presenta los resultados de la vacunación con varias marcas de vacunas COVID-19. El riesgo de oclusión vascular retiniana aumentó significativamente después de la primera y segunda dosis de BNT162b2 o mRNA-1273 en un período de 2 años. Los riesgos no fueron diferentes entre los receptores de BNT162b2 y mRNA-1273. Aunque el riesgo de oclusión vascular retiniana aumentó después de la primera dosis de Ad26.COV2.S, el riesgo no fue significativo. Doce semanas después de la vacunación de todas las marcas de vacunas, el riesgo de oclusión vascular retiniana aumentó de manera no significativa.

Tabla 3 El riesgo de oclusión vascular reinal aumentó significativamente en individuos que recibieron la primera y segunda dosis de BNT162b2 y mRNA-1273 dentro de los 2 años.

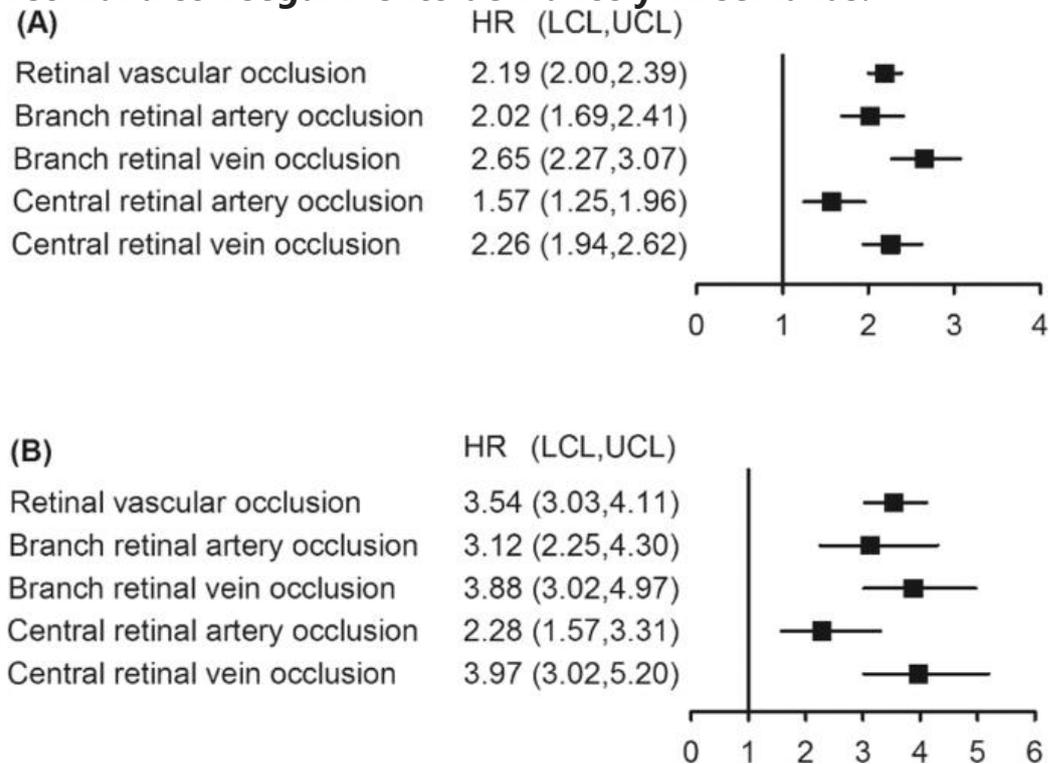
[mesa de tamaño completo](#)

Riesgo de oclusión vascular retiniana a los 2 años y 12 semanas

La Figura 2 presenta el riesgo de oclusión vascular retiniana a los 2 años y 12 semanas después de la aceptación de las vacunas contra la COVID-19. Tabla Suplementaria 1 muestra los datos originales con número de eventos y tasa de incidencia. El riesgo general de oclusión vascular retiniana en la cohorte vacunada fue 2,19 veces mayor que en la cohorte no vacunada a los 2 años (95 % IC 2,00–2,39). Dos años después de la vacunación, las posibilidades de todos los subtipos (BRAO, BRVO, CRAO y BRVO) de oclusión vascular retiniana aumentaron significativamente en la cohorte vacunada. Los riesgos de la oclusión vascular retiniana y sus subtipos fueron mayores dentro de las 12 semanas que a los 2 años. Teniendo en cuenta las posibles

consecuencias agudas de las vacunas contra la COVID-19 y su efecto temporal, investigamos la incidencia quincenal de las cuatro formas de oclusión vascular retiniana dentro de las 12 semanas posteriores a la vacunación contra la COVID-19.

Fig. 2: Diagrama de bosque de riesgo de oclusión vascular retiniana con seguimiento de 2 años y 12 semanas.



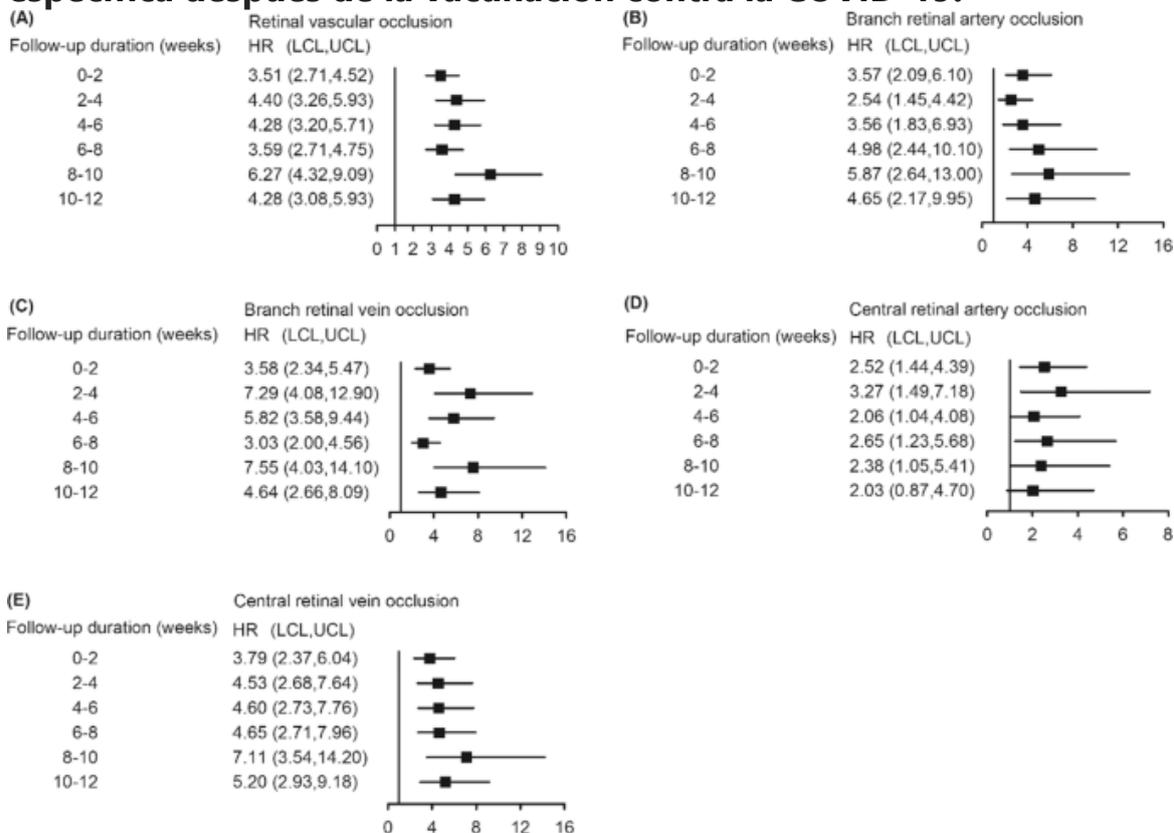
A de 2 años y **(B)** de 12 semanas. Razón de riesgo HR , límite de confianza inferior LCL , límite de confianza superior UCL , EE . UU . Estados Unidos.

[imagen a tamaño completo](#)

Riesgo quincenal de oclusión vascular retiniana en 12 semanas

La Figura 3 presenta los resultados del análisis de subgrupos de riesgos quincenales de oclusión vascular retiniana. La Tabla complementaria 2 proporciona los datos originales con el número de eventos y la tasa de incidencia. El análisis multivariado de Cox mostró que el riesgo de oclusión vascular retiniana en el grupo vacunado fue mayor que en el grupo no vacunado dentro de las 2 semanas posteriores a la vacunación, que persistió durante 12 semanas. Este efecto afectó a todos los subtipos excepto CRAO a las 10-12 semanas después de la vacunación.

Fig. 3: Cociente de riesgos instantáneos promedio quincenal de la oclusión vascular retiniana y sus subtipos estimados mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox de causa específica después de la vacunación contra la COVID-19.

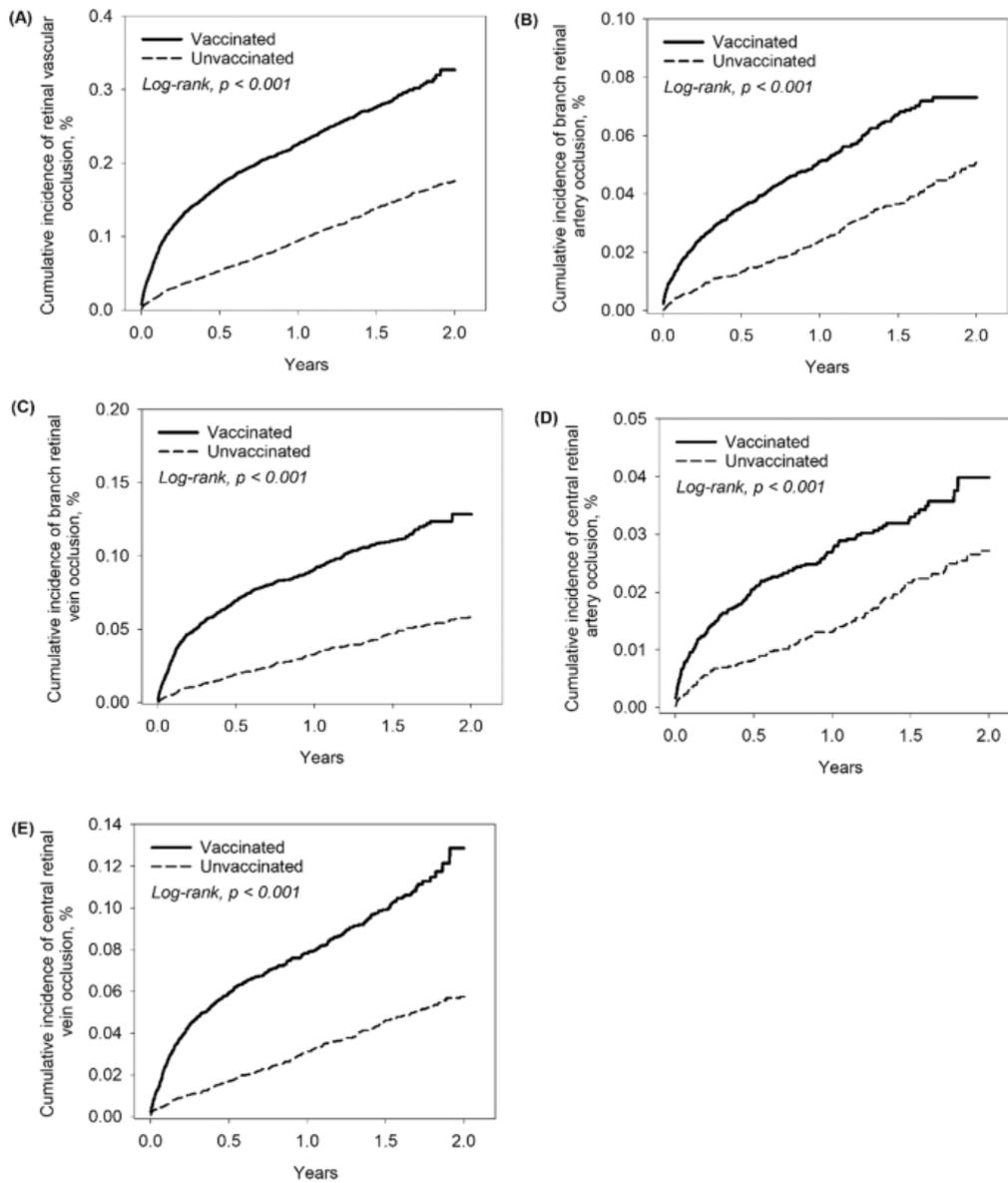


Una oclusión vascular retiniana, (**B**) oclusión de la rama de la arteria retiniana, (**C**) oclusión de la rama de la vena retiniana, (**D**) oclusión de la arteria central de la retina y (**E**) oclusión de la vena central de la retina. Razón de riesgo *HR* , límite de confianza inferior *LCL* , límite de confianza superior *UCL* .

[imagen a tamaño completo](#)

La figura 4 demostró los resultados del análisis de Kaplan-Meier, que reveló que la incidencia acumulada de oclusión vascular retiniana y sus subtipos aumentaron significativamente en las cohortes vacunadas que en las no vacunadas dos años después de la vacunación (log-rank $p < 0,001$) . Esta tendencia también se observó dentro de las 12 semanas posteriores a la vacunación con COVID-19 (rango logarítmico $p < 0,001$) (Fig. 1 complementaria).

Fig. 4: Curvas de Kaplan-Meier que muestran la incidencia acumulada de oclusión vascular retiniana y sus subtipos en 2 años.



Una oclusión vascular retiniana, (**B**) oclusión de la rama de la arteria retiniana, (**C**) oclusión de la rama de la vena retiniana, (**D**) oclusión de la arteria central de la retina y (**E**) oclusión de la vena central de la retina.

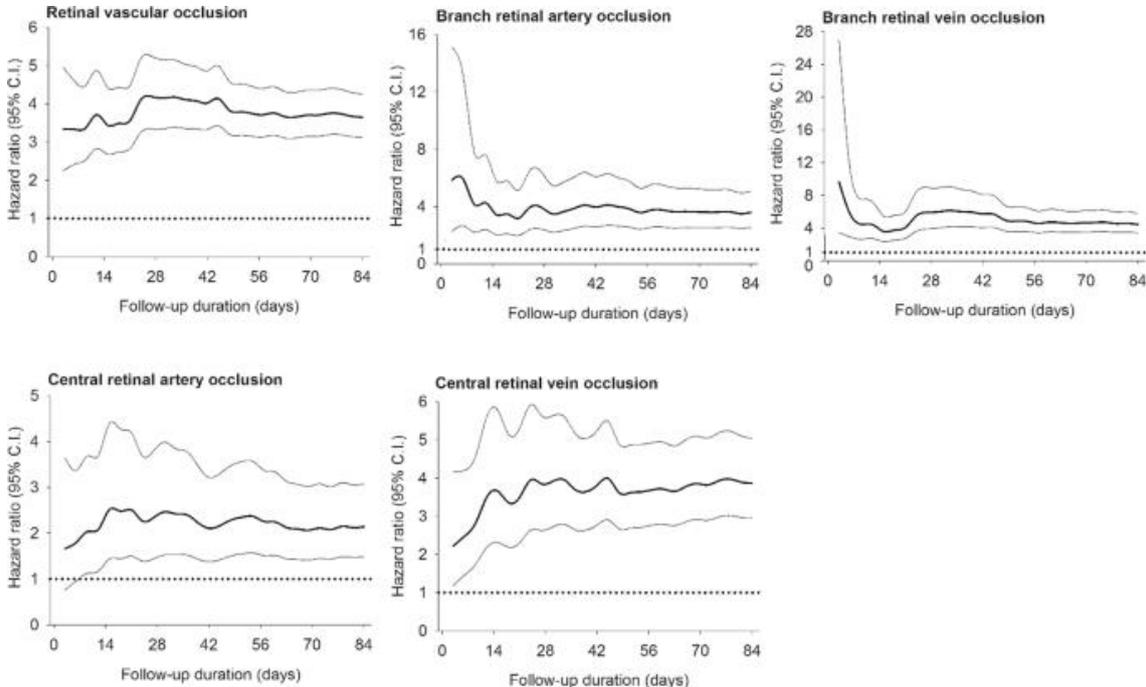
[imagen a tamaño completo](#)

Evolución temporal del riesgo de oclusión vascular retiniana

La Figura 5 muestra la evolución temporal de los riesgos asociados con la oclusión vascular retiniana y sus subtipos. El riesgo de oclusión vascular retiniana aumentó 27 días después de la vacunación contra COVID-19. El riesgo de oclusión vascular retiniana de rama fue mayor a los 6 y 3 días para BRAO y BRVO, respectivamente. Por el contrario, la probabilidad de oclusión vascular central de la retina fue mayor a los

15 y 45 días para CRAO y CRVO. La Tabla complementaria [3](#) enumera los peligros de la oclusión vascular retiniana y sus subtipos en un intervalo de 3 días después de la vacunación.

Fig. 5: Los riesgos de oclusión vascular retiniana y sus subtipos aumentaron significativamente después de la vacunación con COVID-19.



Se demostró el curso temporal de los cocientes de riesgos instantáneos de la oclusión vascular retiniana y sus subtipos después de la vacunación con COVID-19. Es de destacar que el riesgo de oclusión vascular retiniana de la rama fue extremadamente alto después de la vacunación.

[imagen a tamaño completo](#)

Discusión

Demostramos una mayor tasa de riesgo e incidencia de oclusión vascular retiniana después de la vacunación con COVID-19, después de ajustar los posibles factores de confusión [18](#). El riesgo de oclusión vascular retiniana, excepto CRAO, se ha observado rápidamente en personas que reciben vacunas contra el SARS-CoV-2. Los factores de riesgo para la oclusión vascular retiniana incluyen diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedad arterial coronaria y accidente cerebrovascular [19](#), [20](#), [21](#). Para garantizar la confiabilidad de los

resultados, equilibramos adecuadamente las características de referencia en ambas cohortes antes del análisis.

Se ha demostrado la aparición generalizada de trombosis microvascular en pacientes con COVID-19 [22](#) . La vacunación con ChAdOx1 nCoV-19 puede resultar en el raro desarrollo de trombocitopenia trombótica inmune mediada por anticuerpos activadores de plaquetas contra el factor plaquetario 4 (PF4), que clínicamente imita la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina [23](#) . Un gran estudio de cohortes [24](#) mostró que el riesgo de TEV aumentó ligeramente 1,10 veces entre 8 y 14 días después de la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19, pero no encontró diferencias en las personas a las que se administró la vacuna BNT162b2; el riesgo de ETA después de la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19 y BNT162b2 aumentó 1,21 veces y 1,06 veces, respectivamente.

La trombosis que se manifiesta antes de la trombocitopenia se denomina trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna (VITT). Dos inmunizaciones basadas en vectores adenovirales, ChAdOx1 nCoV-19 y Ad26.COV2.S, se han asociado con el desarrollo de VITT. La trombosis del seno venoso cerebral VITT se debe predominantemente a las vacunas con vectores virales de adenovirus. Se ha planteado la hipótesis de que el mecanismo patológico de la trombosis implica una respuesta innata o adaptativa, que involucra la activación de las células B y T, y las células T CD4 son esenciales para regular la producción de anticuerpos específicos contra PF4/heparina [25](#) .

La VITT es una complicación adversa muy rara y potencialmente mortal con una tasa de mortalidad general del 23 % [26](#) . Ciertos adyuvantes de vacunas antiinflamatorias y técnicas de administración pueden inducir el reclutamiento de células inmunitarias durante el VITT. Los anticuerpos que detectan el PF4 unido a plaquetas son la causa de VITT. Estos anticuerpos son moléculas de inmunoglobulina G (IgG) que activan las plaquetas uniéndose al FcγIIa plaquetario con una afinidad modesta [27](#) . La VITT típicamente aparece como trombosis poco comunes (trombosis del seno venoso cerebral y trombosis de la vena esplácnica), aunque también puede manifestarse como trombosis típicas (ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda) con trombocitopenia severa.

El síndrome de trombosis con trombocitopenia (TTS, por sus siglas en inglés) es un nombre descriptivo más general para el síndrome de trombosis y trombocitopenia de cualquier causa después de la vacunación contra el COVID-19. Algunas personas con TTS pueden no haber sido evaluadas para anticuerpos anti-PF4; o tienen causas de trombosis y trombocitopenia distintas de VITT, como síndrome antifosfolípido, trombosis y trombocitopenia asociadas al cáncer, púrpura trombocitopénica trombótica o coagulación intravascular diseminada.

Una serie de 65 personas con VITT confirmado serológicamente que repitieron los ensayos funcionales a lo largo del tiempo encontró que los ensayos funcionales se volvieron negativos en el 74 % de los individuos, en una mediana de 15,5 semanas (IC 95 %, 5–28 semanas) [28](#). VITT juega un papel fundamental en la enfermedad vascular de la retina y bien puede explicar el riesgo significativamente mayor de todas las formas de oclusión vascular de la retina en 12 semanas observado en el análisis de subgrupos. En un examen del cambio temporal del riesgo de oclusión vascular retiniana, que aumentó significativamente poco después de la vacunación, especialmente BRAO y BRVO. Los riesgos más altos de los subtipos de oclusión vascular retiniana variaron. El período de mayor riesgo después de la vacunación contra COVID para BRAO, BRVO, CRAO y CRVO fue de 6, 3, 15 y 45 días, respectivamente. Para BRAO y BRVO, la embolia directa puede ser el mecanismo preferido, mientras que para CRAO y CRVO, la VITT secundaria a la inmunización puede ser la causa. VITT tiene predilección por la trombosis venosa en el SNC, las venas esplácnicas o suprarrenales, con pacientes que presentan signos neurológicos además de fiebre y hematomas leves tan pronto como 4–28 y hasta 30 días después de la vacunación contra COVID-19. La literatura relevante al respecto es extremadamente limitada.[29](#) .

[El Lareb 30](#) de los Países Bajos mostró que la tasa de incidencia de VITT y TTS en personas que recibieron la vacuna ChAdOx1-S fue de 7,7 por millón de vacunas. Entre ellos, 13,4 por millón de personas que recibieron la primera dosis y 1,7 por millón de personas que recibieron la segunda dosis. Las tasas informadas de oclusión vascular retiniana para Ad26.COVS.2, BNT162b2 y mRNA-1273 por millón de vacunas fueron 5,7, 0,05 y 0,2, respectivamente. El Centro de Farmacovigilancia Lareb de los Países Bajos ha recibido tres informes de VITT/TTS con BNT162b2 y mRNA-1273; sin embargo, las asociaciones no son lo

suficientemente fuertes. Un gran estudio de cohortes de redes internacionales [31](#) demostraron un 30 % más de riesgo de trombocitopenia después de una dosis única de la vacuna ChAdOx1-S, así como una tendencia hacia un mayor riesgo de TTS venoso después de la vacunación de Ad26.COV2.S en comparación con BNT162b2. En este estudio, aunque se observó un mayor riesgo de oclusión vascular retiniana en los receptores de Ad26.COV2.S en períodos de 2 años y 12 semanas, no hubo un aumento significativo. Curiosamente, se observó una tendencia de que el riesgo es más pronunciado después de la inmunización con Ad26.COV2.S que con BNT162b2 o mRNA-1273.

El genoma del SARS-CoV-2 codifica diez genes, dos tercios de los cuales no son estructurales. El otro tercio del genoma comprende cuatro genes estructurales principales, que incluyen proteínas de espiga, envoltura, matriz y nucleocápside, así como cinco proteínas auxiliares [32](#). Las vacunas de ARN mensajero contienen ARNm totalmente funcionales que pueden traducirse directamente en la proteína S [33](#) [34](#). BNT162b2 y mRNA-1273, dos vacunas de ARNm actualmente de amplio uso, son tecnológicamente muy similares. Comprenden secuencias con codones optimizados para la producción eficaz de la proteína S completa y utilizan la secuencia señal real para su biosíntesis. El mimetismo molecular de la proteína S, que comparte homología de secuencia con las proteínas humanas, puede desempeñar un papel central en la oclusión vascular de la retina [35](#).

La prevalencia global de OVR, BRVO y CRVO en personas de 30 a 89 años fue del 0,77 %, 0,64 % y 0,13 % [36](#). En los Estados Unidos, la prevalencia de OVR, BRVO y CRVO es 0,7%-0,8%, 0,6% y 0,1%-0,2%, respectivamente [37](#) [38](#). Sin embargo, los estudios sobre la prevalencia de la OAR son limitados. El estudio actual reveló una fuerte correlación entre la vacunación con una vacuna de ARNm y la oclusión vascular de la retina. Sin embargo, recomendamos que las personas sin antecedentes de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna se vacunen para protegerse contra el COVID-19, debido a la falta de causalidad definitiva entre la oclusión vascular retiniana y las vacunas. Según los informes oficiales de muertes por COVID-19, se estima que las vacunas han evitado 14,4 millones de muertes por COVID-19 en exceso en todo el mundo entre diciembre de 2020 y diciembre de 2021 [39](#). Por lo tanto, la vacunación es el método más efectivo para prevenir la propagación del SARS-CoV-2.

La cantidad de complicaciones oftálmicas informadas se ha mantenido baja y la oclusión vascular retiniana relacionada con la vacuna es muy rara, aunque la cantidad de vacunas contra el COVID-19 es enorme. Al 2 de agosto de 2022, 223,04 millones de personas habían completado una serie primaria de vacunas contra el COVID-19 en los EE. UU. [39](#). Sin embargo, aún sugerimos que los pacientes que toman medicamentos que pueden alterar la osmolaridad de la sangre deben ser conscientes de esta posibilidad de efectos adversos. Se requiere investigación adicional para sacar una conclusión sólida con respecto a la asociación entre la oclusión vascular retiniana y las vacunas COVID-19.

Fortalezas y debilidades

Los casos emergentes de oclusión vascular retiniana en entornos ambulatorios nos han llevado a abordar esta preocupación. Sin embargo, dado que este es el primer estudio sobre este tema, estos descubrimientos pueden tener un impacto significativo en la salud pública. Para garantizar la validez del análisis, llevamos a cabo una evaluación exhaustiva de los factores de confusión. Sin embargo, este estudio tuvo varias limitaciones. En primer lugar, dado que la existencia de oclusión vascular retiniana se definió mediante códigos de diagnóstico, la precisión diagnóstica no puede confirmarse más. En segundo lugar, la HR se puede calcular utilizando la base de datos TriNetX; sin embargo, la p -no se proporciona el valor. En tercer lugar, a pesar de que se tomaron en cuenta múltiples variables de confusión, aún pueden existir variables de confusión residuales y sesgar los resultados. Se requieren investigaciones clínicas adicionales para validar la eficacia de la vacunación con ARNm contra la oclusión vascular retiniana. Cuarto, las personas desfavorecidas tienen más dificultades para buscar ayuda médica bajo la pandemia de COVID-19 porque piensan que no tienen que pagar por las vacunas contra el COVID-19. Además, es posible que no se observe una oclusión vascular retiniana sin síntomas o con síntomas leves. Por lo tanto, la notificación insuficiente de la oclusión vascular retiniana y la vacunación pueden sesgar el estudio hasta cierto punto. Por último, TriNetX recopila información del paciente solo cuando el paciente recibe atención de una de las organizaciones de atención médica participantes. La inclusión de la atención obtenida de otras instituciones no fue posible en este análisis. Las pérdidas durante el seguimiento tienen el potencial de distorsionar las distribuciones de las covariables y la ocurrencia de los resultados. En resumen, los datos deben evaluarse crítica y

cautelosamente debido a la naturaleza retrospectiva de esta investigación.

Esta cohorte a gran escala que abarca dos años investiga la asociación entre la oclusión vascular retiniana y la vacunación contra la COVID-19. Se observó un riesgo 2,19 veces mayor de oclusión vascular retiniana después de la vacunación con COVID-19. La evidencia limitada y la baja frecuencia de la enfermedad ha complicado establecer una asociación definitiva entre ambas. Los hallazgos actuales respaldan las conclusiones de esta serie de casos. Esto enfatiza la necesidad de un estudio exhaustivo y de oftalmólogos para considerar la probabilidad de oclusión vascular retiniana en pacientes vulnerables luego de la administración de vacunas contra el COVID-19. Se sugiere la vacunación para proteger contra COVID-19, ya que la incidencia de oclusión vascular retiniana sigue siendo extremadamente baja.

Métodos

Diseño del estudio y participantes

Este estudio de cohorte retrospectivo se basó en datos proporcionados por la red global TriNetX, una red de investigación grande y federada; numerosos estudios de renombre han utilizado esta base de datos [40](#)·[41](#)·[42](#)·[43](#)·[44](#). Los datos para este análisis se limitaron a datos de pacientes de los Estados Unidos recopilados entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2022, derivados de 52 organizaciones de atención médica. La red federada TriNetX recibió una exención de la junta de revisión institucional occidental, ya que solo agregaba recuentos y resúmenes estadísticos de información anonimizada; sin embargo, no se recopiló información de salud protegida y no se realizaron actividades específicas del estudio en análisis retrospectivos. El protocolo de estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional del Hospital Universitario Médico Chung Shang.

Resultados y covariables

Los códigos H34.1 y H34.2 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión, Modificación Clínica (ICD-10-CM), respectivamente, definen la oclusión de la arteria central de la retina (CRAO) y la oclusión de la rama de la arteria retiniana (BRAO). Los códigos ICD-10-CM H34.81 y H34.83 definen la oclusión de la vena

retinal central (OVCR) y la oclusión de la vena retiniana de rama (BRVO), respectivamente. El código ICD-10-CM H34 indicaba oclusión vascular retiniana. Se excluyeron los participantes con infección por COVID-19 identificados por una reacción en cadena de polimerasa positiva o un resultado de inmunoensayo para inmunoglobulina A, G o M en el plasma o suero. Se incluyeron los participantes que recibieron vacunas mRNA BNT162b2 o mRNA-1273 que se documentaron en registros médicos electrónicos durante el período de estudio. El grupo de control estaba formado por personas que no habían recibido ninguna vacuna.

Se excluyó a los pacientes si se realizó un diagnóstico de oclusión vascular retiniana seis meses antes de la fecha índice (la fecha más temprana de vacunación contra la COVID-19) o si habían recibido antitrombóticos, diuréticos, anticonceptivos orales o antihemorrágicos cuatro semanas antes de la fecha índice. Los agentes antitrombóticos incluyen agentes antiplaquetarios (aspirina, antagonistas del receptor P2Y12 e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa [GPIIb/IIIa]), anticoagulantes (heparina, warfarina, anticoagulantes orales directos e inhibidores directos de la trombina) y fibrinolíticos (inhibidores del activador del plasminógeno). COVID-19 se identificó utilizando los criterios proporcionados por TriNetX y los códigos ICD-10-CM de acuerdo con las pautas de codificación de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Tabla Suplementaria [4](#) enumera los códigos de laboratorio, diagnóstico y medicamentos adoptados en la plataforma TriNetX, así como los códigos ICD-10-CM de comorbilidades y los códigos Anatómicos Terapéuticos Químicos de medicamentos de uso común.

análisis estadístico

Utilizamos el pareamiento por puntaje de propensión 1:1 de edad, sexo, raza, comorbilidades, medicamentos y hospitalización previa para reducir el sesgo de selección y optimizar las variables de las cohortes de casos y controles. Se estimaron los puntajes de propensión más cercanos para los casos y controles. Usamos el algoritmo del vecino más cercano para derivar pares emparejados, con valores de diferencia de medias estandarizados $<0,1$, para indicar una diferencia significativa entre los casos y los controles. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox crudos y ajustados a múltiples variables para comparar el riesgo de los resultados entre los casos y los controles. Los

resultados de las comparaciones se presentan como HR e intervalos de confianza (IC) del 95 %.

Chi-cuadrado (χ^2) se realizaron pruebas para analizar la homogeneidad de las variables de categoría, incluyendo edad, sexo, raza y comorbilidades, entre los grupos vacunados y no vacunados. Las comorbilidades incluyeron enfermedades hipertensivas (CIE-10-CM códigos I10-I16), sobrepeso y obesidad (CIE-10-CM código E66), diabetes mellitus tipo 2 (CIE-10-CM código E11), dislipidemia (CIE-10-CM código E11), código E78), enfermedades cerebrovasculares (ICD-10-CM códigos I60–I69), cardiopatías isquémicas (ICD-10-CM código I82), glaucoma (ICD-10-CM código H40), tromboembolismo arterial (ATE) (ICD-10-CM código I74) y tromboembolismo venoso (TEV) (ICD-10-CM código I82). Se calcularon las tasas de incidencia de los subtipos de oclusión vascular retiniana para ambos grupos. Se calculó el intervalo de confianza (IC) del 95% para el riesgo de oclusión vascular retiniana. Se trazó la curva de supervivencia de Kaplan-Meier para describir la incidencia acumulada de oclusión vascular retiniana entre los dos grupos, y las diferencias entre los dos grupos se evaluaron mediante la prueba de rango logarítmico. La significación estadística se fijó en $p < 0,05$. TriNetX oscurece los conteos en estudios con conteos menores a 10 para proteger la información de salud del paciente al redondearlo al 10 más cercano. Cada vez que ocurrió dicho redondeo en el análisis realizado en este estudio, se identificó e informó.

Resumen de informes

Más información sobre el diseño de la investigación está disponible en el [Resumen de informes de investigación de Nature](#) vinculado a este artículo.

Disponibilidad de datos

Los datos están disponibles en la red global TriNetX. Las solicitudes de datos se pueden enviar como inicio de sesión en la plataforma TriNetX (<https://live.trinetx.com/>).

Disponibilidad de código

Los datos están disponibles en la red global TriNetX. Las solicitudes de datos se pueden enviar como inicio de sesión en la plataforma TriNetX