UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRIA

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA TROMBOFILIA Y DE LOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR EN PACIENTES CON OBSTRUCCIÓN VENOSA RETINIANA

SARA NEILA[1] CALVO

Santander, 2017

D. José Luis Hernández Hernández, Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria y D. José Javier Napal Lecumberri, Doctor en Medicina por la Univesidad de Cantabria.

CERTIFICAN: Que el trabajo “ESTUDIO DE LA TROMBOFILIA Y DE LOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR EN PACIENTES CON OBSTRUCCIÓN VENOSA RETINIANA” que presenta Dª Sara Neila Calvo ha sido realizado bajo nuestra dirección, y que reúne los requisitos de originalidad necesarios para poder ser presentado como Tesis Doctoral al objeto de que pueda optar al grado de Doctora en Medicina por la Universidad de Cantabria.

En Santander, a 25 de enero de dos mil diecisiete

Dr. José Luis Hernández Hernández Dr. José Javier Napal Lecumberri

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan la principal causa de mortalidad a nivel mundial. De hecho, cada año fallecen más personas por ECV que por cualquier otra causa[1]. Por su elevada prevalencia y gravedad, la enfermedad coronaria y la cerebrovascular son las más ampliamente estudiadas, seguidas de la arteriopatía periférica. Sin embargo, existe un grupo de enfermedades vasculares, menos frecuentes, pero con importante repercusión funcional: las enfermedades vasculares de la retina.

De entre ellas, la retinopatía diabética y la retinopatía hipertensiva son las más reconocidas en la práctica clínica. Sin embargo, existen otras entidades de etiología diversa, como la obstrucción o trombosis de la vena central de la retina y/o de sus ramas, la embolia de la arteria central de la retina y/o de sus ramas, las obstrucciones vasculares de la cabeza del nervio óptico, que dan lugar a una neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA), y la amaurosis fugax.

Dentro del grupo de enfermedades oclusivas de la retina por afectación microvascular, la obstrucción venosa retiniana (OVR) es la más frecuente y constituye la segunda causa de afectación vascular de la retina, solo superada por la retinopatía diabética.

La enfermedad vascular oclusiva de la retina tiene una menor morbilidad que la enfermedad coronaria o la cerebrovascular, y afecta no solo a la población de mayor edad, sino también a sujetos jóvenes.

1. CONCEPTO DE LA OVR

La OVR se define como la interrupción al flujo sanguíneo en la red vascular venosa retiniana, bien por una obstrucción del sistema venoso retiniano secundario a la formación de un trombo, a una compresión externa o bien a la afectación de la pared de la vena [2].

Con el desarrollo de la angiografía con fluoresceína se sabe hoy que no es necesaria una oclusión anatómica completa para desencadenar un "stop" circulatorio, dado que, en las obstrucciones recientes, se observa paso del colorante, aunque de forma lenta y con retraso. Así, se ha abandonado el término clásico de trombosis venosa retiniana por el de OVR debido a que este último refleja mejor la fisiopatología del proceso.

2. CLASIFICACIÓN DE LA OVR

Se pueden distinguir varios tipos de OVR en función de la localización anatómica (Figura 1):

2.1. Obstrucción de la vena central de la retina (OVCR): se produce la oclusión, o bien proximal a la lámina cribosa del nervio óptico, o de manera excepcional, en la vena oftálmica o en el seno cavernoso. El paso anatómico a través del canal escleral y de la lámina cribosa es particularmente delicado por el estrangulamiento existente y por la disposición circular de las fibras de colágeno y del tejido glial. Este estrechamiento del árbol vascular explica el enlentecimiento del flujo sanguíneo y la pérdida del flujo laminar a este nivel[3]. En este tipo de obstrucción, la mácula se afecta de manera constante, por lo que el pronóstico visual suele ser muy pobre.

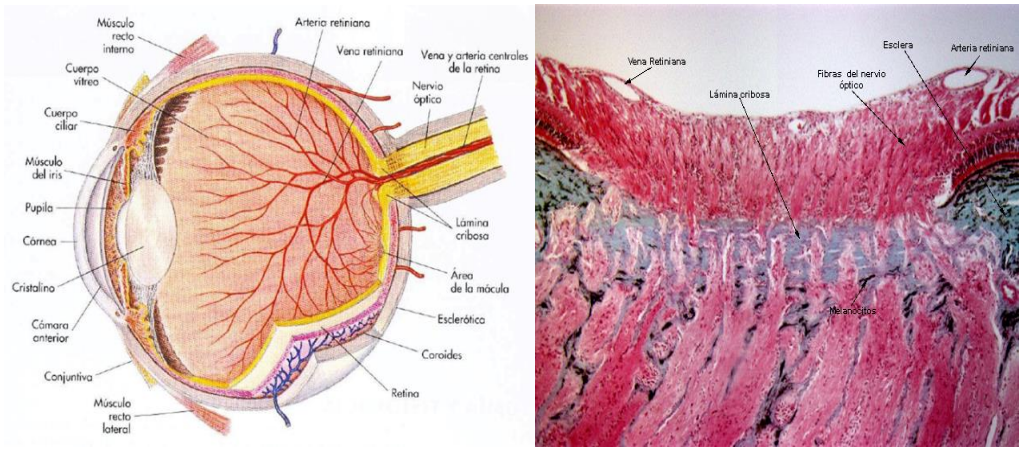


Figura 1: Representación anatómica del globo ocular (derecha) e imagen de microscopía óptica (izquierda) de la retina y el nervio óptico. En la preparación teñida con Tricrómico de Masson (derecha), se distinguen las envolturas de tejido conectivo sobre todo a nivel de la lámina cribosa, poniéndose de manifiesto un estrechamiento anatómico.

En base a criterios angiográficos, la OVCR se puede diferenciar en formas edematosas o no isquémicas, isquémicas y mixtas [(4)]:

a) *Formas no isquémicas o edematosas:* inicialmente incluyen un 70% de las trombosis. Los signos y síntomas son menos acusados que en el tipo isquémico, existiendo un menor número y extensión de las hemorragias y, en ocasiones, ausencia de exudados algodonosos o de edema de papila. Un 34% de los casos de OVCR edematosa evolucionarán a isquémica en los siguientes tres años[(5)]. No obstante, en términos generales, la evolución suele ser más favorable que en las formas isquémicas y la agudeza visual puede quedar más o menos conservada dependiendo del grado de afectación macular por las hemorragias o el edema. A lo largo de su evolución natural, se genera una circulación de suplencia, por lo que no se desarrollan neovasos.

Formas isquémicas: son menos frecuentes que las edematosas y representan el 30% de los casos. La agudeza visual suele estar muy disminuída y el escotoma central o periférico es absoluto. En la angiografía

se detectan amplias áreas de isquemia, un relleno arterial muy retrasado, con ausencia de arborización, y una gran dilatación venosa. La presencia de amplios territorios no perfundidos estimula la formación de neovasos, responsables de hemorragias de repetición y de glaucoma neovascular[6].

b) *Formas mixtas o indeterminadas:* la extensión de las áreas hemorrágicas impide clasificarlas en alguno de los dos tipos anteriores, pero dado que la gran mayoría (80%) acaban evolucionando a formas isquémicas, suelen englobarse en este tipo.

En la figura 2 y 3 se muestran los 2 tipos más frecuentes de OVCR[4]:

Fig. 2: OVCR no isquémica, en la que se observa una tortuosidad y dilatación venosa, hemorragias superficiales, edema macular, edema de papila y exudados algodonosos peripapilares en los cuatro cuadrantes de la retina.

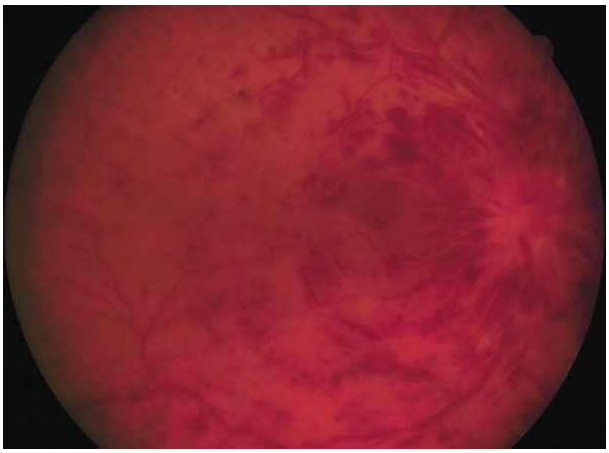


Fig. 3: OVCR isquémica, en la que se observa una llamativa dilatación venosa y un relleno vascular muy retrasado con ausencia de arborización.

2.2. Obstrucción venosa de rama tributaria (OVRT): En este tipo de OVR, la oclusión se encuentra por delante de la lámina cribosa, generalmente a nivel de los cruces arteriovenosos[7]. Se afecta más frecuentemente la retina temporal, en especial la rama superior, mientras que la afectación de la retina nasal es rara y una oclusión en este sector podría pasar desapercibida. El pronóstico visual depende de la localización y de la afectación del drenaje macular y/o de la posibilidad de desarrollo de circulación de suplencia o colateral. A su vez, podemos dividir la OVRT en tres tipos[4]:

a) *OVRT mayor o principal:* oclusión de una rama de primer orden fuera de la papila pero con afectación de ramas maculares.

b) *OVRT macular o menor:* afectación solo de la rama macular.

c) *OVRT periférica o secundaria:* oclusión de una rama venosa que no afecta a la circulación macular. Suele cursar de forma asintomática.

2.3. Obstrucción venosa hemicentral (OVH): la OVH es considerada como una variante de la OVCR en la que solamente se afecta la hemirretina superior o inferior por oclusión de la rama principal superior o inferior de la

vena central de la retina a nivel papilar. Cuando la oclusión se produce fuera de la papila, el punto de oclusión es visible y, por la disposición anatómica, afecta a toda la hemirretina superior o inferior. En este tipo, es frecuente el edema macular y, tanto las manifestaciones, las complicaciones o el esquema terapeútico suelen ser un híbrido entre las OVCR y las OVRT, aunque, en términos generales, el curso clínico, el pronóstico y el manejo, está más próximo al de la OVCR. Al igual que estas últimas, se dividen en formas edematosas, isquémicas y mixtas.

2.4. Pretrombosis: Existe una forma clínica menor de obstrucción de rama llamada **pretrombosis** o signo de Bonnet. Descrito por Paul Bonnet en 1934, consiste en la presencia de exudados lipídicos y hemorragias retinianas, generalmente en la capa de fibras de Henle a nivel de un cruce arteriovenoso, en el cual la columna sanguínea venosa se encuentra interrumpida en las proximidades del cruce, y el tramo distal venoso se encuentra dilatado respecto al proximal. Se observa fundamentalmente en pacientes hipertensos y su evolución es muy variable, pudiendo revertir completamente o dar lugar a una obstrucción franca. De manera casi constante, la agudeza visual está conservada, y si hay participación arterial pueden presentarse episodios de amaurosis fugax. Este signo pone de manifiesto una esclerosis vascular a nivel del cruce, que ocasiona una pérdida del flujo laminar posterior al mismo. Los factores que desencadenan la oclusión venosa suelen ser consecuencia de una evolución lentamente progresiva.

Por otra parte, en la hipertensión arterial crónica se produce una esclerosis arteriolar por el efecto mantenido de la presión sanguínea sobre la pared del vaso. En ⅔ de los casos, la arteriola se sitúa por encima de la vénula a nivel de los cruces arteriovenosos, lo que favorecería la aparición de los signos de pretrombosis. En condiciones normales, en los cruces arteriovenosos, la adventicia arteriolar y venular son comunes, es decir, la misma adventicia que envuelve a la arteriola es la que continúa envolviendo a la vénula en el punto

del cruce. Esto determina que, al producirse un cruce arteriovenoso, la adventicia arteriolar arrastra a la venular, produciendo un angostamiento de la vénula en el cruce. Mientras la arteriola, con una pared vascular mayor, resiste, la vénula, con unas paredes vasculares más débiles, se deforma y sufre un estrechamiento de su luz que va a provocar una alteración vascular con dificultad del retorno venoso a nivel del cruce vascular[8].

El **signo de Gunn** es una disminución focal del diámetro venular (disminución de la columna sanguínea a nivel del cruce con estasis vascular distalmente al mismo). En este signo, se observa una deformación del calibre venular en el cruce y, por ende, se produce una dificultad circulatoria. Este angostamiento puede ser de magnitud variable según el grado de arterioloesclerosis, y puede ir, desde un estrechamiento leve a una interrupción de la columna de sangre (tabla 1):

Tabla 1: SIGNO DE GUNN

Grado	Alteraciones
Grado I	**Ocultamiento de la vena por la arteria.**
Grado II	**Compresión de la vena en el parénquima retiniano, con ausencia de la columna sanguínea antes y después del cruce.**
Grado III	**Compresión de la vena con dilatación de su extremo distal.**
Grado IV	**Presencia de exudados y hemorragias en el cruce. (Pretrombosis).**

Por otra parte, en el **Signo de Salus** la esclerosis provoca que en los cruces arteriovenosos, la arteria presione sobre la vena de modo que produce un efecto de cizalla en la vena, que parece fragmentada a la observación.

La evolución de los signos de Gunn y Salus en los cruces arteriovenosos conducen en sus grados más avanzados a la aparición de los signos de pretrombosis.

3. PREVALENCIA DE LA OVR

La OVR es, después de la retinopatía diabética, la enfermedad vascular de la retina más frecuente[7]. Se calcula que afecta a 2,1/1.000 sujetos de 40 años o más y 5,4/1.000 sujetos mayores de 64 años[9,10]. No obstante, la prevalencia real de la OVR en la población general no está bien definida. Las estimaciones actuales derivan de estudios en poblaciones de distinta raza y etnia[11]. La variabilidad en la prevalencia entre distintas poblaciones, se relaciona con el número de casos de OVR en los diversos estudios, los diferentes métodos diagnósticos empleados, y las posibles diferencias raciales o étnicas en la distribución de los factores de riesgo de la OVR.

Roger et al.[11] publicaron en el año 2010 un trabajo con datos de estudios poblacionales sobre la prevalencia de OVR en EEUU, Europa, Asia y Australia. Incluyeron 68.751 participantes en 15 estudios distintos, con un rango de edad entre los 30 y los 101 años. La prevalencia de OVR, en términos globales, fue de 5,2/1.000; de 4,42/1000, en el caso de la OVRT y de 0,8/1000, para la OVRC. Se constata, por tanto, que la OVRT es 4 veces más frecuente que la OVCR.

Como se ha señalado, la prevalencia de la OVR varía con la etnia o la raza, y aumenta con la edad, aunque no parece haber diferencias significativas con el género [11]. Desde el punto de vista de la etnia o la raza, la prevalencia de OVR de rama es mayor entre los asiáticos y los hispanos y más baja en los individuos de raza caucásica. Esto se podría justificar porque la hipertensión arterial, un factor de riesgo clásico de la OVR, y en especial, la hipertensión

arterial mal controlada, son más prevalentes en individuos asiáticos e hispanos que en los sujetos de raza blanca [12].

4. FISIOPATOLOGÍA DE LA OVR

La patogénesis de la OVR no se conoce con exactitud. Sin embargo, como en cualquier proceso trombótico, son los factores clásicos de la triada de Virchow, los que juegan un papel más relevante: el estasis venoso debido a los cambios hemodinámicos, el daño en la pared vascular y los fenómenos de hipercoagulabilidad. En el caso de la OVR los dos primeros factores participan de forma más evidente [7]. En términos generales, se considera que la formación del trombo es el factor fisiopatológico inicial o primario y la proliferación endotelial y la reacción inflamatoria son eventos secundarios[13].

De forma particular, en la OVRC, los factores anatómicos como la proximidad de la arteria y la vena central en la lámina cribosa y el estrechamiento de los vasos a su paso, puede conducir a la aparición de turbulencias y a la formación de trombos.

En el caso de la OVRT, en el cruce arteriovenoso, se produce un aplastamiento de la vena bajo la arteria (signo de Gunn) en la retinopatía esclerohipertensiva. La arteria y la vena comparten la misma adventicia ya que sus paredes se encuentran juntas, como se ha señalado anteriormente.

Frecuentemente, el trombo asienta en una pared vascular anómala, alterada por fenómenos de proliferación endotelial y subendotelial, hialinosis, hiperplasia de la glía y del tejido conectivo periadventicial, que ocasionan un enlentecimiento y una pérdida del flujo laminar, con la subsecuente turbulencia del flujo sanguíneo. Aparte de los fenómenos intrínsecos en la pared vascular debido al proceso arterioesclerótico, las modificaciones en la composición de la sangre pueden potenciar el resto de factores y, de forma conjunta, se puede

alterar el equilibrio reológico preexistente, haciendo fracasar la circulación de retorno. Y aunque, es conocido que las alteraciones en la coagulación son un factor de riesgo importante en la enfermedad trombótica en la población,

quedaría por establecer la importancia del estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con OVR [14,15].

5. FACTORES DE RIESGO DE OVR

De forma globlal, los factores de riesgo (FR) más fuertemente relacionados con la OVR, son la edad y las enfermedades vasculares sistémicas. Así, en más de la mitad de los casos, la edad al diagnóstico está por encima de los 65 años. Sin embargo, también se han descrito casos de OVR en individuos de menos de 45 años[16].

Los factores de riesgo vascular (FRV) clásicos como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia, la diabetes mellitus y el tabaquismo, así como la hiperhomocisteinemia, son los factores etiopatogénicos fundamentales en el desarrollo de la OVR. Por lo tanto, en este sentido, la OVR constituiría una manifestación de la arteriosclerosis [7].

La hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia, en mayor medida que el resto de los FRV, se consideran los principales factores causantes de la OVR, especialmente en la edad adulta[17]. Los datos de los estudios publicados, sugieren que el 48% de los casos de OVR están relacionados con la HTA, el 20% con la dislipemia y el 5% con la diabetes mellitus[18].

De acuerdo con esto, la hipertensión representa el FRV más importante, sobre todo en los pacientes mayores de 60 años (hasta en el 64% de los casos). En concreto, la HTA no controlada se asocia con una recurrencia del

cuadro oclusivo o con la afectación del ojo contralateral. La importancia patogénica de la diabetes probablemente no radica en la enfermedad en sí, sino en el incremento asociado de otros FRV que conlleva. El consumo de tabaco también ha sido relacionado con la OVR[10]. Se encontró una fuerte asociación entre la incidencia de OVRT y tabaquismo activo (OR 4.43 95%, CI 1.53, 12.84), que se podría explicar, en parte, por el estímulo inflamatorio que tiene lugar con el tabaquismo, aunque el papel de la inflamación en la patogénesis de la OVR es controvertido[10].

Otro factor relacionado con la presencia de OVR y con su pronóstico, es la presencia de ateromatosis carotídea[2,19,20]. La ecografía carotídea es útil para detectar arteriosclerosis subclínica en pacientes con un determinado riesgo cardiovascular[19]. Se trata de una técnica no invasiva ampliamente usada para la detección y medida de la capa íntima-media carotídea y de las placas de ateroma. La presencia de lesiones arterioscleróticas en sujetos con OVR, oscila entre un 40 y un 75%[2,19], y parece que una detección temprana de la arteriosclerosis carotídea y la estenosis de la arteria carotídea juega un papel importante en la prevención o tratamiento de la OVR[21].

Finalmente dos factores de riesgo de OVR que comentaremos más adelante de forma más detallada son:

a) La hiperhomocisteinemia, que es un FR de enfermedad vascular concentración dependiente, e independiente del resto de factores de riesgo. Niveles séricos superiores a 11 µmol/l aumentan el riesgo de enfermedad aterosclerótica en individuos asintomáticos, por lo que se recomienda mantener unos niveles en el rango de 9- 10 µmol/l (según el laboratorio), si es preciso mediante el uso de complejos vitamínicos que contengan ácido fólico [22,23].

b) La presencia de un estado de hipercoagulabilidad o trombofilia. La trascendencia clínica de la trombofilia genética es escasa, mientras que existe una relación evidente de la OVR con la trombofilia adquirida [14,24,25].

5.1. Factores de riesgo de la OVR central

En el año 2013, el grupo de Stem et al.,[12] estudiaron los factores de riesgo relacionados con la OVCR en 494165 sujetos en los Estados Unidos. La media de la edad de esta población fue de cerca de 70 años. Se diagnosticaron de OVRC 1302 sujetos, de los que 667 (51.2%) fueron mujeres. La distribución por raza incluyó: 1017 sujetos de raza blanca (78.1%), 94 afroamericanos (7.2%), 51 hispanos (3.9%), 13 asiáticos (1.0%), 7 de otras razas (0.54%), y 120 no fueron clasificados (9.2%). No hubo diferencias respecto al género.

Los sujetos afroamericanos tenían un incremento del riesgo de OVCR del 58% en comparación con los sujetos de raza blanca no hispanos (HR 1.58; IC95%, 1.25–1.99). Las mujeres tenían un 25% menos de riesgo de OVCR que los hombres (HR, 0.75; IC 95%, 0.66–0.85)[12]. No se ha señalado un incremento significativo del riesgo de OVCR en sujetos latinos y asiáticos en comparación con individuos de raza caucásica.

Enfermedades sistémicas relacionadas con la OVCR:

La mayoría de los pacientes con OVCR tienen más de un factor de riesgo integrante del síndrome metabólico. En el trabajo de Stem et al.[12] 487 sujetos con OVCR (37.4%) presentaban un síndrome metabólico. En comparación, 142.101 individuos (28.8%) que no fueron diagnosticados de OVCR lo padecían. Los autores analizaron además, por separado, otros factores de riesgo como la presencia de HTA, diabetes, dislipemia, enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y estados de hipercoagulabilidad. Encontraron diferencias estadísticamente significativas, en cuanto al riesgo

de tener una OVCR, en todas la entidades mencionadas entre los dos grupos (sujetos con y sin OVCR). Se valoró la relación entre los factores integrantes del síndrome metabólico de forma individual (HTA, diabetes y dislipemia) con el riesgo de OVCR. Los resultados señalaron que, la presencia de HTA de forma aislada (sin dislipemia ni diabetes) incrementó el riesgo de OVCR en un 66%. Los sujetos solo con diabetes o dislipemia no tenían mayor riesgo de OVCR. Los individuos con estos tres factores que integran el síndrome metabólico tenían un 58% más de riesgo de desarrollar OVCR que los sujetos que no presentaban ninguno de ellos[(12)].

Sobre las enfermedades vasculares, los sujetos con ictus previos tenían un 44% de riesgo añadido de tener OVCR respecto a los que no tenían ese antecedente (HR: 1.44; IC95%: 1.23-1.68). Aquellos pacientes con enfermedad vascular periférica tenían un mayor riesgo (15%) de OVCR (HR: 1.15; IC95%: 1.00-1.33). El riesgo de OVCR aumentó de forma importante en pacientes con estados de hipercoagulabidad. Así, en estos pacientes se constató un aumento del 145% del riesgo de padecer OVCR (HR: 2.45; IC95%: 1.40-4.28). Sin embargo, los pacientes con trombosis venosa profunda o enfermedad tromboembólica no tuvieron mayor riesgo (HR: 0.86; IC95% 0.57-.92). En los sujetos con infarto de miocardio previo, los resultados concluían que el riesgo de OVCR es menor (HR: 0.72; IC95%: 0.57-0.92), lo que podría explicarse por la intervención terapeútica en la prevención secundaria vascular.

Por otro lado, se ha investigado si la gravedad de la HTA y de la diabetes tiene un impacto sobre el riesgo de desarrollar OVCR. Así, se ha observado que los sujetos con HTA no complicada tienen un 36% más de riesgo de desarrollar OVCR, y aquellos con HTA avanzada o mal controlada tienen un 92% más de riesgo de desarrollar una OVCR que los sujetos normotensos. Los pacientes con diabetes mellitus sin afectación de órgano diana no tuvieron un mayor riesgo de OVCR (HR: 0.87; IC95%:

0.73-1.04), en comparación con los que sí la tenían (HR: 1.53; IC95%: 1.28-1.84)[12].

Los resultados de este estudio[12] destacan la importancia de la HTA como factor de riesgo principal en el desarrollo de la OVCR. Además, se identifican otros factores de riesgo como el antecedente de ictus previo, la enfermedad arterial periférica, los estados de hipercoagulabilidad o la presencia de diabetes mellitus con afectación de órgano diana.

Tanto en la HTA como en la diabetes es frecuente el desarrollo de arteriosclerosis sistémica, lo que a su vez es considerado como uno de los principales mecanismos en la fisiopatología de la OVR. La diabetes avanzada, con complicaciones, es un FR para la OVCR, a diferencia de la diabetes sin complicaciones que no aumenta el riesgo de OVCR. Hasta la publicación de este trabajo, no estaba bien relacionado el riesgo que presenta en la génesis de la OVCR, porque no se había diferenciado entre afectación o no de órgano diana.

La dislipemia, de forma aislada no es un factor de riesgo de la OVCR[3,12], aunque hay trabajos que sí encuentran asociaciones significativas[26,27]. Esta discrepancia radica en la explicación de que la dislipemia, un factor de riesgo establecido en la arteriosclerosis, de forma temprana, podría aumentar la complianza o distensibilidad de la pared arterial, y solo en las fases avanzadas aumentaría la rigidez de la pared vascular[28].Por eso, se sugiere que la duración y la severidad de la dislipemia influye en el grado de arteriosclerosis y así, en el riesgo de desarrollar una OVR. Los estudios que no evalúan el factor del tiempo de evolución y la severidad de la dislipemia[3,12], solo pueden establecer asociaciones y no conclusiones fuertes sobre la causalidad de la OVR. Otra explicación para entender la discrepancia en la relación entre la dislipemia y la OVCR implica el uso de los fármacos hipolipemiantes, las estatinas, que por sus propiedades antiaterogénicas detienen la progresión de la

arteriosclerosis[29]. Sin embargo, no hay estudios hasta la fecha que evalúen el uso de las estatinas en la OVR.

Factores de riesgo oftalmológicos en la OVCR

Varios estudios han demostrado una asociación significativa entre el glaucoma y la OVCR [30,31]. El glaucoma podría inducir una deformidad en la lámina cribosa, y secundariamente una distorsión en la vena a su paso por este punto [31,32]. Se ha señalado que el mayor riesgo de OVCR en sujetos de raza negra, comparado con los sujetos de raza caucásica, puede guardar relación con la mayor prevalencia de glaucoma en los primeros [12]. Sin embargo, y a nivel general, no parece que haya un mayor riesgo de OVR en sujetos con errores refractarios en la visión, como la miopía grave[16].

5.2. Factores de riesgo de la OVR de rama

Como se mencionó previamente, la OVRT es 4 veces más frecuente que la OVCR. También su prevalencia aumenta con la edad, de tal forma que en sujetos mayores de 80 años es 7 veces más frecuente que en sujetos de entre 40 y 49 años [11].

El principal mecanismo patogénico en el desarrollo de la OVRT es la rigidez arterial, ya que causa compresión en la vena, al compartir con ella la capa adventicia [33].

Enfermedades vasculares sistémicas como la HTA, la dislipemia, la diabetes y la enfermedad arterial periférica, están muy relacionadas con el riesgo de OVRT. En un reciente metaanálisis, se objetivó que la HTA se asociaba con 3 veces (IC 95%: 2.0-4.4), la dislipemia con 2.3 (IC 95%: 1.5-

3.5), y la diabetes con 1.1 veces (IC 95%: 0.8-1.5) más riesgo de padecer una OVRT [26]. Lam et al. [34] estudiaron los factores de riesgo para el desarrollo de OVRT en 60 pacientes menores de 50 años y vieron que eran muy similares a los factores de riesgo de las personas de mayor edad. Se han descrito otros factores de riesgo que guardan relación con la OVRT, menos estudiados y sin tanta importancia, como son algunas alteraciones sanguíneas, como las del volumen corpuscular medio, de los niveles de fibrinógeno y del hematocrito [35].

Por otro lado, el papel que juega la trombofilia en la patogénesis de la OVRT no está bien definido, aunque hay estudios que revelan que la hiperhomocisteinemia y los anticuerpos anticardiolipina se asocian significativamente con la OVRT [14-16].

En resumen, la tabla 2 recoge los principales factores de riesgo de la OVR considerada de forma global:

Tabla 2: Factores de riesgo sistémicos y oftalmológicos de la OVR[12,17]

Factores de riesgo Sistémicos	***Factores de riesgo oftalmológicos***
Hipertensión	Glaucoma
Diabetes mellitus	Disminución de la presión de perfusión

	ocular
Obesidad	Anomalías o malformaciones en arteriolas retinianas
Hiperlipidemia	Oftalmopatía endocrinológica
Arteriosclerosis	
Estados de trombofilia (congénita o adquirida)	

6. TROMBOFILIA

Aunque la trombofilia se considera otro factor de riesgo de la OVR, la trataremos en un apartado distinto por su importancia y su relevancia en esta Tesis.

Se entiende por trombofilia, aquella situación en la que, debido a un trastorno congénito o adquirido, existe un aumento del riesgo de trombosis (venosa y/o arterial). Se puede hablar, por tanto, de trombofilias hereditarias y de trombofilias adquiridas.

Clínicamente se caracterizan porque la enfermedad tromboembólica aparece en una edad temprana (≤50 años), recidiva frecuentemente y suele mostrar una agregación familiar.

Actualmente se acepta que la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) es una enfermedad compleja que se debe a la interacción de múltiples genes, entre sí y con el ambiente.

La incidencia anual de la ETEV es, de aproximadamente, 1 a 3 casos por 1.000 individuos. Esta incidencia crece exponencialmente con la edad, pasando de menos de 5 casos anuales por 100.000 niños a más de 400 casos anuales por 100.000 sujetos mayores de 80 años[36].

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la trombosis venosa profunda (TVP) en las extremidades inferiores y el embolismo pulmonar (EP). No obstante, la enfermedad puede afectar a la circulación de las extremidades superiores y a los vasos venosos cerebrales, mesentéricos y de la retina, aunque de forma mucho más infrecuente.

Los eventos trombóticos se desarrollan como consecuencia de un disbalance entre los factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos. La trombosis puede ocurrir en las arterias o en las venas, siendo la manifestación más frecuente de trombosis arterial, el infarto de miocardio y la de trombosis venosa, la TVP en las extremidades inferiores.

Se ha demostrado una base genética de la trombosis (arterial y/o venosa) en aproximadamente un 61% de los casos[37], y estos datos se han confirmado en estudios con un número importante de trombosis familiares[38].

Las entidades más frecuentes reconocidas como trombofilia, son la deficiencia de antitrombina (AT), la de proteína C (Prot C), la de proteína S (Prot S), la resistencia a la proteína C activada, la mutación del factor V Leiden, la mutación del gen de la protrombina (20210A) y la presencia de anticoagulante lúpico y de anticuerpos antifosfolípidos en suero. Otras anomalías trombofílicas son: la hiperhomocisteinemia, los niveles elevados de factor VIII, el grupo sanguíneo ABO (los portadores de un grupo sanguíneo distinto de O) y los incrementos de los factores IX, XI y TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina).

6.1. Trombofilias genéticas

Las causas de trombofilia congénita, por orden de frecuencia, son el factor V Leiden, la mutación G20210A del gen de la protrombina, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S y la deficiencia de antitrombina.

a) Factor V Leiden

El factor V es una glicoproteína plasmática de 300.000 kDa, de síntesis hepática. Se activa por la trombina y es el cofactor del factor Xa en el complejo protrombinasa (Xa-Va). La proteína C activada inactiva el FVa en los residuos de arginina Arg 506, 306 y 679. En 1.994, se descubrió que una mutación puntual en un nucleótico del gen del factor V, localizado en el cromosoma 1, producía una variante del factor V, con la arginina substituída por glutamina en la porción 506, que le confería resistencia a la degradación por la proteína C activada. Esta mutación es responsable del fenotipo plasmático de resistencia a la proteína C activada, en la mayoría de los casos.

El factor V Leiden facilita el desarrollo de trombosis venosas, siendo su prevalencia en la población general del 3%. Se encuentra prácticamente ausente en la raza negra y asiática, mientras que afecta en Europa al 5-10% de los individuos y, en algunas poblaciones, hasta al 15%. La prevalencia del factor V Leiden en pacientes con eventos trombóticos es de aproximadamente un 20%, y hasta un 40% en aquellos con trombosis familiar. La edad del primer evento trombótico suele ser alrededor de los 35-40 años [39,40].

El riesgo trombótico en estos pacientes se estima que es 5 veces superior en los heterocigotos que en los individuos sin mutación, y en los homocigotos, 10 veces más que en los heterocigotos y 50 veces más que en individuos sin la mutación.

Sin embargo, no está claro que su presencia aumente el riesgo de recurrencia de ETEV. Así, en el estudio EPCOT (European Prospective Cohort on Thrombophilia)[41] el índice de recidivas de trombosis después de un primer evento, en pacientes sin tratamiento anticoagulante, fue del 3,5% (1,9-6,1) anual, y más frecuente en los varones (7,2%) que en las mujeres (2,2%) anual. De acuerdo con este estudio, no estaría indicado prolongar el tratamiento anticoagulante más allá de 6 a 12 meses, en los pacientes con un solo evento de trombosis y heterocigotos para el factor V Leiden.

La presencia del factor V Leiden se ha asociado también a complicaciones obstétricas, como trombosis durante el embarazo y puerperio, abortos, preeclampsias y otros accidentres obstétricos, mientras que por el contrario, el riesgo trombogénico no aumenta respecto a la población general en el contexto de periodos postoperatorios o de neoplasias [42].

En este tipo de pacientes, se discute la necesidad de realizar profilaxis ante situaciones de riesgo tromboembólico, aunque el embarazo y el consumo de anovulatorios orales incrementan sustancialmente el riesgo de trombosis[41].

b) Mutación de la protrombina G20210A

La protrombina o Factor II es el precursor de la trombina, una proteína vitamina K dependiente, que es el producto final de la cascada de la coagulación. El gen responsable de su síntesis está situado en el cromosoma 11. La mutación en el nucleótido 20210 (polimorfismo G→A), produce una variante que no ocasiona ninguna alteración estructural en la molécula de protrombina, aunque sí hace que se eleven sus niveles en plasma. Así, los portadores heterocigotos tienen niveles de protrombina superiores en un 30% a los controles y presentan un mayor riesgo trombótico. La frecuencia de este polimorfismo bialélico en pacientes con

trombosis oscila entre el 6,2% y el 17,2%. En controles sanos, la prevalencia de esta mutación en nuestro medio está entre el 3,0% y el 6,2%[43]. Debido a su frecuencia, los homocigotos son relativamente comunes. Las manifestaciones clínicas no se diferencian demasiado de las de otras trombofilias y la edad de presentación suele ser entre los 45 y los 50 años.

El riesgo de trombosis se estima entre 2 o 3 veces superior a los no afectos, siendo mayor si coexiste con otro defecto genético como el factor V Leiden, en cuyo caso el riesgo trombótico se multiplica por 3 ó 5.

Tras un primer episodio de trombosis venosa, el riesgo relativo de recurrencia, frente a los no portadores de la mutación, es de 1,2 [43].

Como peculiaridades clínicas, cabe destacar una mayor prevalencia de la esperada, de trombosis de los senos venosos intracraneales[44] y también un mayor riesgo de trombosis relacionada con la toma de anticonceptivos orales.

El tratamiento ante un evento trombótico es similar al de otras anomalías trombofílicas y la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa se recomienda en situaciones de riesgo, como encamamiento, cirugía mayor o embarazo.

c) Déficit de proteína C

La proteína C es una glicoproteína plasmática de 62 kDa que se sintetiza en el hígado y es dependiente de la vitamina K. Esta proteína se activa mediante el complejo trombina- trombomodulina, es decir, a través de la trombina, cuando ésta se une a la trombomodulina en el endotelio vascular. La proteína C activada es la responsable de la inactivación de los factores Va y VIIIa. Para ello se requiere su unión a la proteína S en la superficie de

las plaquetas y en el endotelio vascular. Se ha identificado un receptor endotelial específico para la proteína C activada. El déficit de proteína C se hereda de forma autosómica dominante. Los pacientes heterocigotos presentan una tendencia a presentar trombofilia fundamentalmente venosa. Los sujetos homocigotos son muy poco frecuentes y presentan una enfermedad trombótica muy grave, la púrpura fulminante neonatal, con necrosis cutáneas extensas debidas a la trombosis de vasos de mediano y pequeño calibre. En nuestro medio, la frecuencia del déficit heterocigoto es de alrededor del 3,2% de los pacientes con trombosis[45].

El déficit de proteína C se puede clasificar en:

- Cuantitativo o tipo I: con proteína circulante disminuída pero de características normales. Es el tipo más frecuente.

- Cualitativo o tipo II: con niveles de proteína normales pero disfuncionante.

La media de edad de presentación de la trombosis se sitúa entre los 40 y los 50 años[46].

En estudios de cohortes retrospectivos se ha estimado que el riesgo de desarrollar trombosis en los pacientes afectos de déficit de Proteína C es de 8 a 10 veces superior que el de los pacientes no afectos[45,46].

Los datos aportados por el estudio EPCOT indican que el índice de recidivas, después de un primer evento de trombosis y sin tratamiento anticoagulante, es del 5,1% (2,5-9,4) anual. Este índice es mucho mayor en varones (10,8%) que en mujeres (2,9%)[47].

En pacientes con déficit de proteína C, se discute mantener la terapia anticoagulante de forma indefinida, ya que el riesgo de hemorragias mayores en pacientes con terapia anticoagulante es de 1%-3% anual.

Al igual que en otras trombofilias, el tratamiento profiláctico de enfermedad tromboembólica venosa se recomienda en situaciones de riesgo (embarazo, inmovilización, cirugía, etc.).

d) Déficit de proteína S

La proteína S es una glicoproteína de 70 kDa, sintetizada en el hígado, en el endotelio, en los megacariocitos y en las células de Leydig testiculares. La vitamina K es también necesaria para su síntesis. Es el cofactor de la proteína C activada, en la degradación de los factores Va y VIIIa. Circula libre en plasma (40%) o unida a la proteína transportadora de la subunidad C4b del complemento o C4Bbp (60%). La forma libre es la forma activa.

Las deficiencias de proteína S se clasifican en:

- Tipo I o cuantitativo: disminución de proteína S total, libre y funcional. Es el más frecuente.

- Tipo II o cualitativo: anomalía funcional con disminución de la actividad funcional pero con niveles de proteína S libre y total normales. Es el más raro.

- Tipo III, cuantitativo: proteína S total normal, con la forma libre y la funcional disminuídas.

El déficit de tipo II, en realidad no corresponde a anomalías en la proteína S, sino al fenómeno plasmático denominado resistencia a la proteína C activada, causado mayoritariamente, como ya se ha señalado, por una mutación del factor V, denominada factor V Leiden.

Son causas de disminución de la proteína S los anticonceptivos orales y el tratamiento hormonal sustitutivo, así como la enfermedad hepática y la coagulación intravascular diseminada.

En nuestro medio, la frecuencia de esta deficiencia teniendo en cuenta los tipos I y III es del 7,3%. La edad en la que suele presentarse la primera trombosis es menor en el tipo I (entre los 30 y 35 años) que en el tipo III (entre los 50 y los 55 años)[45,46] .

El riesgo de desarrollar un evento trombótico no se conoce con exactitud. En el estudio EPCOT, el índice de retrombosis después de un primer evento y sin tratamiento anticoagulante fue del 6,5%(2,8- 11,8) anual, también más elevado en varones (10,5%) que en mujeres (3,1%)[47], por lo que se recomienda el inicio de tratamiento anticoagulante ante la presencia de un evento trombótico.

En familiares afectos de déficit de proteína S y asintomáticos, el índice anual de desarrollar un primer evento de trombosis es del 0,8%/año[41]. En este tipo de pacientes se recomienda realizar profilaxis de ETEV ante situaciones de riesgo.

e) Deficiencia de antitrombina

La antitrombina es una glicoproteína plasmática de 58 kDa, de síntesis hepática. Es el principal inhibidor de la trombina y de los factores Xa, IXa y XIa, mediante la formación de un complejo irreversible.

El déficit de antitrombina puede ser de dos tipos:

- Tipo I: con proteína disminuída pero normofuncionante; es el más frecuente.

- Tipo II: en el que la proteína está presente en cantidades normales, pero es disfuncional. Este tipo se subdivide en IIa (alteración del centro activo y de la zona de unión a la heparina), IIb (alteración del centro activo) o IIc (alteración de la zona de unión a la heparina). Este último tipo no suele cursar con trombosis.

El déficit de antitrombina es poco frecuente en nuestro medio y acontece en aproximadamente el 0,5% de los pacientes con trombosis[41]. Su herencia es autosómica dominante y los sujetos heterocigotos tienen niveles de alrededor de la mitad de los valores normales. No se conocen homocigotos para este déficit, por lo que se asume que son incompatibles con la vida. Clínicamente produce trombosis en edades tempranas de la vida. De hecho, a los 25-35 años, el 50% de los individuos afectos han presentado algún episodio de trombosis[46].

Se estima que los pacientes con déficit de antitrombina tienen un riesgo de padecer trombosis venosas, 10 veces más elevado que los pacientes no afectos.

En el estudio EPCOT, se observó que los pacientes con déficit de antitrombina que habían padecido un primer evento trombótico y no recibían tratamiento anticoagulante, tenían un índice de recidiva anual del 10,5% (3,8%-22,8%). Este índice de recidiva era superior en los varones 11,6% (2,4-33,9), que en las mujeres 9,5% (2,0-27,8).

En los pacientes con déficit de antitrombina y anticoagulados a largo plazo, después del primer evento de trombosis, el índice anual de recidiva fue del 2,7% (0,7- 7,0)[47].

De acuerdo con las recomendaciones de estos estudios, los pacientes con déficit de antitrombina y un primer evento trombótico deberían recibir tratamiento anticoagulante oral de forma indefinida. Asimismo, los pacientes afectos de déficit de antitrombina y asintomáticos deberían realizar profilaxis de ETEV ante situaciones de riesgo tromboembólico.

6.2. Trombofilias adquiridas

De todas las causas adquiridas que suponen un estado de hipercoagulabilidad, nos centraremos para este trabajo en el síndrome antifosfolípido.

a) Síndrome antifosfolípido (SAF)

Es la causa más frecuentemente responsable de los estados de hipercoagulabilidad. La primera descripción de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) fue la comunicación, en 1952 por Conley y Hartmann[48], de la presencia de anticuerpos con actividad anticoagulante circulante, que Feinstein y Rapaport[49] denominaron en 1972, anticoagulante lúpico, por su frecuente asociación con el lupus eritematoso sistémico (LES). Los AAF constituyen un grupo heterogéneo de autoanticuerpos. Inicialmente, se pensó que estaban formados por inmunoglobulinas que reconocían los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares, aunque, actualmente se conoce que están dirigidos contra proteínas plasmáticas unidas a fosfolípidos con carga negativa. Los AAF tradicionales son el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (ACA).

En los años ochenta del siglo XX, se publicaron los primeros trabajos que relacionaban la aparición de fenómenos trombóticos tanto arteriales como venosos, abortos recurrentes y trombocitopenia, con la presencia de anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de las membranas celulares[50]. Esta combinación de AAF y manifestaciones clínicas fue denominado inicialmente síndrome anticardiolipina[51] y posteriormente SAF[52]. Este conjunto de síntomas y signos fue identificado inicialmente en pacientes con LES, aunque luego se ha comunicado asociado a otras enfermedades autoinmunes, infecciones, neoplasias y ciertos tratamientos farmacológicos.

Actualmente se clasifica el SAF como secundario o primario, dependiendo de si se asocia o no a otra enfermedad autoinmune, la más frecuente de las cuales es el LES[53]. Aproximadamente el 30% de los pacientes con LES tiene AAF y un 30% de éstos desarrollan clínica de SAF[52].

Características y determinación de los anticuerpos antifosfolípido

Como hemos señalado, los AAF constituyen una familia heterogénea de inmunoglobulinas que van dirigidas contra fosfolípidos de membrana o contra complejos proteína-fosfolípido. En un mismo paciente pueden existir diferentes inmunoglobulinas o presentarse sólo una de ellas aisladamente. La detección de ACA y AL son las técnicas más útiles en la identificación de pacientes con sospecha de SAF.

La prevalencia de AL y ACA en la población general oscila entre el 3% y el 5%, dependiendo del tipo de anticuerpo estudiado y de la edad[54,55]. Sin embargo, no se produce trombosis en todos los individuos. En pacientes diagnosticados de SAF, la detección aislada de ACA está presente en un 80%, y la de AL en un 20%. La detección combinada de ambos se puede observar en un 60% de los casos.

La síntesis y la detección de estos anticuerpos pueden producirse en el contexto de algunos fármacos (tales como los agentes anti-TNFα), en determinadas infecciones, y en neoplasias[56]. Dado que se pueden detectar en una gran variedad de situaciones clínicas, es necesario que se realice una confirmación de la positividad de los AAF, por lo menos con un intervalo de 6 semanas de separación, aunque algunos autores han sugerido que este tiempo puediera ser insuficiente, ya que en determinadas infecciones, la detección de los AAF pueden perdurar hasta varios meses.

Anticuerpos anticardiolipina

Es la prueba más sensible para la detección de AAF. Los ACA reaccionan con fosfolípidos, tales como la cardiolipina o unidos a proteínas plasmáticas como la β2- glicoproteína I (β2-GPI), la protrombina o la anexina V. La detección de los ACA se hace habitualmente mediante técnicas de ELISA *(enzime-linked immunoabsorbent assay)* utilizando suero bovino como fuente de β2-GPI. Así se detectan no sólo los ACA dirigidos contra la cardiolipina pura, sino también contra los complejos cardiolipina-β2-GPI, conocidos como anticuerpos anti-β2-GPI dependientes. Solamente los títulos altos se consideran significativos, aunque realmente el título de éstos no permite predecir sus efectos patogénicos.

Los anticuerpos anti-β2-GPI están presentes en un número significativo de pacientes con SAF. Tienen una mayor especificidad en cuanto a la relación con la trombosis se refiere, pero su sensibilidad es más baja que la de los ACA. Los anticuerpos anti-β2-GPI están normalmente presentes junto con otros AAF. En un porcentaje muy bajo de pacientes con SAF puede ser el único AAF presente, por tanto, su determinación no es necesaria en un primer paso para identificar pacientes con sospecha de SAF. A pesar de que su detección ha sido incluída dentro de los criterios para la clasificación de SAF, esta técnica no está aún bien estandarizada. Con las técnicas antes mencionadas, y usando β2-GPI como cofactor, se pueden detectar anticuerpos de los isotipos IgG, IgM e IgA, aunque son los dos primeros, los reconocidos en los criterios de clasificación de Sapporo[57].

Anticoagulante lúpico

El llamado AL son inmunoglobulinas que se comportan como inhibidores adquiridos de la coagulación, es decir, es una medida funcional de la

alteración que algunos AAF producen en determinadas pruebas de coagulación *in vitro*. Su detección se basa en un proceso que consta de 4 pasos: el primero es la demostración de la prolongación de un test de coagulación dependiente de fosfolípidos, tales como el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA), el test de Russell o el tiempo de caolina. La sensibilidad del test puede mejorarse disminuyendo la cantidad de fosfolípido. Seguidamente, hay que demostrar que la prolongación del test usado se mantiene al añadir plasma de un sujeto sano. Posteriormente, se debe añadir concentraciones altas de fosfolípidos y corregirse el test, hecho que diferencia al AL de otros inhibidores de la coagulación y, finalmente, se deben descartar otras coagulopatías.

Diagnóstico de SAF

Los criterios para incluir a un paciente dentro del SAF han ido variando a lo largo del tiempo, y todavía, en la actualidad, siguen sometidos a una revisión crítica.

El diagnóstico del SAF se basa en criterios clínicos y de laboratorio. Hasta 1999, los más utilizados fueron los llamados criterios clásicos propuestos por Harris[58] y que se muestran en la tabla 3:

Tabla 3: Criterios clásicos para el diagnóstico de SAF

Criterios clínicos	Criterios analíticos
1. Trombosis venosa (una o más) 2. Trombosis arteriales (1 o más) 3. Trombocitopenia 4. Abortos de repetición	1.ACA IgG (títulos moderados/altos) 2.ACA IgM (títulos moderados/altos) 3.Anticoagulante lúpico

Como manifestaciones clínicas se incluyen trombosis arteriales o venosas, abortos recurrentes y trombocitopenia. Los criterios de laboratorio precisan la detección de anticoagulante lúpico o de ACA de los isotipos IgM o IgG a títulos moderados o altos. Para el diagnóstico de SAF se requiere un criterio clínico y otro de laboratorio y que éste último se confirme en una nueva determinación tras un intervalo de, al menos, 6 semanas. Sin embargo, con estos criterios clásicos no quedaban recogidas otros hallazgos aparentemente asociados a la enfermedad como son, entre otros, la anemia hemolítica, la lívedo reticularis, las valvulopatías, la mielopatía, la corea, la hipertensión pulmonar, los ACA de clase IgA u otros autoanticuerpos[53]. Así, en 1990, con la finalidad de mejorar los criterios para el diagnóstico del SAF se publicaron los criterios de consenso de Sapporo[57] (Tabla 4):

Tabla 4: Criterios del consenso de Sapporo

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
1. Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso en cualquier órgano en ausencia de vasculitis. Se exceptúa la tromboflebitis superficial. 2. Complicaciones obstétricas: - Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal a partir de la semana 10 de gestación. - Uno o más partos prematuros antes de la semana 34 de gestación por preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria -Tres o más abortos consecutivos inexplicables antes de la semana 10 de gestación.	1. ACA IgG o IgM (títulos moderados o dos altos) 2. Anticoagulante lúpico (AL

En esta nueva clasificación se excluyó la trombocitopenia como manifestación clínica definitoria de SAF. Por tanto, los criterios diagnósticos clínicos quedaron reducidos a dos: por un lado, las trombosis arteriales, venosas o capilares, exceptuándose la tromboflebitis superficial, y por otro, las complicaciones obstétricas. Por su parte, los criterios diagnósticos de laboratorio continuaron siendo la presencia de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM a títulos moderados o altos en dos o más ocasiones separadas al menos 6 semanas y medidos por un ELISA dependiente de la β2-GPI y la presencia de AL en dos o más ocasiones separadas al menos 6 semanas y detectados de acuerdo con las recomendaciones de las guías de la Sociedad International de Trombosis y Hemostasia (ISTH)[59].

Estos nuevos criterios tampoco recogían todas las manifestaciones clínicas identificadas en sujetos con SAF. Así, en el año 2000, en el simposio de Tours[60] se añadió el concepto de "probable SAF" y de "posible SAF", basándose en ciertas manifestaciones no contempladas en los criterios de Sapporo. Aparecieron así, nuevos criterios menores, que se

pueden clasificar en manifestaciones clínicas y/o criterios de laboratorio relacionados con el SAF y no incluídos en los criterios de Sapporo (Tabla 5):

Tabla 5: Criterios menores clínicos y de laboratorio

Criterios menores clínicos:	***Criterios de laboratorio:***
Ataque isquémico transitorio Corea Mielitis transversa Convulsiones Enfermedad valvular no reumática Lívedo reticularis Úlceras cutáneas en extremidades Hemorragia adrenal bilateral Hipertensión pulmonar Nefropatía Anemia hemolítica AI Trombocitopenia Abortos antes de la 10ª semana Historia familiar de LES o SAF	*ACA isotipo IgA* *AC antiβ2-glicoproteína I* *VDRL falsamente positivo* *AC antimitocondriales* *AC antiprotrombina* *Acantifosfatidil-etanolamina* *Ac anti-LDL oxidasa*

El Simposio de Tours[60] preconizaba considerar como **SAF definido** si se cumplían los criterios de Sapporo, **probable SAF** si se presentaba al menos un criterio clínico mayor y al menos un criterio de laboratorio menor o bien, dos o más criterios clínicos menores y al menos un criterio mayor de laboratorio, y **posible SAF** si se cumplía un criterio clínico menor y al menos un criterio de laboratorio mayor.

En 2006 se publicaron unos nuevos criterios para el diagnóstico del SAF, fruto de una nueva conferencia de consenso que tuvo lugar en Sydney[61] (Ver tabla 6). En estos nuevos criterios se mantienen inalterados los criterios clínicos de Sapporo, que incluyen las trombosis arteriales, venosas y de pequeño vaso, y las complicaciones obstétricas, pero se producen dos cambios en los criterios de laboratorio. En primer lugar, se aumenta a 12 semanas el tiempo requerido entre dos determinaciones positivas de los

AAF, y en segundo, se añaden como criterio mayor los anticuerpos anti-β2-GPI de clase IgG o IgM a títulos altos o medios. Además, se reconocen como manifestaciones asociadas al SAF, aunque no definitorias del mismo, la *livedo reticularis,* la trombocitopenia, la neuropatía, la enfermedad vascular cardiaca, las manifestaciones neurológicas, los ACA de isotipo IgA, los anticuerpos anti- β2-GPI de clase Ig A, los anticuerpos antifosfatidil-etanolamina, los anticuerpos antiprotrombina y los anticuerpos antifosfatidil-serina-protrombina.

Tabla 6: Criterios de Sydney para el diagnóstico de SAF

Criterios clínicos	**Criterios de laboratorio**
1.Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso en cualquier órgano en ausencia de vasculitis. Se exceptúa la tromboflebitis superficial. 2.Complicaciones obstétricas: - Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal a partir de la semana 10 de gestación. - Uno o más partos prematuros antes de la semana 34 de gestación por preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria -Tres o más abortos consecutivos inexplicables antes de la semana 10 de gestación.	1.ACA IgG o IgM (títulos moderados o altos) 2.Anticoagulante lúpico (AL) 3.Anticuerpos anti-β2- glicoproteína I Ig G o Ig M (títulos moderados o altos)

b) Otras causas de trombofilia adquirida: Entre ellas podemos señalar las enfermedades hematológicas, las vasculitis, los traumatismos, las prótesis valvulares y vasculares, la cirugía, los catéteres centrales y los cuerpos extraños, las neoplasias, la hormonoterapia, la enfermedad médica aguda y el daño medular.

6.3. Homocisteína

La homocisteína es un aminoácido sulfurado no esencial que se sintetiza en el organismo a partir de otro: la metionina. La única fuente de metionina es la ingesta, a partir principalmente de proteínas animales.

El metabolismo de la homocisteína está muy relacionado con las vitaminas B6, B12 y el ácido fólico. La metionina que proviene de la ingesta se metaboliza, principalmente en el hígado, en homocisteína (Figura 4). A partir de aquí, la homocisteína puede seguir dos vías:

1. *Remetilación:* se transforma de nuevo en metionina, mediante un proceso catalizado por la enzima metionina sintetasa y dependiente de la vitamina B12 y del N-metil-tetrahidrofolato (que actúan como cofactor y como dador de metilo respectivamente).

2. *Transulfuración:* se une a serina y se transforma en cisteína, que se elimina por la orina. Esta segunda vía depende de la enzima cistationina β-sintetasa, que emplea a la vitamina B6 como cofactor [62].

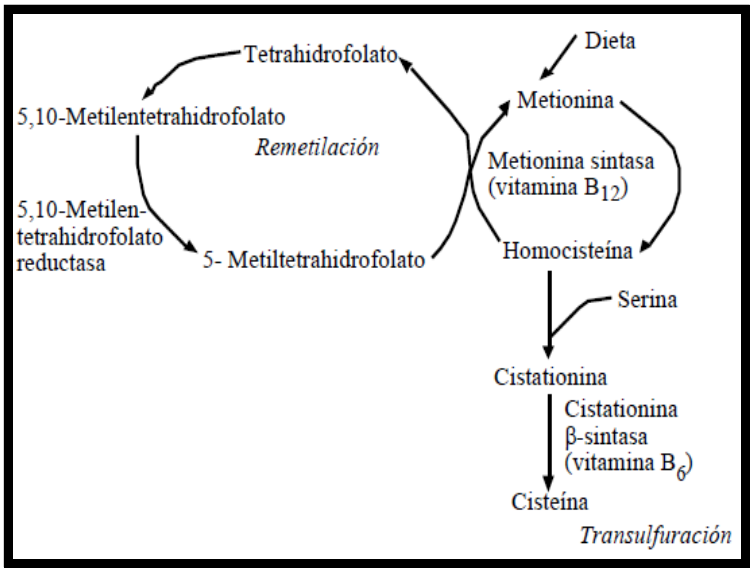


Figura 4: Metabolismo de la homocisteína [63]

a) Causas de hiperhomocisteinemia

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína varían en relación con la dieta, los factores genéticos, la edad, el sexo, la menopausia y otras variables fisiológicas y relacionadas con los hábitos de vida. Entre todos los factores mencionados, el déficit de folatos en la dieta es la causa principal de esta alteración. Alrededor de dos tercios de los casos de hiperhomocisteinemia registrados en un estudio de 8000 individuos de la población general, se relacionaban con una concentración plasmática baja de folato[64]. El déficit de vitaminas B12 y B6 es otra causa de deficiencia de homocisteína, ya que, ambas vitaminas actúan como sustratos en su metabolismo.

Los polimorfismos de los genes que codifican las enzimas que participan en el metabolismo de la homocisteína representan otra causa de hiperhomocisteinemia. La mutación C677T en el gen de la enzima metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es muy frecuente en la población general de nuestro medio (15%)[65]. Dicha mutación se ha asociado con niveles elevados de homocisteína, pero no se ha demostrado que esté relacionada con el riesgo de trombosis.

Debe destacarse que los factores genéticos tienen una influencia muy inferior que los factores nutricionales sobre la homocisteinemia. Además, entre otras causas de niveles elevados de homocisteína se encuentran numerosas enfermedades y el consumo de una amplia variedad de fármacos que interfieren en su metabolismo (Tabla 7):

Tabla 7: Causas de hiperhomocisteinemia

Déficit nutricionales: folato, vitamina B12, vitamina B6
Mutaciones de las enzimas esenciales: MTHFR (C677T), cistationina β-sin-tetasa, metionina sintetasa
Edad/sexo
Menopausia
Tabaquismo
Inactividad física
Consumo abundante de café
Enfermedades crónicas: insuficiencia renal, psoriasis grave, cáncer, leucemia linfoblástica aguda, LES, diabetes mellitus, hipotiroidismo, trasplante de órganos
Fármacos: metrotrexato, teofilina, tiacidas, antirretrovirales, fenitoína, levodopa, AO, carbamazepina, ácido nicotínico, ciclosporina, azatioprina

El rango de variación normal de homocisteína en plasma es de 5 a 15µmol/l, de modo que la hiperhomocisteinemia se ha clasificado, de modo arbitrario, en los siguientes grados:

- Moderada: 16-30 µmol/l.
- Intermedia: 31-100 µmol/l.
- Grave: más de 100 µmol/l.

b) La homocisteína como factor de riesgo vascular

El primer trabajo que sugiere un efecto aterogénico de la homocisteína fue publicado por McCully en el año 1969[66]. Desde entonces, numerosos estudios de casos y controles y transversales han demostrado que existe una clara asociación entre la elevación de la homocisteína plasmática y el riesgo de enfermedad vascular periférica, cerebral y coronaria. Además, los estudios prospectivos, algunos con más de 10 años de seguimiento, apoyan la misma hipótesis[64,67-70].

La relación entre la concentración de homocisteína y el riesgo cardiovascular es gradual y continua, y no existe un valor umbral a partir del cual empieza o desaparece el riesgo. Los estudios de base poblacional, de casos y controles anidados, han mostrado que por cada 5µmol/L que aumenta la concentración de homocisteína, el riesgo cardiovascular se incrementa en un 20-30% [67,70]. La prevalencia de la hiperhomocisteinemia, (definida como una concentración de homocisteína superior al percentil 90 de la población sana), en los pacientes con enfermedad coronaria prematura en nuestro medio, es del 22% [70].

La hiperhomocisteinemia se asocia a un mayor riesgo de enfermedad coronaria, pero también de enfermedad vascular cerebral, arteriopatía periférica de las extremidades inferiores y trombosis venosa. El valor predictivo del riesgo cardiovascular propio de la homocisteína es más acusado en los pacientes que ya han sufrido un episodio isquémico, independientemente del territorio afectado, y en los que tienen enfermedades preexistentes que predisponen a la trombosis, como la insuficiencia renal, la diabetes mellitus, el lupus eritematoso y el tromboembolismo venoso. También se ha observado que la elevación de la homocisteína es un potente factor de riesgo de demencia y de enfermedad de Alzheimer, que guarda una relación independiente y gradual con el grado de deterioro cognitivo[71]. La hiperhomocisteinemia, por otra parte,

aumenta el riesgo asociado a la hipercolesterolemia y a otros factores genéticos que predisponen al tromboembolismo venoso, como el Factor V Leiden[39].

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo de arteriosclerosis independiente de otros factores como el tabaco o el colesterol, y tiene un efecto multiplicativo con otros factores como el tabaco o la hipertensión arterial [72]. Cifras mayores de 14 µmol/L, representan un mayor riesgo de arteriosclerosis, y éste es mayor cuanto mayor sea la concentración de homocisteína. Se ha estimado que el 10% del riesgo de enfermedad coronaria en la población general es atribuible a la homocisteína [70]. Sin embargo, por ahora se acepta esta asociación con cautela, por dos razones: en primer lugar, los estudios prospectivos han mostrado en ocasiones resultados contradictorios, y en segundo lugar, porque no se han realizado aún ensayos clínicos que demuestren que la disminución de la homocisteína plasmática conlleve una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular.

c) Mecanismo por el que la hiperhomocisteinemia produce arterioesclerosis

La homocisteína en el plasma se oxida en homocistina, homocisteína tiolactona y otros compuestos. En este proceso, se forman peróxido de hidrógeno y radicales libres, muy reactivos y que producen lesión endotelial [73]. El endotelio dañado deja expuesta a la matriz subendotelial, con lo que se estimula la agregación plaquetaria[74].

Los radicales libres pueden llevar a cabo la oxidación de los lípidos, y entre ellos las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las cuales, tienen un efecto tóxico sobre la pared vascular y son fácilmente reconocidas y captadas por los macrófagos del endotelio[75].

Por otra parte, cuando la concentración de homocisteína está aumentada, la formación de la homocisteína tiolactona, que es muy reactiva, también está aumentada. Esta forma de homocisteína produce a nivel hepático agregados con las partículas de colesterol LDL, con una mayor afinidad por la fibrina que éstas. Así, llegan al torrente sanguíneo donde son captados por los macrófagos de la pared arterial que los degradan, liberando lípidos y colesterol que se depositan en las placas de ateroma. Se ha señalado también que la homocisteína tiolactona alteraría el metabolismo de las células endoteliales, favoreciendo la formación de más radicales libres y produciendo mayor daño endotelial[76]. En la figura 5, se resumen los mecanismos de producción de arteriosclerosis por la elevación de los niveles de homocisteína [63].

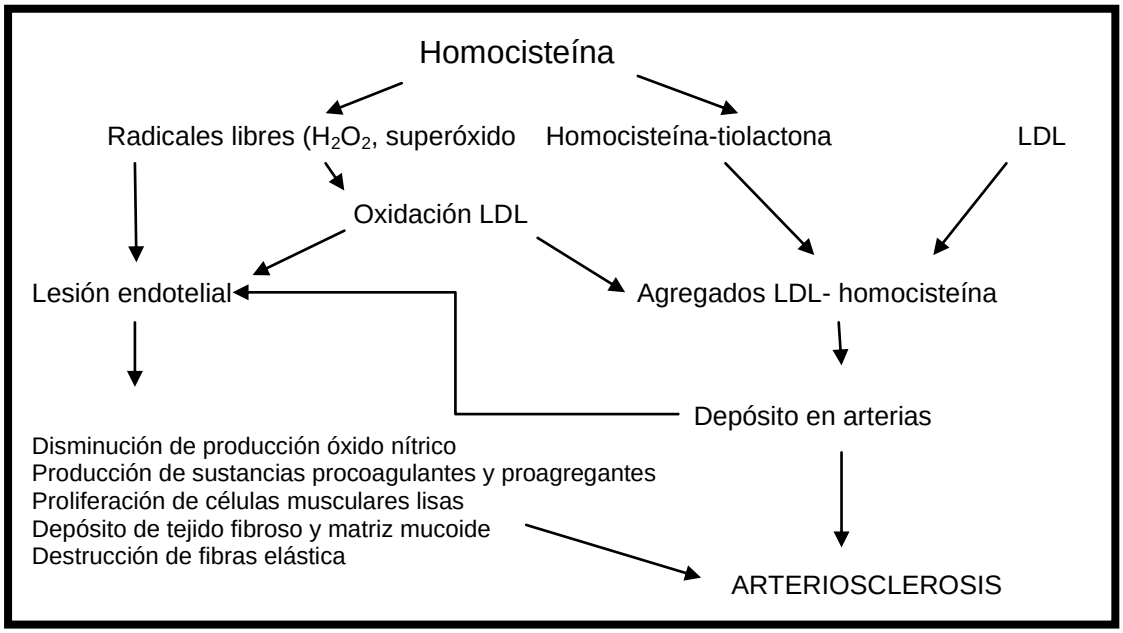


Figura 5. Mecanismos propuestos de la génesis de ateriosclerosis por la hiperhocisteinemia.

d) Tratamiento de la hiperhomocisteinemia

Si la mayor parte de los casos de hiperhomocisteinemia se deben a un déficit de vitamina B6, B12 y ácido fólico, y se sabe que sus suplementos

disminuyen la concentración de homocisteína plasmática, es lógico pensar que el aporte dietético de estas vitaminas disminuiría el riesgo de enfermedad vascular. Sin embargo, aún no se ha completado ningún ensayo clínico que lo demuestre.

6.4. Relación entre la trombofilia y la obstruccion venosa retiniana

Las alteraciones de la coagulación han demostrado ser un importante factor de riesgo de enfermedad tromboembólica en la población general. Sin embargo, el papel de la trombofilia en la OVR es controvertido. En la OVR solamente se ha encontrado una relación relevante con el síndrome antifosfolípido y con los niveles de homocisteína (trombofilia adquirida), siendo menor esta relación con la trombofilía genética [2,14].

Además de los niveles elevados de homocisteína, factor independiente de riesgo vascular como se explicó previamente, también los niveles bajos de vitamina B6 y de ácido fólico, han sido identificados como factores de riesgo de OVR[77].

Las controversias entre los resultados de los diferentes autores sobre la trombofilia en la OVR se deben a la escasez de estudios prospectivos con un amplio número de pacientes. Los datos publicados hasta el momento consisten en pequeñas series, principalmente retrospectivas, de pacientes reclutados a partir de diferentes bases de datos de estudios clínicos[78]. Además, la mayoría de los estudios disponibles han valorado solo una o unas pocas alteraciones de la coagulación, a menudo en un número limitado de pacientes, y son escasos los estudios prospectivos que asocian la OVR con la trombofilia[2,15,77-78].

Janssen et al.[14] confirmaron, en el metaanálisis más amplio publicado hasta la fecha, que los niveles elevados de homocisteína (OR:8.9; IC 95%: 5.7- 13.7), los anticuerpos anticardiolipina (OR:3.9; IC 95%:2.3-6.7) y el anticoagulante lúpico (16 casos positivos de 315 pacientes con OVR y 3 en

382 controles) estaban asociados con la OVR. En cuanto a la trombofilia genética, encontraron que la presencia de la mutación del Factor V Leiden (OR:1.5, IC 95%: 1.0-2.2) y la mutación del factor II (OR:1.6; IC 95%: 0.8-2.3), se asociaban con la OVR en menor medida, sin presentar relación con el resto de alteraciones genéticas.

Gluek et al. [24], observaron que los niveles elevados de homocisteína y del título de anticuerpos anticardiolipina eran más frecuentes en los pacientes con OVR que en los controles (OR: 8.6 y 6.3, respectivamente). En relación con la trombofilia genética, Rehak et al.[78] encontraron en estos pacientes, un discreto aumento de la prevalencia de APC-R y del factor V Leiden. Russo et al. [79] también observaron un ligero aumento de la mutación del factor II, en los pacientes con OVR. Sin embargo, Martinez et al.[2], no encontraron diferencias en cuanto a la trombofilia genética, aunque sí observaron un aumento de la homocisteína y de los anticuerpos antifosfolípido en estos sujetos.

En un estudio previo de menor tamaño, Glueck et al.[80] identificaron una asociación entre los niveles elevados de homocisteína y la mutación en el factor V, pero no se pudo establecer la relación entre la positividad de los anticuerpos anticardiolipina y/o del anticoagulante lúpico y la OVR.

Kuhli-Hattenbach et al.,[15] diseñaron un estudio prospectivo de casos (n=228) y controles (n=130) agrupados por edad. Los resultados obtenidos indicaron que la presencia de trombofilia estaba asociada con el desarrollo de OVR en sujetos menores de 45 años en el momento del diagnóstico o con un evento tromboembólico previo, con una historia familiar de trombosis, o en los pacientes sin otros FRV que pudieran explicar el episodio de OVR .

Dado que la media de la edad de aparición de la OVR es de 65 años, es lógico pensar que en estos pacientes, son los factores de riesgo vascular o

la enfermedad vascular subclínica los que con más fuerza se relacionan con la aparición de OVR. Por ello, y como la enfermedad tromboembólica es el resultado de una interacción entre factores genéticos y la influencia del ambiente, hay autores que apuntan que sería razonable que el cribado de la trombofilia genética en los pacientes con OVR se realizase solamente en pacientes más jóvenes, con OVR bilateral, sin FRV o con historia personal o familiar de trombosis. En el resto de pacientes con OVR, se ha sugerido que solo estaría indicada la valoración de la trombofília adquirida (síndrome antifosfolípido y homocisteína)[15,24].

Por otra parte, algunas enfermedades inflamatorias sistémicas, como las vasculitis y las enfermedades autoinmunes también podrían incrementar el riesgo de OVR [10]. Carbone et al.,[81] encontraron que aquellos pacientes con AAF y OVR presentaban una frecuencia elevada de ANAs, bajos niveles de C4, baja actividad del complemento (CH100), altos niveles de IgA e incremento de inmunocomplejos circulantes. Este hecho sugirió que estos sujetos podrían formar parte de un subgrupo de pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar enfermedades autoinmunes sistémicas. Algunas características inmunológicas, como la positividad de los ANAs y el incremento de inmunocomplejos circulantes en pacientes con AAF y OVR, podrían diferenciar aquellos individuos de las enfermedades oculares con base inmunológica. Asimismo, los pacientes con las alteraciones descritas, deberían ser sometidos a un estrecho seguimiento clínico, ante una posible evolución hacia una conectivopatía.

7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA OVR

7.1. Obstrucción venosa central de la retina

Se produce una importante pérdida de agudeza visual, grave, indolora y de carácter agudo, aunque de instauración más lenta que en las

obstrucciones arteriales. Puede referirse el antecedente de visión borrosa los días previos.

Oftalmoscópicamente, se pueden observar diferentes signos en función de la fase en la que se valore la OVR:

1. *Fase aguda:* Se observa tortuosidad y dilatación en todo el trayecto venoso, con hemorragias retinianas profundas y superficiales que irradian desde el disco hacia la periferia en todos los cuadrantes, edema macular (EM), edema de papila, engrosamiento venoso y exudados algodonosos peripapilares debidos a isquemia focal en los cuatro cuadrantes (Figura 6). Aparecerá un defecto papilar aferente en las formas isquémicas.

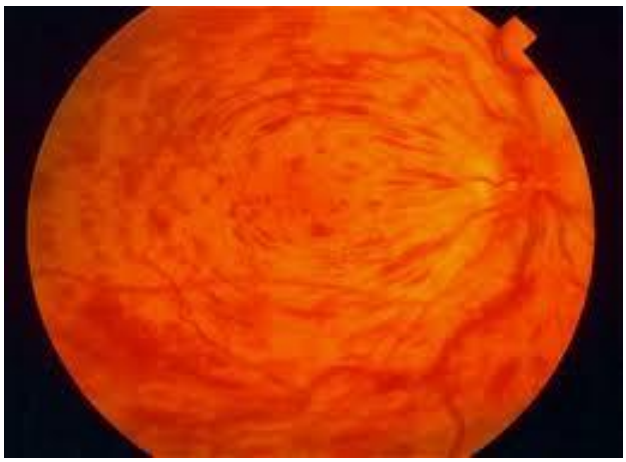


Figura 6: Obstrucción venosa central, en la que se observa la afectación de los cuatro cuadrantes.

2. *Fase crónica:* Vasos colaterales en papila y retina, dilatación y tortuosidad venosa persistente, envainamiento venoso, estrechamiento arteriolar y anomalías maculares (edema macular crónico y alteraciones pigmentarias maculares). El proceso de neovascularización aparece en el 15-34% de las formas no isquémicas y hasta en el 50% en las formas isquémicas[82]. La formación de vasos colaterales intenta compensar la

obstrucción, siendo en ocasiones bastante prominentes, lo que puede plantear confusión con neovasos.

7.2. Obstrucción venosa retiniana periférica

Se produce a nivel de los cruces arteriovenosos. El defecto campimétrico depende de la localización y de la forma clínica (isquémica o edematosa).

Aparece un escotoma o una pérdida campimétrica sectorial/altitudinal (solo en las formas isquémicas). Si la obstrucción está localizada en la cabeza del nervio óptico, el escotoma será hemisférico. Si se localiza en una rama nasal o temporal, principal o secundaria, el escotoma será sectorial, con o sin compromiso macular. Los escotomas situados en la retina nasal pueden pasar clínicamente desapercibidos. Los pacientes con OVR periférica con afectación macular, típicamente refieren visión central borrosa.

Desde el punto de vista oftalmoscópico, se observan los mismos signos que en la OVRC limitados al territorio vascular afectado (Figura 7).

1. *Fase aguda:* Dilatación venosa y hemorragias retinianas superficiales en un sector bien delimitado (área de drenaje de la vena). Otros signos: edema macular, exudados algodonosos, estrechamiento arteriolar.

2.

Figura 7: Obstrucción venosa retiniana de rama temporal, en la que se observa una afectación de la retina limitada a un sector determinado.

3. *Fase crónica:* El edema macular es la causa más común de pérdida visual crónica. Los signos de la fase aguda desaparecen en 6-12 meses y aparecen signos de cronicidad, como shunts arteriovenosos, circulación colateral, microaneurismas, exudados lipídicos, alteraciones maculares crónicas (edema macular persistente, alteración del epitelio pigmentario de la retina con dispersión de pigmento, fibrosis subretiniana, membranas epirretininas), neovascularización papilar o retininana (36% de los casos en las formas iquémicas), hemorragia vítrea.

7.3. Obstrucción venosa retiniana hemicentral

En ella se encuentran signos y síntomas típicos. Se produce una disminución de la agudeza visual si se afecta el área macular, existe escotoma altitudinal en la zona afecta y la oftalmoscopía es similar a la encontrada en la OVRC, pero en la mitad de la retina implicada en la obstrucción. Desde el punto de vista clínico y fisiopatológico está más próxima a la oclusión de la vena central, aunque con mayor riesgo de neovascularización que ésta[83].

8. DIAGNOSTICO DE LA OVR

La evaluación diagnóstica de la OVR, al igual que en otras enfermedades de la retina, comienza con la historia clínica y un examen oftalmológico completo, que incluya un test de agudeza visual mediante el uso de un gráfico de Snellen o LogMAR, campos visuales de confrontación, reacción pupilar a la luz y funduscopia. Pueden realizarse pruebas diagnósticas como la angiografía fluoresceínica (AGF) o la tomografía de coherencia óptica (OCT) para confirmar el diagnóstico, seguir la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento del área afectada. Entre las pruebas más relevantes en el estudio de la OVR:

a) La **agudeza visual (AV)** se puede reducir de forma parcial y unilateral dependiendo de la extensión de retina afectada y si la mácula está o no afectada.

b) Los **tests de campo visual por confrontación** pueden demostrar un defecto visual periférico que se corresponde con un área de retina no perfundida, en una OVR de rama.

c) La **funduscopia** en la OVR central y/o de rama, debería revelar edema y hemorragia, así como dilatación de las venas retinianas.

En pacientes con una OVR de rama, la aparición de hemorragia retiniana es focal o en forma de cuña con el vértice situado en el punto de cruces arteriovenosos. El edema retiniano en esta región aparece en distintos grados. La distribución corresponde al área de drenaje de la vena. Puede haber dilataciones venosas que irradian desde el cruce arteriovenoso.

En pacientes con OVR central, la hemorragia retiniana es típicamente dispersa y difusa, con edema desde el disco óptico en algunos casos (ver descripción en el apartado de manifestaciones clínicas).

d) La **angiografía fluoresceínica (AGF)**, diferencia las oclusiones venosas isquémicas de las formas no isquémicas. Determina la extensión de la isquemia y el edema macular, confirma el diagnóstico en los casos dudosos y diferencia las telangiectasias de los neovasos. Puede tener un cierto valor pronóstico en la recuperación de la AV, en la valoración de la mácula y en la presencia de isquemia macular severa con agrandamiento de la zona avascular foveal, especialmente en las formas isquémicas de OVR central. Habitualmente la AGF no se realiza en la fase aguda de la obstrucción vascular, por el efecto pantalla de las hemorragias. Se suele esperar de 3 a 6 meses desde el inicio de la fase aguda.

La AGF en la OVR central permite diferenciar formas isquémicas de no isquémicas:

1. OVR central no isquémica, parcial, edematosa o hiperpermeable: Representan el 75% de los casos. Conllevan un mejor pronóstico, aunque la mayor complicación es el edema macular cistoide. Un tercio de los casos pueden evolucionar a formas isquémicas.

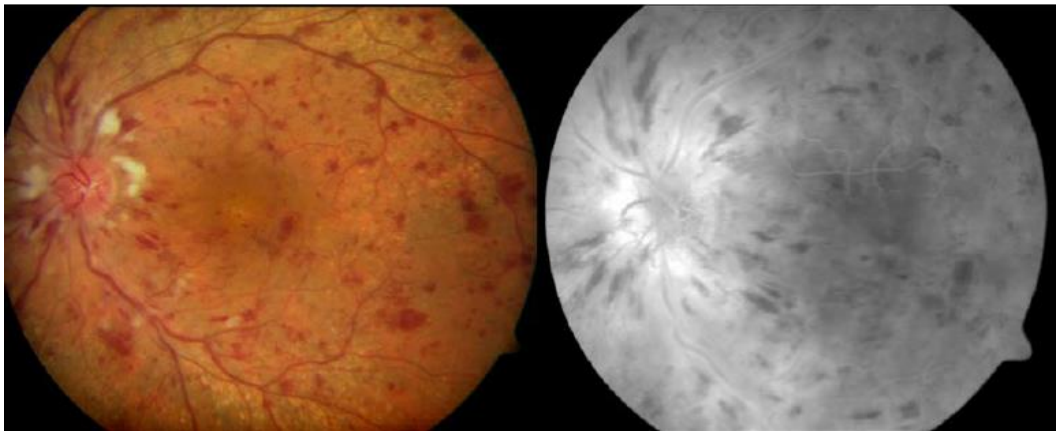


Figura 8. OVR central edematosa.

2. OVR central isquémica o total: Representa el 25% de los casos. Tienen un peor pronóstico y desarrollan neovasos en el 35% de los casos. La principal complicación es el glaucoma neovascular.

La AGF en la OVR de rama permite diferenciar formas no isquémicas e isquémicas. Esta última tiene mayor riesgo de neovascularización. La localización y la extensión del área capilar no perfundido en la OVR de rama es útil para predecir la agudeza visual y el riesgo de neovascularización.

La AGF en la OVR hemicentral diferencia formas isquémicas y no isquémicas (al menos ¾ de los casos son no isquémicas).

e) La **Tomografía de coherencia óptica (OCT),** es fundamental en el estudio de las oclusiones venosas para evaluar cuantitativamente si existe EM y la respuesta al tratamiento. Se debe hacer en el momento del diagnóstico y antes del tratamiento (la indicación y el tipo de tratamiento dependen en gran medida de sus resultados), y en cada visita de seguimiento tras el tratamiento (mensual o trimestral durante el primer año).

9. TRATAMIENTO DE LA OVR

9.1. Tratamiento médico

Los objetivos del tratamiento son identificar y controlar los factores de riesgo que pueden ser modificables, así como actuar sobre las complicaciones oftalmológicas que son la causa de la disminución de la AV y pueden dar lugar a una pérdida parcial o total de la visión.

Se ha señalado anteriormente que la hipertensión arterial, y en menor medida el resto de FRV asociados a la arterioesclerosis (hipercolesterolemia, diabetes mellitus, tabaquismo, hiperhomocisteinemia,...) son los causantes fundamentales de la OVR. Por tanto, en todos los pacientes con OVR, se debe ajustar hacia los niveles óptimos posibles, el riesgo vascular, corrigiendo aquellos factores en los

que se aprecie alteración susceptible de tratamiento y evitando el tabaquismo. En este sentido, la normalización de los niveles vitamínicos y de la homocisteína, podrían reducir el riesgo de una futura OVR, y el riesgo de trombosis en otros lechos vasculares[24].

No está claramente establecida la terapia antiagregante o anticoagulante en pacientes con OVR[84]**.** Hay pocas recomendaciones, y no se establecen pautas de intervención claras, principalmente por la falta de ensayos clínicos controlados. Dado que el tratamiento anticoagulante y los fármacos antiagregantes son efectivos en pacientes con trombosis venosa y arterial, y considerando que la OVR es un tipo de trombosis en una localización inusual, el planteamiento del tratamiento médico de esta enfermedad se sustenta fundamentalmente en estas dos opciones:

a) Anticoagulación

Los **fármacos anticoagulantes** estimulan la fibrinólisis fisiológica e inhiben la coagulación a nivel del trombo. Los más utilizados son la heparina de bajo peso molecular (HBPM), y los fármacos antagonistas de la vitamina K, en nuestro medio, el acenocumarol. La terapia anticoagulante es de elección en la enfermedad tromboembólica venosa, pero su eficacia en la OVR es más controvertida. Las complicaciones hemorrágicas son una de las limitaciones de más peso, por lo que es necesario considerar el balance riesgo/beneficio, aunque los estudios disponibles señalan que el riesgo de hemorragia es bajo[85-87].

En la OVR, el tratamiento con fármacos anticoagulantes mejora la recanalización (parcial o completa) de las venas obstruídas, con un mejor resultado confirmado por AGF y una mejor recuperación de la agudeza visual, siendo ésta significativa en los pacientes menores de 50 años y no en los mayores de esa edad. Estos hallazgos se han confirmado en el subgrupo de pacientes tratados con terapia anticoagulante, donde la

eficacia en la reperfusión en la OVCR fue favorable, independientemente de la edad [17].

Sin embargo, otros estudios han señalado que en los sujetos anticoagulados, por fibrilación auricular en la mayoría de los casos, este tratamiento no evitó la aparición de una OVR[88,89], lo que iría en contra de su eficacia, aunque los datos en este sentido son muy escasos para poder extraer conclusiones generalizables.

b) Antiagregación

El uso de **agentes antiagregantes,** como la aspirina o la ticlopidina, es empírico y son empleados en un porcentaje elevado de pacientes con FRV y OVR[90]. Su uso parece razonable, por un lado, para la prevención de eventos cardiovasculares y, por otro, para el tratamiento del evento trombótico ocular.

Terapia anticoagulante *vs.* antiagregante

Se han diseñado varios trabajos sobre la terapia anticoagulante en la OVR en los que se valora la eficacia de este tratamiento en términos de agudeza visual, en la fase aguda de OVCR. Así, Ageno et al.,[85] sugieren que la terapia con HBPM es más eficaz y segura que la aspirina (o pentoxifilina) en el tratamiento de la OVCR. En este estudio aleatorizado, controlado y doble ciego, se concluyó que la administración de parnaparina durante 3 meses fue más eficaz que la aspirina en la prevención de la pérdida visual en pacientes con OVR, apoyando su uso inicial en el manejo de una OVCR en fase aguda.

Squizzato et al.,[86] en un metaanálisis de 384 pacientes (234 con OVR central y 150 con OVR de rama), sugieren que la HBPM podría ser más efectiva, en términos de pronóstico visual, en la fase aguda de la

enfermedad. Lazo- Langner et al.,[91] también sugieren la superioridad de la HBPM frente a la aspirina en estos pacientes.

Respecto a la terapia antiagregante, Di Capua et al.,[92] demostraron una mayor tasa de recurrencia de eventos vasculares en pacientes con OVR previa, con menor, aunque no significativa prevalencia, en aquellos que tomaban aspirina.

9.2. Tratamiento de la trombofilia

La 8ª edición de la guía de tratamiento antitrombótico del American College of Chest Physicians recomienda un mínimo de 3 meses de tratamiento anticoagulante tras un primer episodio de TVP o de embolismo idiopático. Despúes, se debe valorar si se mantiene o no este tratamiento, teniendo en cuenta los factores de riesgo hemorrágico y la accesibilidad a los controles terapeúticos.

Otros autores[93], consideran que el riesgo hemorrágico de mantener este tratamiento se aproxima al riesgo trombótico tras un primer episodio, y sólo lo creen adecuado cuando existe deficiencia en antitrombina, que es la alteración genética con mayor riesgo trombótico, el déficit de proteína C y proteína S, en el síndrome antifosfolípido o en los casos de enfermedad recurrente asociada a factores de riesgo transitorio.

El tratamiento anticoagulante, en la práctica habitual, se mantiene entre 6 meses y 1 año en los primeros episodios de TVP proximal o embolismo pulmonar idiopático, valorándose posteriormente de forma individualizada el riesgo/beneficio de continuar con la anticoagulación en base a la existencia de trombofilia (hereditaria o adquirida), los factores de riesgo trombótico persistentes y el riesgo hemorrágico.

En los pacientes con trombofilia está indicada la profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) ante situaciones transitorias de riesgo, incluyendo el puerperio (6 semanas postparto).

9.3. Tratamiento oftalmológico de la OVR

La fotocoagulación con láser ha sido durante años el único tratamiento sustentado por los estudios disponibles de mayor grado de evidencia [94,95]. En la actualidad, también se dispone de datos de varios estudios clínicos que valoran el uso de glucocorticoides y de agentes inhibidores del factor de crecimiento endotelial (VEGF) y cada vez más, en la práctica clínica, se están usando estas opciones terapeúticas [96].

9.3.1. Tratamiento de la OVR de rama

a) Terapia con láser

Los objetivos básicos de la terapia con láser son prevenir y tratar la neovascularización (fotocoagulación retiniana) y disminuir el edema macular (láser de rejilla)[97]. Este tratamiento no contribuye a mejorar la agudeza visual del paciente por lo que su papel en la OVR es disminuir las complicaciones de la enfermedad.

b) Glucocorticoides

En algunas series de casos se sugiere que la inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona podría ser útil en el tratamiento del edema macular en pacientes con OVR de rama[84,98].

Por otra parte, los implantes intravítreos de dexametasona (Ozudrex®) se evaluaron en el Estudio GENEVA (Global evaluation of implantable dexamethasone in retinal vein occlusion with macular edema), en el que se compararon las dosis de 0,7 mg y 0,35 mg frente a placebo, en pacientes con OVR de rama y central. El fármaco fue bien tolerado y se observó una

mejoría significativa de la AV con ambas dosis respecto al placebo, siendo el efecto beneficioso máximo entre los 60 y los 90 días. Esta terapia tiene aprobado su uso en la OVR tanto en los EEUU como en Europa[84].

c) Fármacos antiangiogénicos

Ranizumab y bevacizumab son agentes antiangiogénicos (anti-VEGF) usados ampliamente en la degeneración macular asociada a la edad. Los pacientes con OVR tienen niveles más altos de VEGF en vítreo que los pacientes control. Los resultados del estudio BRAVO, un estudio sobre el uso de ranizumab en el edema macular secundario a OVR de rama, revelan una mejoría estadísticamente significativa en la AV de los pacientes tratados con ranizumab (Lucentis®) tras un periodo de seguimiento de 6 meses[84].

9.3.2. Tratamiento de la OVR central

a) Terapia con láser

El uso del láser de rejilla no ha demostrado mejorar la pérdida de AV debida al edema macular en la OVR cental. La fotocoagulación retiniana disminuye el riesgo de glaucoma neovascular entre los pacientes con neovascularización en iris[99].

b) Glucocorticoides

El tratamiento con inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona (TAIV) puede conseguir una mejoría transitoria tanto anatómica como funcional del edema macular asociado a los casos de OVR central de acuerdo con algunas series de casos[98].

También se evaluaron los resultados de los implantes de dexametasona intravítreos (Ozudrex®) en el Estudio GENEVA, con resultados similares a los obtenidos en los casos de OVR de rama, es decir, una mejoría

significativa de la AV comparado con el placebo. El efecto máximo también se obtuvo entre los 60 y los 90 días de tratamiento.

c) Terapia antiangiogénica

Ranizumab y bebacizumab también se han emplelado en el tratamiento de la OVR[100-102]. En el estudio CRUISE, que analizó el efecto del ranizumab sobre el edema macular secundario a OVCR, la proporción de pacientes con una mejoría estadísticamente significativa fue mayor en los grupos que recibieron ranizumab (0,3 mg ó 0,5 mg) frente a los que recibieron placebo. Al igual que en el estudio BRAVO, no hubo diferencias significativas en cuanto a efectos adversos, como eventos vasculares sistémicos incluído el accidente cerebrovascular y la mejora en la AV se mantuvo a los 12 meses [96].

Se están empezando a plantear nuevas perspectivas en el tratamiento gracias a resultados de estudios como el COPERNICUS, en el que se estudió la seguridad y la eficacia de la inyección intravítrea mensual de 2mg de aflibercept, una proteína de fusión recombinante humana que actúa como receptor señuelo para el VEGF. En este estudio se evidenció un beneficio en la AV significativo en los pacientes con OVR[103].

10. PRONÓSTICO DE LA OVR

Aunque existan controversias, la mayoría de los autores señalan que la OVR está relacionada con un aumento de la mortalidad por causas vasculares, tanto eventos isquémicos coronarios como cerebrales[104].

Trabajos recientes confirman que la OVR conlleva un incremento en la mortalidad, atribuído a alteraciones cardiovasculares y diabetes [105]. Bertelsen et al.,[105] publicaron los datos de 439 pacientes con OVCR y 2195 controles. En este trabajo, la mortalidad fue mayor en los pacientes con OVCR (RR, 1.45; IC 95%: 1.19-1.76) que en los controles, una vez ajustado por la edad, el género y el momento del diagnóstico. Se comparó la mortalidad entre ambos grupos (RR 1.19; IC95%: 0.96-1.46), ajustando por la incidencia global de enfermedad cardiovascular y de diabetes, y se observó que persistía un mayor riesgo en los pacientes con OVR. En un análisis de subgrupos de la mortalidad ajustada por edad, había un riesgo significativamente superior en el grupo de los varones (1.27; IC 95%, 1.03-1.56) y de las mujeres entre los 60 y los 69 años (1.94; 95% CI, 1.22-3.08). Estos resultados son similares a los obtenidos por Cugati et al.,[106] que sugieren que la presencia de OVR supone un aumento de la mortalidad cardiovascular siendo el doble en los pacientes con OVR entre los 43 y los 69 años.

Sin embargo, otros estudios no han conseguido demostrar de forma concluyente la asociación entre la OVR y las enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares[104,107,108]. Una explicación para esta aparente contradicción puede ser el efecto de las intervenciones terapeúticas y el control médico de los factores de riesgo cardiovasculares tras el episodio de OVR o durante el seguimiento clínico.

Por otra parte, la OVR se asocia con un incremento del riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular [109]. Así, un episodio previo de OVR podría considerarse como un evento tromboembólico previo, cuando se calcula el

riesgo de ictus en los pacientes con fibrilación auricular. Christiansen et al.[109], elaboraron un trabajo que incluyó a 87202 pacientes; demostraron que una OVR, arterial o venosa, era un predictor independiente de ictus isquémico, tromboembolismo y accidente isquémico transitorio en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Además, este hallazgo conllevó una implicación terapeútica, ya que planteó el uso de la anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular y OVR, incluso en aquellos con un bajo riesgo de ictus, según las escalas de riesgo actuales.

II. POBLACIÓN Y MÉTODO

Se ha realizado un estudio prospectivo con un diseño de tipo casos y controles entre diciembre de 2008 y enero de 2015, en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, un hospital de tercer nivel que sirve de referencia a una población de unos 350.000 habitantes. Se prolongó dicho estudio hasta abril de 2015 en el grupo de pacientes con fibrilación auricular.

a) Criterios de inclusión

Se remitieron a la consulta de Medicina Interna todos los pacientes diagnosticados de OVR por el Servicio de Oftalmología del hospital, en base a criterios clínicos, funduscópicos y angiográficos. Estos pacientes constituyen el grupo de casos.

En la primera consulta a todos ellos se les realizó un estudio que incluyó parámetros de laboratorio, variables clínicas de riesgo vascular y pruebas de imagen. Tras la valoración en la consulta, todos los pacientes que lo requerieron, recibieron un tratamiento para el control de los factores de riesgo vascular, la presión arterial, la dislipemia y la diabetes mellitus.

Los pacientes con OVR fueron citados en la consulta hasta conseguir un correcto control de los FRV, de acuerdo con las guías clínicas actualizadas[110-112], y aquellos en los que se diagnosticó un síndrome antifosfolípido o una trombofilia de alto riesgo, fueron seguidos de forma indefinida. El rango de seguimiento fue de entre 6 y 78 meses, con una mediana y un rango intercuartílico de 41,5 (21.3- 57.3) meses.

b) Participantes en el estudio

Se estudiaron un total de 200 pacientes con OVR y el mismo número de controles emparejados por la edad y el sexo. En los sujetos que padecian fibrilación auricular se amplió el estudio a 212 pacientes y el mismo número de

controles para lograr que en ambos hubiera el mismo número de sujetos con fibrilación auricular anticoagulados.

No se ha realizado un cálculo del tamaño muestral, ya que se estudiaron todos los pacientes con OVR diagnosticados por el servicio de Oftalmología en nuestra área sanitaria de referencia.

El grupo control (n=200) fue seleccionado entre abril y diciembre de 2013, (entre enero y abril de 2015 se selecionaron otros 12 sujetos para completar el grupo de pacientes con fibrilación auricular anticoagulados). A todos se les realizó un estudio de trombofilia adquirida (síndrome antifosfolípido), niveles séricos de homocisteína y un perfil lipídico, además de la valoración epidemiológica y de los factores de riesgo vascular. Los sujetos controles fueron seleccionados entre los incluídos en la cohorte de Camargo. Dicha cohorte es la base poblacional de un estudio prospectivo, basado en una Comunidad, y diseñado para evaluar la prevalencia e incidencia de enfermedades metabólicas óseas y alteraciones del metabolismo mineral en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años [113,114]. En el proyecto participan médicos de familia de los Centros de Salud Camargo-Interior y Camargo-Costa y especialistas de la Unidad de Metabolismo Oseo y Mineral del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander). La constitución de la Cohorte tuvo tugar entre los meses de febrero de 2006 y febrero de 2011, y se encuentra en la actualidad en la fase longitudinal o de seguimiento de los participantes. Los pacientes incluidos en la Cohorte han sido seleccionados de entre la población general del valle de Camargo, perteneciente a la Comunidad Autónoma de Cantabria. El municipio de Camargo cuenta con siete núcleos poblacionales y más de 30.000 habitantes.

c) Criterios de exclusión

Se excluyeron los controles que tuviesen un antecedente de trombosis y/o embolia retiniana.

Es de notar que no se realizó un estudio de trombofilia genética a los controles, dado el coste asociado con estas determinaciones y el conocimiento previo de una baja prevalencia de este tipo de trombofilia en los pacientes con OVR. A partir de enero de 2015 (casos 201-212) solo se realizó estudio de trombofilia genética en los sujetos menores de 50 años o en aquellos sin FRV.

Los pacientes y los controles en los que se detectó una hiperhomocisteinemia recibieron suplementos de ácido fólico (400µgrs/24h) y de vitamina B12 (2µgrs/24h) durante tres meses.

d) Recogida de datos

La recogida de los datos demográficos, clínicos, de laboratorio y de pruebas complementarias, se realizó mediante un cuestionario estandarizado en una base de datos informatizada (*Access*) (Figura 1):

Figura 1: Cuestionario Informatizado.

Para facilitar la recogida de los datos de esta Tesis, los pacientes con OVR fueron citados en la consulta de Medicina Interna en un tiempo inferior a dos semanas tras el diagnóstico de la OVR.

e) Variables clínicas:

Las variables clínicas que se registraron fueron:

a) Edad, variable cuantitativa (años)

b) Sexo, variable cualitativa (1- varón, 2- mujer)

c) Hipertensión arterial, variable cualitativa (1- si, 2-no)

d) Hipercolesterolemia, variable cualitativa (1- si, 2- no)

e) Diabetes mellitus, variable cualitativa (1- si, 2- no)

f) Peso, variable cuantitativa (Kg)

g) Altura, variable cuantitativa (cm)

h) Índice de masa corporal, variable cuantitativa (Kg/cm^2)

i) Tabaquismo, variable cualitativa (1- tabaquismo activo, 2- no, 3- ex fumador)

j) Consumo de alcohol, variable cualitativa (1- consumo activo, 2- no, 3- ex bebedor)

k) Presencia de glaucoma, variable cualitativa (1- si, 2- no)

l) Diferenciación de OVR central o de rama, variable cualitativa (1- OVR rama temporal, 2- OVR rama nasal, 3- central, 4- no OVR)

m)Presentación de OVR como recidiva, variable cualitativa (1- si , 2- no)

n) Presencia de enfermedad trombótica a otro nivel, variable cualitativa (1- si, 2- no)

o) Aparición de nueva OVR durante el seguimiento, variable cualitativa (1- si, 2- no)

p) Tratamiento antiagregante y/o anticoagulante pautado en cada caso de OVR, variable cualitativa (1- ninguno, 2- aspirina, 3- clopidogrel, 4- sintrom, 5- otros)

q) Antecedente de ictus, cardiopatía isquémica o isquemia periférica, variable cualitativa (1- si, 2- no)

r) Antecedente de neoplasia, variable cualitativa (1- si, 2- no)

s) Antecedente de enfermedades reumáticas (colagenosis o vasculitis), variable cualitativa (1- si, 2- no)

f) Definición de las variables:

- Se consideró tabaquismo cualquier consumo de tabaco, activo si era fumador en el momento de la inclusión en el estudio, y pasado si existía el antecedente.

- Se definió a un sujeto como bebedor si consumía más de 10 gramos de etanol al día; activo si era bebedor en el momento de la inclusión en el estudio, y ex-bebedor si lo había sido.

- Se consideraron hipertensos aquellos sujetos que presentaban cifras de tensión arterial iguales o superiores a 140/90 mmHg o recibían tratamiento antihipertensivo, independientemente de las cifras obtenidas (en los casos dudosos se realizó una monitorización ambulatoria de la presión arterial -MAPA-).

- Se consideró hiperlipidemia cuando las concentraciones plasmáticas de colesterol y/o triglicéridos (al menos 2 determinaciones repetidas tras ayuno de 12 horas), fueron superiores a 230 mg/dl y/o 150 mg/dl, respectivamente, o cuando el paciente recibía tratamiento con hipolipemiantes.

- Se utilizaron los criterios de la American Diabetes Association para la definición de la diabetes[112].

- El diagnóstico de glaucoma se estableció por el Servicio de Oftalmología.

- Ninguno de los casos ni de los controles recibía tratamiento con anovulatorios o terapia hormonal sustitutiva.

- El diagnóstico de anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos antifosfolípido (AAF) se estableció según las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia y, siempre que se encontró alguna alteración, se determinaron en plasma en 2 o más ocasiones separadas al menos por 12 semanas [61]. Se repitió el estudio de hipercoagulabilidad al menos en una ocasión en todos los casos en que fue anormal y, si persistía la alteración, se confirmó mediante un tercer estudio. En los pacientes y en los controles cuyo test inicial fuera positivo para el AL o los AAF, pero el segundo test fuera negativo, se realizó un tercer test 12 semanas más tarde y se consideró este último resultado para establecer un valor positivo. En los casos de síndrome antifosfolípido se determinaron los anticuerpos antinucleares (ANAs), mediante inmunofluorescencia indirecta, y si el título era > 1/160 se consideró positivo.

g) Parámetros de laboratorio:

Las extracciones se realizaron en la vena antecubital entre las 8 y las 10 horas de la mañana, con un periodo de 12 horas de ayuno.

a) Parámetros generales

Se registraron los datos del hemograma realizado en el laboratorio de Hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla mediante Coutler® LH 780. El perfil bioquímico, se realizó en el laboratorio de Bioquímica del mismo centro con un autoanalizador Advia® 2400 (Siemens) e incluyó la determinación de:

- Glucosa (mg/dl)
- Urea (mg/dl)
- Creatinina (mg/dl) y filtrado glomerular estimado (MDRD-4) (ml/min/1.72m^2)

- Colesterol total (mg/dl)
- Colesterol HDL (mg/dl)
- Colesterol LDL (mg/dl), determinado por la fórmula de Friedewald.
- Triglicéridos (mg/dl)

b) Homocisteína

Los niveles séricos de homocisteína (μmol/l), se determinaron mediante un nefelómetro BN® II (Siemens). Se consideró hiperhomocisteinemia si los niveles séricos eran mayores de 14,9 μmol/l. A partir de junio 2012 se realizó un cambio de la técnica (quimioluminiscencia). Se determinó la homocisteína en 198 casos (113 con nefelómetro y 85 con quimioluminiscencia), y en 82 controles (con quimioluminiscencia) y se consideró elevada si era mayor de 15 μmol/l.

c) Estudios de coagulación e hipercoagulabilidad

Incluyeron la determinación de:

- Número de plaquetas
- Tiempo de protrombina (TP)
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)
- Fibrinógeno
- Anticoagulante lúpico
- Anticuerpos anticardiolipina
- Anticuerpos antiβ2glicoproteína I
- Gen de la protrombina
- Factor V Leiden
- Proteína C
- Proteína S
- Antitrombina

Las muestras obtenidas para el estudio de coagulación fueron recogidas en tubos Vacutainer con un sustrato de Citrato Sódico 3,2%, en proporción 1/9. Tras centrifugar la muestra a 2500 rpm, se tomaron alicuotas de 1ml que se almacenaron a -30º C hasta 28 días.

Las técnicas utilizadas fueron: la protrombina se determinó mediante un método coagulométrico utilizando como reactivo Thromborel®S (Siemens Health-care Diagnostics); el TTPa por un método coagulométrico con reactivo Actin® FSL (Siemens); la antitrombina por un método cromogénico y reactivo Innovance Antithrombin (Siemens); la proteína C por un método cromogénico y reactivo Berichrom® Protein C (Siemens); la Proteína S libre mediante ELISA y reactivo DG-EIA® PS Free (Diagnostic Grifols); la resistencia a la proteína C activada (APC-R) por método coagulométrico y reactivo Pefakit® APC-R (Pentapharm). . El estudio del anticoagulante lúpico se llevó a cabo mediante el test de neutralización con fosfolípidos en forma hexagonal por método coagulométrico y reactivo Staclot® LA (Diagnostica Stago). El tiempo de veneno de víbora de Russell (TVVRd) se determinó mediante un método coagulométrico y reactivo *screening y confirmation reagent* (Siemens). El estudio de las mutaciones FG:20210A y FV: Q506 se realizó mediante PCR (Roche). Los anticuerpos anticardiolipina y antiβ2glicoproteína I se determinaron mediante ELISA y reactivo AESKULISA® (Diagnostics).

Cuando se emplearon los reactivos de Siemens se utilizó un autoanalizador CA-1500® y con los reactivos de Stago® y RCPA, se empleó el analizador STA® compact (Diagnostic Stago). Las técnicas de ELISA se llevaron a cabo con el analizador Triturus® (Diagnostic Grifols) y en las de PCR se empleó el analizador Light Cycler® 2.0 (Roche).

Los valores de normalidad se establecieron en relación con 100 controles del mismo rango de edad (±10 años) y sexo. Estos valores fueron los siguientes:

- Antitrombina: 85-140%

- Proteína C: 85-140%
- Proteína S: 70-120%
- Anticoagulante lúpico: TTPa neutralizante <10 seg. y/o TVVRd: R≤1,4.
- Anticuerpos anticardiolipina: <12U GPL/ml
- Anticuerpos antiβ2glicoproteína: <12 U/ml.

h) Variables de las pruebas de imagen:

A todos los pacientes se les realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones con el propósito de diagnosticar arritmias potencialmente embolígenas. En la mayoría de los casos se solicitó una ecografía doppler de los troncos supraaórticos a fin de valorar la existencia de placas de ateroma y cuantificar el grado de estenosis vascular. El estudio se llevó a cabo mediante ecografía en modo B y Doppler color y espectral de los sistemas carotídeos y vertebral bilateral, empleando una sonda lineal de alta frecuencia (General Electric, modelo Logic®).

Los hallazgos ecográficos se codificaron de la siguiente forma:

1- Normal
2- Ateromatosis difusa
3- Estenosis < 30%
4- Estenosis entre el 30 y el 50%
5- Estenosis > 70%

i) Análisis estadísticos:

El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS 15.0 (stadistical Package for social Sciences, Chigado, IL, USA). Para el estudio descriptivo, las variables cuantitativas se expresarán como media ±

desviación estándar, y las cualitativas como porcentajes, especificándose los intervalos de confianza del 95% de las proporciones. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba t de Student y la U de Mann-Whitney cuando estuvieran indicadas. Las variables cualitativas se analizaron mediante las pruebas de Chi^2 y de Fisher. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

Se realizó un modelo de regresión lineal con modelo multivariante y regresión logística en los casos de homocisteína.

III.OBJETIVOS

Y

JUSTIFICACIÓN

Los objetivos de la presente Tesis Doctoral han sido:

a) Objetivos primarios:

1) Analizar la prevalencia de los factores de riesgo vascular (la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes mellitus, la obesidad, el tabaquismo, el consumo de etanol y la homocisteina), así como la presencia de fibrilación auricular y los eventos vasculares y tromboembólicos (ictus, cardiopatía isquémica, isquemia periférica, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), en los pacientes con obstrucción venosa retiniana (OVR), comparándolos con un grupo control emparejado por sexo y edad.

2) Determinar la incidencia de lesiones arterioescleróticas de los troncos supraaórticos en los pacientes con OVR.

3) Analizar la prevalencia del síndrome antifosfolípido en los pacientes con OVR comparándola con el grupo control. Determinar la incidencia de otras causas de trombofilía adquirida (cáncer, colagenosis, fármacos) en los pacientes con OVR.

4) Estudiar la prevalencia de la trombofilia genética en los pacientes con OVR.

5) Analizar los tratamientos hipolipemiantes, antiagregantes y anticoagulantes pautados en los pacientes con OVR y en el grupo control.

6) Analizar la eficacia de la anticoagulación en los pacientes con fibrilación auricular no valvular para prevenir la OVR.

b) Objetivos secundarios:

1) En base a nuestros hallazgos y los referidos en la literatura, intentar definir las pruebas diagnósticas y el tratamiento más recomendable en los pacientes con OVR, en relación a la trombofilia y al riesgo vascular.

JUSTIFICACIÓN

Tras el diagnóstico por el servicio de Oftalmología, generalmente en el área de Urgencias, todos los pacientes con obstrucción venosa retiniana (OVR) son remitidos a la consulta del servicio de Medicina Interna de nuestro Hospital, para su valoración.

Al iniciar esta Tesis, no había unas claras recomendaciones respecto al estudio que debe hacerse, desde el punto de vista del riesgo cardiovascular y de la trombofilia, en los pacientes con OVR. De hecho, aunque había estudios retrospectivos, con las limitaciones que ello supone, y algún metaanálisis a partir de los mismos, no se habían publicado estudios prospectivos sobre trombofilia en estos pacientes.

Tampoco había recomendaciones establecidas en relación al tratamiento anticoagulante o antiagregante que debía pautarse en los pacientes con OVR. En relación con ello, este mismo dilema planteaba a los facultativos de Urgencias, quienes en ocasiones, antes de enviarlos a nuestra consulta, se pautaban antiagregantes, anticoagulantes o ningún fármaco, sin que existieran diferencias en estos pacientes o criterios clínicos definidos que justificasen estas variaciones terapéuticas.

Por ello, en esta Tesis, nos propusimos analizar todos los pacientes con OVR de nuestra área y seguirlos a lo largo del tiempo, comparándolos con un grupo control de las mismas características, para conocer mejor la enfermedad, e intentar resolver estas dudas respecto a su manejo desde el punto de vista

del médico internista, centrando fundamentalmente, el estudio en el riesgo vascular y la trombofilia .

A lo largo de estos años, ha mejorado el conocimiento de la enfermedad, e incluso se ha cambiado el nombre de trombosis retiniana, que utilizábamos en Medicina Interna inicialmente, por el de obstrucción venosa retiniana (OVR), al comprender mejor su fisiopatología. Se han publicado estudios prospectivos sobre trombofilia en la OVR y algunas de las dudas existentes acerca de la enfermedad se han resuelto parcialmente. No obstante, creemos que nuestro estudio aporta luz en el manejo, por parte del clínico, de una enfermedad relativamente frecuente (un caso nuevo anual por cada 10.000 habitantes en nuestra área) con importante comorbilidad y que habitualmente va a ser objeto de estudio en nuestras consultas de Medicina Interna.

IV.RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 200 pacientes con OVR (108 varones y 92 mujeres), con una media de edad de 67,9 ± 11,4 años (rango, 40-89 años) y 200 controles (94 varones y 106 mujeres) con una media de edad de 67,2 ±9,3 años (rango 50-92 años), sin encontrarse diferencias significativas respecto a la edad y el sexo entre los casos y los controles. Un 60,6% de los pacientes (n=103) eran mayores de 65 años.

1. FACTORES DE RIESGO VASCULAR Y ARTERIOSCLEROSIS

La prevalencia de los FRV y de eventos vasculares en los pacientes con OVR y en los controles se refleja en las Tablas 1 y 2:

Tabla 1: Factores de riesgo vascular en los casos (OVR) y en los controles.

	OVR	**Controles**	**P**
Hipertensión (HTA), n (%)	145 (72,5)	99 (49,5)	<0,0001
Dislipemia (DL), n (%)	130 (65)	95 (47,5)	<0,0001
Diabetes mellitus (DM), n (%)	56 (28)	26 (13)	<0,0001
Sin HTA, DL ni DM, n (%)	19 (8,5)	57 (28,5)	<0,0001
Tabaquismo activo, n (%)	28 (14)	33 (16,5)	NS
Ex fumador, n (%)	55 (27,5)	43 (21,5)	NS
Alcohol activo, n (%)	41 (20,5)	31 (15,5)	NS
Ex bebedor, n (%)	10 (5)	3 (1,5)	NS
IMC (Kg/m^2), media ± *DS*	29,6 ± 4,8	29,4 ± 4,8	NS
HDLc (mg/dl), media* ± *DS*	57 ± 16,2	60 ± 15,6	0,034

LDLc (mg/dl), media ± *DS*	127 ± 34	124 ± 30	NS

IMC: índice de masa corporal. Obesidad ≥30kg/m^2. HDLc: lipoproteína de alta densidad. LDLc: lipoproteína de baja densidad. * Las cifras de HDLc siguen una distribución no normal por lo que se calculó la mediana y el rango intercuartílico. Así, la mediana del HDLc y RIC fue 53,5 (46-64,75) y 58 (48-67,5) en casos y controles respectivamente.

En el 25% de los pacientes, el diagnóstico de HTA se realizó en la consulta de Medicina Interna, a partir del diagnóstico de la OVR.

El 30,4% (n=59) de los pacientes con OVR y el 34% (n=68) de los controles recibían tratamiento con fármacos hipolipemiantes, fundamentalmente estatinas, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 2: Eventos vasculares en los casos (OVR) y en los controles.

	OVR	**Controles**	**P**
Ictus previo, n (%)	13 (6,5)	9 (4,5)	NS
C. Isquémica (previa), n (%)	12 (6)	13 (6,5)	NS
Isquemia periférica (previa), n (%)	7 (3,5)	4 (2)	NS
TVP/TEP, n (%)	4(2)	4 (2)	NS

TVP: trombosis venosa profunda. TE: tromboembolismo pulmonar.

Al considerar todos los eventos vasculares de forma global tampoco se observaron diferencias significativas entre los casos y los controles.

2. ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA: ECO DOPPLER DE LOS TSA

La lesión arteriosclerótica se valoró mediante ecografía doppler de los troncos supraórticos en 181 pacientes con OVR (Tabla 3).

Se objetivó algún tipo de manifestación de arteriosclerosis en el estudio ecográfico en el 54,6% (n=99) de los pacienes con OVR.

Tabla 3. Hallazgos ultrasonográficos en los pacientes con OVR.

Ecografía Doppler TSA	Casos
Normal, n (%)	82 (45,3)
Placas de ateroma, n (%)	88 (48,5)
Estenosis 30-70%, n (%)	7 (3,9)
Estenosis >70%, n (%)	4 (2,2)

TSA: troncos supraórticos.

Se observó una correlación positiva entre las lesiones ateromatosas (placas y/o estenosis) y la edad (r=0,485, p<0,0001), así como con la HTA (r= 0,165, p= 0,027). Sin embargo, no se halló una correlación significativa con la dislipemia (r=0,134, p=0,072), ni con la diabetes mellitus (r= 0,094, p=0,2).

No se observaron diferencias significativas respecto a la afectación de los TSA entre los pacientes con OVR central y periférica (p=0,39).

3. HOMOCISTEÍNA

Para la determinación de la homocisteína se han empleado dos técnicas diferentes en los casos, y solo una de ellas en los controles. Antes de junio de 2012, los niveles de homocisteína se determinaron mediante nefelometría y resultaron elevados en 26 de 113 pacientes (23%), con un valor medio absoluto de 12,1±4 *µmol/L*. A partir de junio 2012, la homocisteína se determinó mediante quimioluminiscencia en 85 casos (45 varones y 40 mujeres; media de edad, 69±12 años) y en 82 controles (43 varones y 39 mujeres; media de edad, 67±9 años). Cincuenta y cinco pacientes (64,7%) tenían una OVR periférica y 30 (35,3%) una OVR central.

Las características basales del grupo de pacientes incluídos a partir de junio de 2012, se muestran en la Tabla 4. En general, los FRV clásicos, fueron significativamente más prevalentes en los pacientes con OVR que en los sujetos controles. No hubo diferencias entre los pacientes con OVR con afectación central o de rama, respecto a los niveles de homocisteína sérica (p=0,08). La hiperhomocisteinemia, a partir de junio del 2012, se detectó en 43 de los 85 (50,6%) pacientes con OVR.

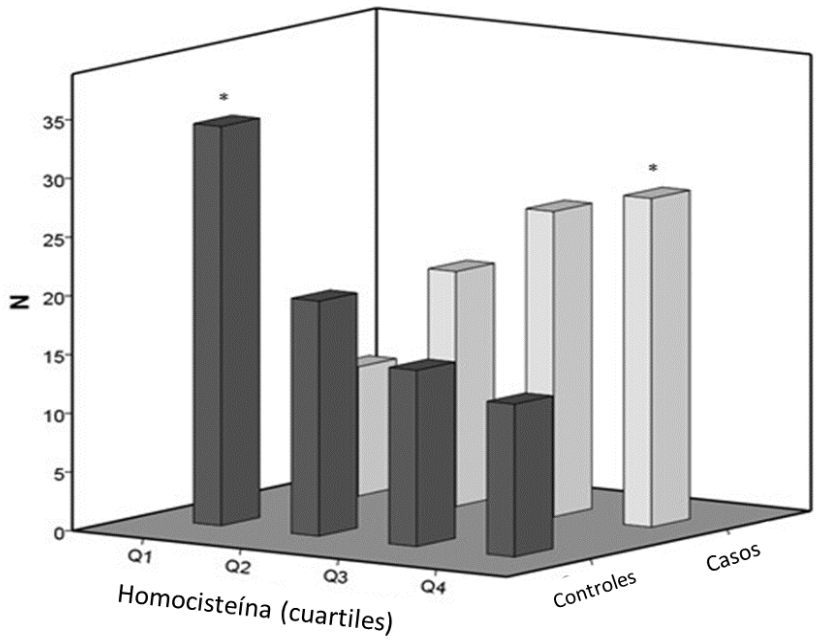
Tabla 4. Características basales de la muestra del estudio.

Variables	**Casos N=85**	**Controles N=82**	**p**
Sexo (varones), *%*	52.9	52.4	0.99
Edad (años), *media ± SD*	69.0 ± 12.3	67.2 ± 9.4	0.28
Peso (Kg), *media ± SD*	75.2 ± 13.3	78.4 ± 14.9	0.15
Altura (cm), *media ± SD*	162.0 ± 8.9	162.1 ± 9.9	0.97
IMC (Kg/m^2), *media ± SD*	28.6 ± 4.6	29.8 ± 4.9	0.11
Fumador actual, *%*	9.4	20.7	0.07
Alcohol, *% (bebedor+ ex- bebedor)*	24.7	18.3	0.41
Hipertensión, *%*	75.3	52.4	0.002
Dislipidemia, *%*	62.4	46.3	0.044
Diabetes, *%*	25.9	9.8	0.008
HDL colesterol (mg/dl), *media ± SD*	56.6 ± 14.5	58.2 ± 12.8	0.26
FG, ml/min/1.73 m^2, *mediana [RIC]*	82.4 [69.6-91.7]	88.2 [75.3-94.6]	0.04
Ictus, *%*	4.7	6.2	0.74
Cardiopatía isquémica, *%*	4.7	4.9	0.99
Enfermedad arterial periférica, *%*	4.7	3.7	0.99
TVP/TE, *%*	0.0	3.7	0.11
AAS, *%*	14.3	19.0	0.92
Anticoagulantes orales, *%*	7.1	8.6	0.95
Homocisteína (µmol/L), *mediana [RIC]*	15.1 [11.4-19.6]	11.2 [9.0-14.6]	<0.0001
Homocisteína > 15µmol/L, *%*	50.6	23.2	<0.0001

FG: filtrado glomerular. TVP: trombosis venosa profunda. TE: tromboembolismo. AAS: ácido acetil salicílico.

En la figura 1, se muestra la distribución de los casos y de los controles respecto a los niveles de homocisteína sérica distribuídos por cuartiles. El número de pacientes con OVR fue mayor en el último cuartil, mientras que resultó más bajo en el grupo de los controles. Estas cifras son diametralmente opuestas en el primer cuartil de homocisteína sérica.

Figura 1. Distribución de casos y controles según niveles de homocisteína.



La mediana de la homocisteína sérica, así como la hiperhomocisteinemia, definida como un nivel de homocisteína mayor de 15µmol/L, fue superior en los casos que en los controles, con una mediana de 15,1 (11,4-19,6) *µmol/L* en los casos *vs* 11,2 (*9,0-14,6) µmol/L* en los controles (p<0.0001, respectivamente). Después de ajustar por la edad, el IMC, el filtrado glomerular, la hipertensión, la dislipidemia, la diabetes mellitus, el consumo de tabaco e la ingesta de alcohol, las diferencias entre los niveles de homocisteína continuaron siendo significativos (15.6 vs 14.2 *µmol/L;* p=0,008).

La Odds Ratio (OR) cruda en la muestra global fue de 3,4 (IC 95%, 1,7-6,6; p<0.0001), y 2.6 (IC 95%, 1.1-6.3; p=0.03) y 4.9 (IC 95%, 1.7-14.5; p=0.003) para hombres y mujeres respectivamente. Las cifras correspondientes despúes de ajustar por los factores de confusión (HTA, dislipemia, diabetes) fueron: 4.4 (IC 95%, 2.0-9.3; p<0.0001); 2.6 (IC 95%, 1.04-6.6; p=0.04), y 6.1 (IC 95%, 1.7-21.6; p=0.005).

En la tabla 5, se muestra el modelo lineal general multivariable, ajustado por los FRV, el IMC y el filtrado glomerular y estratificado por sexo. La asociación entre los niveles de homocisteína y la OVR fue significativa en las mujeres (p=0,02) y mostró una tendencia en el grupo de los varones (p=0,06).

Ajustando el modelo por la presencia de antecedentes de enfermedad isquémica coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y enfermedades tromboembólicas, los resultados no se modificaron.

Tabla 5. Modelo lineal general ajustado para la asociación de los niveles de homocisteína sérica y OVR, en la muestra global y estratificada por sexo.

Grupo	Estado	Media	SE	IC 95%	p
Todos	Casos	15.62	0.83	(13.97 -17.26)	0.008
	Controles	14.19	0.82	(12.58-15.80)	
Hombres	Casos	16.41	0.89	(14.65 -18.17)	0.06
	Controles	14.64	0.89	(12.87-16.40)	
Mujeres	Casos	15.56	1.53	(12.49-18.62)	0.02
	Controles	12.88	1.47	(9.95-15.80)	

Ajustado por sexo (muestra global); edad, IMC, FG; hIpertensión, dIslipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo activo e ingesta de alcohol. SE: Error estándar; IC: Intervalo de confianza.

4.TROMBOFILIA

Se evidenció una trombofilia en 44 pacientes (23%) con OVR (en 20 casos una trombofilia adquirida y en 25 una trombofilia genética). Un paciente

presentó simultáneamente una trombofilia genética (déficit de antitrombina) y un SAF con AL positivo.

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con OVR central y con OVR periférica, respecto al tipo de trombofilia.

4.1.Trombofilia adquirida

La distribución de los pacientes con trombofilia adquirida (SAF) se muestran en la Tabla 6:

Tabla 6. Prevalencia de trombofilia adquirida en los casos y los controles

	OVR	Controles	OR (IC95%)	p
AL (+)	13 (6.8%)	3 (1.5%)	4,79 (1.35-17.10)	0.01
AAF (+)	11 (5.5%)	5 (2.5%)	2.28(0.79-6.69)	NS
AL o AAF* (+)	20 (10%)	8 (4%)	2.81 (1.21-6.54)	0.0017

AL: anticoagulante lúpico. AAF: anticuerpo antifosfolípido. *4 OVR tenían AL y AAF positivos.

Se puede observar que el AL (+) o la presencia de AL (+) o AAF séricos fueron significativamente más frecuentes en pacientes con OVR que en los controles poblacionales.

4.2. Trombofilia genética

En 24 pacientes se detectó una trombofilia genética (13%); 9 de ellos tenían un déficit de Proteína S, 4 un déficit de Proteína C, 8 una deficiencia de antitrombina, 2 un Factor V Leiden y 4 una mutación en el gen de la Protrombina. Se detectó un déficit combinado de proteína C y de proteína S en 2 pacientes y un déficit de antitrombina y de proteína C en otro.

La prevalencia de los FRV en los distintos tipos de trombofilia, se expone en la tabla 7.

Tabla 7. Trombofilia y factores de riesgo vascular (FRV)

	OVR con FRV	OVR sin FRV	OR IC 95%	p
Trombofilia genética, n (%)	17 (11%)	7 (41%)	4.5 (1.89-10.75)	**0.003**
Trombofilia adquirida, n (%)	18 (9.9%)	2 (11,8%)	1.43 (0.48-4.2)	NS
Trombofilia global, n (%)	35 (18.3%)	9 (47%)	3.76 (1.54-9.16)	**<0.005**

FRV: factores de riesgo vascular. Trombofilia global: genética o adquirida.

Como se puede observar, los pacientes con OVR sin FRV presentaron una mayor prevalencia de trombofilia genética y de trombofilia global que los casos de OVR que no tenían FRV.

Respecto a la edad, la prevalencia de trombofilia genética no fue significativamente mayor en los pacientes menores de 50 años (n=4; 28.6%) respecto a los mayores de esa edad (n=20; 12.2%), siendo la OR de 2.88 (0.83-10), con una tendencia cercana a la significación estadística (p=0.09).

Cinco pacientes con OVR padecieron un evento tromboembólico que afectó a un territorio fuera de la retina. En dos de ellos (40%), se objetivó una trombosis arterial y ambos fueron diagnosticados de SAF. No hubo diferencias en los parámetros de la coagulación entre el grupo de pacientes con eventos tromboembólicos previos y aquellos sin eventos previos, pero en el caso del SAF se encontró una tendencia cercana a la significación estadística (p=0.07).

5.TIPOS DE OVR Y PREVALENCIA DE GLAUCOMA

En 135 casos (67.5%), la afectación vascular retiniana fue de rama (130 de rama temporal y 5 de rama nasal), y en 65 pacientes (32.5%) la afectación fue central. No se observaron diferencias significativas respecto a la edad y el sexo entre los casos con afectación central y periférica. Tampoco se observaron diferencias respecto a los FRV clásicos, las lesiones en los troncos supraórticos y la trombofilia, en los pacientes con OVR de rama y aquellos con OVR central.

Por otra parte, un 17.5% de los casos (n=35) tenían un diagnóstico de glaucoma, mientras que en el grupo control se observó esta entidad solamente en el 5.5% (n=11), (p=0.0001). El glaucoma simple fue el tipo más frecuente, y solo 2 pacientes padecían un glaucoma neovascular.

6.RECIDIVA DE LA OVR

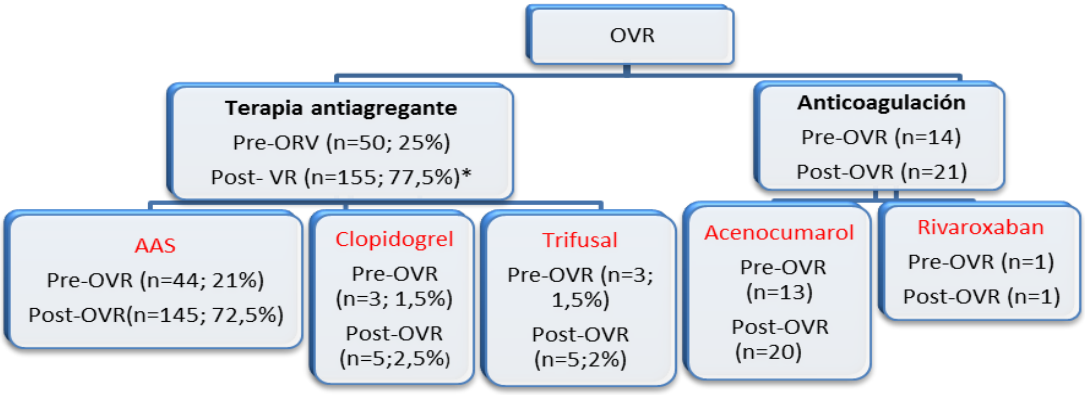
En 192 casos (96%), la OVR se presentó como un primer episodio, y en 8 pacientes (4%) como una recidiva. En ellos, uno se encontraba en tratamiento con acenocumarol y 2 padecían una trombofilia (un déficit de antitrombina y un SAF con positividad para AL y AAF, y un déficit de antitrombina junto a un déficit de proteína C).

Durante el seguimiento, 5 pacientes presentaron una recidiva de la OVR (2 tenían un SAF -uno con AL (+) y otro con AAF (+)- y 1 paciente presentaba un déficit de proteína S). No hubo diferencias significativas al comparar los 13 paciente con OVR recurrente con el resto de los casos, respecto a la trombofilia.

7.TRATAMIENTO DE LA OVR

La terapia farmacológica prescrita a los pacientes con OVR se refleja en el siguiente diagrama de flujo. Se especifica el número de pacientes que recibían los distintos tratamientos, antes y después del diagnóstico de la OVR (Figura 2).

Figura 2. Tratamiento prescrito en los pacientes con OVR.



*En 24 casos (12%) no se prescribieron antiagregantes por intolerancia o problemas médicos asociados.

El tratamiento anticoagulante con acenocumarol se inició en 10 pacientes después del debut de la OVR. Este tratamiento se mantuvo de forma indefinida en 7 de ellos, (5 pacientes con SAF, 1 con déficit de proteína C y otro con déficit de antitrombina). En el resto, el acenocumarol fue prescrito durante 3 meses y después se pautó aspirina de forma indefinida. Un paciente recibió heparina de bajo peso molecular durante 1 mes.

7.1. OVR en pacientes con fibrilación auricular (FA)

Como ya se ha mencionado en el apartado de “pacientes y métodos”, para la evaluación de la OVR en pacientes con FA, se incluyeron 12 casos y 12 controles adicionales.

Se revisaron 212 pacientes con OVR (114 varones, 98 mujeres) con una edad de 67,9± 11,4 años y 212 controles (95 varones, 117 mujeres) con una edad de 67,5 ± 9,3 años (sin diferencias significativas respecto al sexo y la edad, p= 0,065 y 0,63 respectivamente).

La fibrilación auricular (FA) se observó en 16 pacientes (7.5%) con OVR y en 13 (6,1%) de los controles. Todos los pacientes con FA conocida antes del diagnóstico de la OVR estaban anticoagulados (n=14). Se diagnosticaron 2 nuevos casos de FA en pacientes con OVR (uno se anticoaguló con sintrom y, en el otro, la anticoagulación se descartó por su cormobilidad).

En ninguno de los pacientes o de los controles con FANV se halló evidencia de trombofilia. En todos ellos, los AAF fueron negativos. En 10 de los 11 pacientes con OVR que recibieron acenocumarol, el INR en el momento del diagnóstico estaba dentro del rango terapéutico (entre 2 y 3). Todos los pacientes con OVR y FA, excepto uno, eran mayores de 50 años y tenían algún FRV clásico (HTA, dislipemia o diabetes). En los pacientes con OVR, la prevalencia global de FA fue del 7.5%; si además tenían HTA, la prevalencia fue del 9.6%, y en los no hipertensos del 3.6%. No había diferencias en el caso de la presencia o no de dislipemia o de diabetes mellitus.

Finalmente, en el grupo control, 3 pacientes estaban anticoagulados con acenocumarol por enfermedad tromboembólica previa (una TVP, un TEP con Factor V Leiden y una trombosis portal en el contexto de una policitemia vera), y un paciente con OVR recibía este anticoagulante por tener una prótesis valvular mecánica. Por tanto, 15 pacientes en el momento del diagnóstico de la

OVR y 16 controles recibían anticoagulación oral, aunque por motivos diferentes, como se ha señalado.

Tabla 8: Sujetos con OVR y FANV anticoagulados (n=13) *vs* controles y FANV anticoagulados (n=13)

	OVR	**Controles**	**p**
Sexo (varones), *%*	11 (84.6)	6 (46.2)	0.097
Edad (años), *media* ± *SD*	72.3 ±6.4	76±7.7	0.19
Hipertensión (HTA), n (%)	12 (92.3)	10 (76.9)	0.59
Dislipemia (DL), n (%)	7 (53.8)	7 (53.8)	1
Diabetes mellitus (DM), n (%)	5 (38.5)	2 (15.4)	0.39
Control de INR, *media* ± *SD*	2.42±0.48	2.39±0.36	0.84
IMC (Kg/m^2), media ± *DS*	29.3 ± 4,9	28.9 ± 4,7	NS
ACO			
- Acenocumarol	11	11	
- Rivaroxaban	2	1	
- Dabigatran	0	1	

FANV: fibrilación auricular no valvular. IMC: Indice de masa corporal. INR: International Normalized Ratio. ACO: anticoagulantes orales.

Como se muestra en la tabla 8, predominan los pacientes varones con OVR y fibrilación auricular no valvular (FANV), hay mayor incidencia de HTA y diabetes mellitus (estas diferencias no fueron significativas) en estos pacientes, siendo similares en la edad, la dislipemia, el INR o la utilización de los nuevos fármacos anticoagulantes (NACOs). Once de ellos recibían tratamiento con acenocumarol y dos rivaroxaban. En el grupo control con FANV, 11 casos recibían acenocumarol, uno dabigatran y otro paciente estaba siendo tratado con rivaroxaban.

Tabla 9: FANV anticoagulada en OVR (n=13) frente al resto de pacientes con OVR (n=199)

	OVR y FANV	OVR sin FANV	p
Sexo (varones), *%*	11 (84.6)	113 (56.8)	0.021
Edad (años), *media* ± *SD*	72.3 ±6.4	67.7±9.4	0.027
Hipertensión (HTA), n (%)	12 (92.3)	144 (72.4)	0.19
Dislipemia (DL), n (%)	7 (53.8)	130 (65.3)	0.55
Diabetes mellitus (DM), n (%)	5 (38.5)	54 (27.1)	0.36
Tipo OVR (central, periférica)	7(53.8), 6(46.2)	61 (30.5), 138 (69.5)	0.12
Lesiones arterioscleróticas supraaórticas (n= 198) (n,%)	9 (75)*	101 (54.3)	0.16

*Cuantificadas mediante ecografía doppler (8 casos con placas de ateroma, un caso con estenosis carotídea entre el 30% y el 70%). Se realizó eco doppler de TSA en 12 de los pacientes con OVR y FA y en 186 OVR sin FA.

Como se muestra en la trabla superior (tabla 9), de los 13 pacientes con OVR y FANV anticoagulados, 6 tenían una obstrucción periférica (temporal) y en 7 casos una obstrucción central. Al comparar los pacientes con OVR y FANV anticoagulados con el resto de los que padecen una OVR se observa que en los que tienen una FANV son de mayor edad y predominan los varones de forma significativa, presentan más hipertensión, diabetes, afectación general y lesiones arterioscleróticas de los troncos supraaórticos aunque de forma no significativa.

8.OVR Y COMORBILIDADES

Se detectó una neoplasia activa en 2 pacientes con OVR (un adenocarcinoma de colon y otro de páncreas), y en ninguno de ellos se objetivó

ninguna alteración de la coagulación. Doce pacientes tenían una historia de neoplasia no activa, con un diagnóstico al menos 3 años antes del de la OVR: adenocarcinoma de próstata (n=6), cáncer de mama (n=2), carcinoma de colon (n=1), carcinoma renal (n=1), linfoma de Hodgkin (n=1) y oligodendroglioma (n=1).

Ninguno de nuestros pacientes padecía un lupus eritematoso sistémico (en 2 pacientes con SAF los ANAs fueron positivos, uno estaba diagnosticado de artritis reumatoide y otro padecía una vasculitis de pequeño vaso). Ninguna de las mujeres incluídas en el estudio recibía anticonceptivos ni tratamiento hormonal sustitutivo.

Dos pacientes padecían una hepatopatía crónica VHC (+) y en ambos se detectó un déficit de proteína S. Uno de ellos había recibido tratamiento con interferón. Ninguno de los dos pacientes tenía FRV y su edad era menor de 50 años.

V. DISCUSIÓN

1. FACTORES DE RIESGO VASCULAR Y ARTERIOSCLEROSIS EN LA OVR

En nuestro estudio, en consonancia con publicaciones previas, los FRV clásicos son muy prevalentes y de gran trascendencia en la aparición de la OVR [115]. Así, la HTA, la diabetes mellitus y la dislipemia, en mayor medida que otros factores de riesgo como la obesidad y el tabaquismo se encuentran presentes en un alto porcentaje de nuestros pacientes con OVR [2,9,14,17,8,115]. De hecho, el 72.5% de los sujetos con OVR de nuestra serie presentaban, en el momento del diagnóstico, hipertensión arterial, el 65% dislipemia y el 28% diabetes mellitus, frente a los controles que presentaban dichas enfermedades en un 49.5%, 47.5% y 13% respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0.001$). De forma global, los pacientes con OVR presentan una alta prevalencia de FRV clásicos (HTA, DM, DL), de tal manera que solo un 8.5% de ellos no tenían estos factores, frente a un 28% de los controles.

1.1. Hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia

Respecto a HTA, es el FRV más prevalente y por tanto fundamental en la aparición de la OVR. Además, en el 25% de nuestros pacientes, su diagnóstico se realizó en la consulta de Medicina Interna, después del debút de la OVR, con las implicaciones terapeúticas que ello supone desde el punto de vista del control del riesgo vascular global.

La mayoría de los estudios sobre la OVR y los factores etiopatogénicos, señalan al igual que en nuestro trabajo, que la principal causa de la enfermedad son los FRV clásicos, siendo la HTA el factor más claramente relacionado[2,3,14,96,115]. Ehlers et al.,[18] sugieren que la aparición de la OVR se relaciona con el diagnóstico de la HTA en un 48%, con la dislipemia en un 20% y con la diabetes en un 5%. Además, el riesgo de tener una OVR

se asocia con la gravedad de la HTA y de la diabetes definidas por la presencia de lesión de órgano diana[115]. Kolar et al.,[116] observaron que los sujetos con HTA no complicada tenían un 36% más de riesgo de desarrollar OVCR, mientras que si la HTA era avanzada, con daño de órgano diana, tenían un riesgo incrementado del 92% de padecer una OVCR. Lo mismo ocurre en el caso de la diabetes, donde los pacientes con diabetes no complicada no tienen un incremento del riesgo de OVR, pero, en aquellos con afectación de órgano diana, el riesgo se incrementa en un 53%. En otro amplio estudio danés[117], se obsevó que la HTA, la diabetes y la enfermedad arterial periférica se asociaron con la aparición de una OVR de rama hasta 10 años más tarde y, a su vez, los pacientes con OVR de rama tenían un riesgo mayor de desarrollar HTA, diabetes, insuficiencia cardiaca e ictus. Así, la OVR de rama parece ser un marcador de daño cardiovascular. En este sentido, la OVR de rama es una consecuencia de la rigidez arterial, por ello la obstrucción es más probable a nivel de los cruces arteriovenosos del globo ocular, donde la vena y la arteria comparten la capa adventicia y en donde la vena quedaría comprometida por dicha rigidez arterial.

1.2. Otros FRV y OVR

En relación con otros factores de riesgo como la obesidad, el tabaquismo y el consumo de alcohol, no encontramos diferencias significativas entre el grupo de pacientes con OVR y el grupo control y por tanto, en nuestra opinión, tiene menos trascendencia clínica en la etiopatogénesis de la OVR. En una serie amplia de paciente con OVR, se encontró una relación entre el tabaquismo y la OVR donde la incidencia de OVR de rama estaba asociada al hábito tabáquico (OR 4.43, IC 95%, 1.53- 12.84) en comparación con los sujetos no fumadores[10]. Newman-Casey et al.[115] en un estudio de casos y controles, consideran que todos los componentes que determinan el síndrome metabólico (la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las

lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, el aumento de la presión arterial y la hiperglucemia) son un factor de riesgo para el desarrollo de una OVR de rama, aunque consideran que es la hipertensión el factor principal de todos ellos.

En contraposición con nuestros datos, algunos autores han sugerido que el consumo de elevadas cantidades de alcohol, por encima de 60 gramos de alcohol diarios, podría disminuir el riesgo tanto de la OVRT como la OVCR[118,119]. En cualquier caso, a pesar de dichos hallazgos, entender el alcoholismo como un factor protector, en nuestra opinión, no sería razonable por los efectos perjudiciales de su consumo considerado de forma global.

1.3. Dislipemia y OVR

Las diferencias entre la determinación de los niveles de LDL colesterol entre los casos y los controles no resultaron significativas, lo que puede explicarse porque un elevado porcentaje de pacientes ya recibían tratamiento hipolipemiante, con estatinas fundamentalmente. Sin embargo, el HDL colesterol, que se modifica menos con los tratamientos farmacológicos, resultó ser significativamente mayor en los controles. Las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) son unas lipoproteínas antiaterogénicas que actúan en el transporte reverso del colesterol y que poseen efectos vasculares y antitrombóticos beneficiosos[120]. Se ha descrito que las concentraciones elevadas de HDL se acompañan de una aparente protección frente a los eventos cardiovasculares. Este aspecto está mejor estudiado en la cardiopatía isquémica[121]. Por eso, y teniendo en cuenta que la arteriosclerosis es el pilar fundamental en la patogenia de los eventos vasculares y de la OVR, nuestros resultados son congruentes, con una cifra mayor HDL colesterol en los sujetos sin la enfermedad. Un

trabajo previo, también sugiere un efecto protector frente a la OVR de los niveles elevados de HDL colesterol [30].

1.4. Enfermedad cardiovascular y OVR

De acuerdo con nuestros datos en la OVR y su relación con el riesgo cardiovascular están los hallazgos de Martin et al. quienes vieron que el riesgo cardiovascular mediante la aplicación del algoritmo de Framingham, en los pacientes con OVR, mostraba valores significativamente mayores que el riesgo estandarizado por edad de la población nacional (20.6 ±1.2% *vs* 15.7 ±1.1%, p=0.009)[122].

Por otro lado, no hemos encontrado diferencias significativas en la presencia de un accidente cerebrovascular (ACVA) previo, de cardiopatía isquémica, de isquemia periférica y de enfermedad tromboembólica entre los sujetos con OVR y los sujetos control, en el momento del diagnóstico de la enfermedad retiniana. Probablemente el pequeño número de pacientes de nuestra serie y la falta de seguimiento de nuevos eventos vasculares a lo largo del tiempo podrían explicar esta ausencia de diferencias. En este sentido, nuestros resultados coincidirían con los obtenidos en un trabajo español sobre enfermedades de la retina, en el que se observó, de forma global, una alta prevalencia de FRV en estos pacientes, y en cambio, una baja frecuencia de antecedentes de enfermedad vascular arteriosclerótica establecida[9]. Otros autores[106,123], sin embargo, sí encuentran un aumento de la mortalidad vascular a expensas de los accidentes cerebrovasculares fundamentalmente y también en menor medida de la cardiopatía isquémica. Así, Kolar et al.[116] señalan que los pacientes con OVR central tienen un 44% más riesgo de sufrir un ictus respecto a los controles. En cualquier caso, lo más relevante es que en la OVR nos encontramos ante pacientes con un alto riesgo cardiovascular con las implicaciones terapeúticas que ello supone.

2. EDAD Y SEXO Y OVR

En nuestro estudio, la afectación en los varones fue mayor que en las mujeres (54% vs 46%), resultado similar a otros trabajos publicados en los que el sexo masculino es predominante[116]. La edad media de aparición de la OVR fue de 67.9 ± 9.3 años. Aunque la OVR es una enfermedad típicamente de la edad adulta, en nuestra serie, la media de edad es ligeramente superior a la obtenida en otros trabajos[14,116]. La prevalencia de la OVR aumenta con la edad[11], como reflejo probablemente de un incremento de la arteriosclerosis y de los factores de riesgo relacionados con la edad. La prevalencia en los sujetos mayores de 80 años es 7 veces mayor que en los sujetos de entre 40-49 años[11]. Sin embargo, los sujetos jóvenes, también pueden presentar OVR[16], con la consiguiente disminución en la calidad de vida, por el déficit visual que, en mayor o menor grado, se produce en función de si se trata de una OVR central o una OVR de rama. En este contexto, hay autores que consideran la edad junto con la HTA, los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de una OVR[106].

3. AFECTACIÓN DE TRONCOS SUPRAAÓRTICOS Y OVR

Más de la mitad de los pacientes con OVR presentaban lesiones arterioscleróticas en el estudio ecográfico de los troncos supraaórticos (un 48.5% de los pacientes con OVR tenían placas de ateroma, un 3.9% tenían estenosis entre el 30-70% y un 2.2% tenían estenosis mayor del 70%). Los datos obtenidos por otros autores en series de menor tamaño se asemejan a los nuestros[19,20], oscilando entre el 40% de lesiones arterioscleróticas en el trabajo de Matshumisa et al, (57 pacientes) y el 75% en el trabajo de Martínez et al, (48 pacientes). Nuestros resultados destacan la importancia de la arteriosclerosis, en este caso representada por la presencia de placas ateromatosas en los troncos supraórticos, en la OVR. La ecografía doppler en modo B constituye un método de imagen no invasivo ampliamente usado para la detección y medida del grosor de la capa íntima-media carotídea y de las

placas de ateroma, marcadores arteriales independientes que se asocian con los factores de riesgo cardiovascular. Hay por tanto una relación entre las lesiones arterioscleróticas detectadas mediante ecografía doppler y la presencia de OVR[20]. Es bien conocido que la presencia de lesiones arterioscleróticas en los troncos supraórticos incrementan el riesgo de eventos vasculares[124]. Por tanto, una detección temprana de dichas lesiones puede ser de ayuda para prevenir la aparición de eventos vasculares, incluída la OVR, si ante su detección se intensifica u optimiza el tratamiento de los factores de riesgo[21]. En nuestros pacientes, que ya presentan una OVR, la detección de estas lesiones arterioscleróticas puede ser un motivo para la intensificación del control de los FRV.

Finalmente, resulta paradójico que la OVR sea una patología venosa ya que cuenta con factores de riesgo de patología arterial. El engrosamiento arterial produce un incremento en la presión o en la rigidez arterial y secundariamente desarrollo de la OVR. Además, dado que el globo ocular es un espacio limitado, y que las arterias y las venas retinianas comparten la capa adventicia y se cruzan, un engrosamiento en la arteria como consecuencia de la arteriosclerosis, produciría una dificultad en el retorno venoso que causará finalmente, la oclusión venosa retiniana. Todo esto parece explicar por qué es la arteriosclerosis la causante de la OVR en un elevado porcentaje de pacientes, especialmente en la afecciones de rama[96].

4. HOMOCISTEÍNA Y OVR

La hiperhomocisteinemia se considera un factor independiente para el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica, está asociada con los principales FRV y con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, pero también de enfermedad vascular cerebral, arteriopatía periférica y trombosis venosa, y más concreto, es un factor de riesgo para el desarrollo de la OVR[125].

En nuestro trabajo, el 36.8% de los pacientes con OVR tenían hiperhomocisteinemia, un resultado similar al obtenido en otros estudios, en los cuales el porcentaje varía entre el 34% y 49%[125,126], pero mayor que el publicado por Sartori et al.[17] donde se observó una prevalencia de la hiperhomocisteinemia del 13% en pacientes con OVR.

Como se ha señalado en el apartado de métodos, para la determinación de la homocisteína se emplearon dos técnicas diferentes. Inicialmente, los valores de homocisteína de los casos de OVR los obtuvimos mediante un nefelómetro BN® II. A partir de junio 2012, la técnica en el laboratorio de nuestro hospital cambió y los valores de homocisteína se obtienen desde entonces mediante quimioluminiscencia. Con la primera técnica detectamos una hiperhomocisteinemia en el 23% (n=113) de las OVR y con la técnica más reciente, en el 50.6% (n=85). Los valores de homocisteína entre casos y controles fueron comparados a partir de junio de 2012, dado que los sujetos controles se reclutaron también a partir de esa fecha. Así, y teniendo en cuenta lo anterior, las cifras de homocisteína eran significativamente mayores en los pacientes con OVR respecto a los sujetos controles OR 3.4 (IC 95%, 1.7- 6.6), ($p<0.0001$). Observamos además que la homocisteína es un factor de riesgo independiente de otros FRV en la aparición de la OVR (OR 4.4, IC95% 2.0-9.3; $p<0.0001$). Otros trabajos con diseño de casos y controles han observado que los niveles de homocisteína son mayores en los sujetos con OVR y que la homocisteinemia podría ser un factor de riesgo independiente para la OVR[123].

Como comentamos previamente, los estudios relacionan los niveles elevados de homocisteína con un mayor riesgo de OVR. Hasta hoy, no se ha demostrado que la variante genética C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) esté relacionada con el riesgo de trombosis o de OVR, y por esta razón, no se recomienda realizarla de forma rutinaria en los estudios de trombofilia. Este polimorfismo es relativamente frecuente en la población general, (en nuestro medio un 15%) y constituye otra de las causas de hiperhomocisteinemia[125]. Recientemente, se ha relacionado la OVR con esta

mutación al encontrarse en un mayor porcentaje de sujetos con OVR respecto a los sujetos control. Russo et al.,[79] evaluaron a 113 pacientes con OVR y los compararon con 104 voluntarios sanos. En todos ellos se determinaron 5 variantes genéticas y se analizaron la existencia de mutaciones (FV Leiden, mutación del Factor II G20210A, la presencia de el genotipo C677T de la MTHFR, mutación del inhibidor del activador del plasminógeno 1-PAI 1- y de la enzima convertidora de la angiotensina). La frecuencia de las mutaciones FII G20210A y C677T (MTHFR) resultaron ser significativamente mayores en los pacientes con OVR que en los controles. Li et al.,[127] en un metaanálisis que incluyó a 6445 pacientes, estudiaron el papel de la homocisteína y de la variante genética C677T (MTHFR) en el riesgo de OVR, concluyendo que sí había evidencia en la relación entre la hiperhomocisteinemia y la OVR, aunque no encontraron relación entre la variante genética C677T (MTHFR) y la enfermedad retiniana. En principio, y tal y como está establecido dentro del protocolo de estudio de trombofilia en la OVR no se recomienda la determinación de la variante genética C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR).

Otros trabajos sugieren que la hiperhomocisteinemia puede ser útil para la diferenciación entre la OVCR isquémica y la no isquémica, al observarse que hay diferencias significativas en los niveles elevados de homocisteína entre ambas formas de OVCR[125].

Se conoce que el tratamiento de la hiperhomocisteinemia mediante complejos vitamínicos y ácido fólico reduce los niveles de homocisteína. Si consideramos que la hiperhomocisteinemia está asociada con un incremento en el riesgo de la OVR, empleando el tratamiento farmacológico en los casos de elevación de la homocisteína, también se podría reducir el RCV en estos pacientes aunque no existan datos al respecto.

5. TROMBOFILIA Y OVR

En nuestro estudio prospectivo con un periodo de seguimiento de más de 6 años, además de la valoración de los FRV clásicos relacionados con la OVR, también hemos estudiado el papel de la trombofilia genética y adquirida en la OVR. Los trabajos publicados solo evalúan uno o pocos factores asociados con la trombofilia, son retrospectivos, y a menudo con un número limitado de sujetos, por lo que ha sido difícil establecer asociaciones. Al iniciar nuestro trabajo no se había publicado ningún estudio prospectivo que valorase el papel de la trombofilia en la OVR.

En esta Tesis, hemos demostrado que los pacientes con OVR tienen una prevalencia mayor de SAF definido por la presencia de AL y/o AAF que los sujetos control. Además, hemos identificado dos subgrupos bien definidos de pacientes con OVR con una prevalencia mayor de alteraciones en la trombofilia genética o adquirida: aquellos sin FRV clásicos y los pacientes menores de 50 años, aunque en este último grupo las diferencias no llegaron a alcanzar la significación estadística.

A diferencia de otras enfermedades tromboembólicas, en la OVR las alteraciones en la coagulación con una mayor implicación arterial, es decir, con aumento del riesgo de trombosis arterial (la hiperhomocisteinemia y la positividad del AL/AAF) son más prevalentes que las que inducen trombosis a nivel de territorios venosos (trombofilia congénita).

5.1. Trombofilia adquirida

En los pacientes con OVR, la prevalencia de SAF fue del 10%, y la positividad para el AL y los AAF, fue del 6.8% y del 5.5%, respectivamente. Estos porcentajes son similares a los encontrados en otras series españolas y europeas de pacientes con trombosis venosas profundas[45,129]. Nuestros pacientes con OVR tienen una prevalencia de SAF, AL y AAF similar a la de otras series de OVR publicadas[14,17,24]. Es

de destacar que los AAF y el AL fueron positivos en nuestros controles en un 2.5% y 1.5%, respectivamente, cifras ligeramente superiores al 1.4% y 0.8% recogidos en donantes de sangre o en otros trabajos[14,130]. Por lo tanto, la Odds Ratio (OR) para estas alteraciones de la coagulación era menor en nuestros pacientes que en otras series de OVR (SAF: 2.8 (1.21-6.54), AL: 4.79 (1.35-17.12), AAF: 2.28 (0.79-6.69), lo que probablemente se deba a que nuestros controles se reclutaron de una cohorte basada en la población general y no en donantes sanos. En el metaanálisis más amplio[14], que incluyó 412 casos y 508 controles, la OR asociada con la presencia de ACA en pacientes con OVR fue 3.9 (IC 95%: 2.3-6.7). La relación fue de 6:1 para el AL (5 estudios de casos y controles, 16 casos positivos en 315 pacientes con OVR, y 3 en 382 controles).

Otros investigadores encontraron resultados similares, con una elevada incidencia de presencia de ACAs en pacientes con OVCR (OR 6.26 (IC 95%: 1.4-28.2)[24]. En nuestra serie fue mayor la presencia de AL que de AAF. A diferencia de nuestros datos, Zhu et al.,[25] en un metaanálisis reciente que incluyó un total de 11 estudios, con un total de 1465 pacientes, sobre la presencia de AAF y su asociación con el riesgo de padecer una OVR, establecen que hay mayor riesgo para OVR con la presencia de AAF. La asociación entre los ACA y el riesgo de OVR fue significativa (OR = 4.59, IC 95% 2.75- 7.65, p=0.720); mientras que, la asociación entre el AL y el riesgo de OVR no alcanzó la significación estadística (OR 3.90, IC 95% 0.99- 15.37, p=0.89).

Janssen et al.,[14] sugieren que los AAF podrían jugar un papel en el desarrollo de la arteriosclerosis, generando un microambiente protrombótico en el endotelio vascular, que podría estar implicado en la patogénesis de la OVR. La mayoría de los mecanismos por los que los AAF podrían causar trombosis se agrupan de acuerdo con la interferencia que generan con la hemostasia (sistemas anticoagulantes naturales como el de la proteína C o S y fibrinólisis) y según su papel en la activación en la

expresión celular de sustancias procoagulantes. Las principales células implicadas en este proceso, son las células endoteliales, los monocitos y las plaquetas.

En este sentido, el sistema de la proteína C es uno de los más importantes mecanismos anticoagulantes naturales. Se sabe que los AAF pueden interferir con dicho sistema por diferentes mecanismos. Como se ha señalado, los AAF son capaces de reconocer y activar a las células endoteliales, a los monocitos y a las plaquetas. Las células activadas expresan niveles elevados de moléculas de adhesión y de factor tisular, el mayor iniciador de la coagulación *in vivo*. Este efecto mediado por los AAF puede producir inflamación y trombosis. No obstante, los AAF, por sí solos, crearían un estado de hipercoagulabilidad y sería necesario un segundo factor para desencadenar la trombosis[14].

Por otra parte, aproximadamente el 29% de los pacientes con SAF primario presentan alteraciones oculares como tortuosidad vascular, exudados algodonosos y pequeñas oclusiones vasculares, detectables mediante angiografía fluoresceínica (AGF)[131].

En nuestra serie no hemos encontramos una elevada frecuencia de ANAs positivos o lupus eritematoso sistémico, en los pacientes con OVR, a diferencia de Carbone et al.[81]. En nuestra serie, no fue prevalente ni la presencia de una neoplasia maligna activa ni la de enfermedad reumatológica, lo que sugiere escasa trascendencia clínica de otras causas de trombofilia adquirida, como son la inflamación o el cáncer, en la génesis de la OVR.

Estudiamos 2 pacientes con hepatopatía crónica por virus C y déficit de proteína S, uno de ellos había recibido tratamiento con interferón. La bibliografía disponible sobre la presencia de OVR y hepatopatía por VHC (+) es escasa pero existe algún caso publicado de OVR secundaria al

tratamiento con interferón o con terapia combinada (interferón pegilado y ribavirina)[132], por lo que podría merecer la pena plantearse el papel de estos fármacos antivirales en la génesis de la OVR o el de la propia presencia del VHC y las alteraciones de la coagulación asociadas a la hepatopatía en sí misma, ya que uno de nuestros casos recibió tratamiento. En este sentido, parece existir un denominador común en los sujetos con OVR y hepatopatía por VHC: un desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes. Este desequilibrio sería el causante de un estado de hipercoagulabilidad, que unido a la terapia con interferón o bien combinada con rivabirina en pacientes con hepatitis vírica, podría inducir una OVR. Además, la propia hepatitis también ha sido relacionada con la producción de anticuerpos trombogénicos[133].

5.2. Trombofilia genética

Se detectó una trombofilia genética en el 13% de nuestros pacientes con OVR. Este porcentaje, es ligeramente superior al obtenido en los controles de otras series (10%)[46], aunque fue menor que el 24-37% observado en pacientes con trombosis venosa profunda[129,134].

El déficit de proteína S (5%) y el déficit de antitrombina (4%) han sido las alteraciones más frecuentemente encontradas en nuestro estudio, también en menor porcentaje que las publicadas en los pacientes con trombosis venosa profunda[126,132].

Janssen et al.,[14] confirmaron una baja incidencia de trombofilia genética en pacientes con OVR. En concreto, la presencia de la mutación del Factor V Leiden (OR:1,5,95% CI: 1.0-2,2) y la mutación en el factor II (OR:1,6; 95% CI:0,8-2,3). Rehak et al.[78] encontraron un pequeño aumento de APC-R y de la mutación FV:Q506 y Russo et al.,[79] también observaron un ligero aumento de la mutación FII:G202210A en los pacientes con OVR. Sin embargo, Martinez et al.,[2] no encontraron diferencias en pacientes

con OVR respecto a la trombofilia genética. De acuerdo con estos datos, y a diferencia de lo observado en la trombosis venosa profunda, la trombofilia hereditaria no parece tener un papel relevante en la patogenia de la OVR[2,14,79,135].

Hemos encontrado una mayor prevalencia de trombofilia genética en los pacientes menores de 50 años, aunque no significativa (p= 0.09).

Sin embargo, la prevalencia de trombofilia genética sí fue significativamente mayor en aquellos pacientes que no presentaban FRV. Existe controversia respecto a la mayor presencia de trombofilia en sujetos jóvenes o sin FRV con OVR. Diversos autores sí la observan, como Khuli-Hatteenbach et al.,[15], que en un estudio prospectivo de 228 pacientes con OVR encontraron que la prevalencia de trombofilia era mayor en los pacientes menores de 45 años o sin FRV. Rehak M. et al.,[134] en un estudio de 121 pacientes con OVR observaron que la trombofilia era mayor en los pacientes que no tenían FRV. Por el contrario, Sartori et al.[17] en un trabajo con menos número de casos encontraron que la prevalencia de trombofilia genética no era diferente entre los pacientes mayores y los menores de 50 años.

6. TIPOS DE OVR Y FACTORES OCULARES

Respecto a la localización de la OVR en nuestro estudio, como está recogido en la literatura, predomina la afectación periférica y, dentro de ésta, la temporal sobre la nasal. En nuestra serie, la relación entre OVRT y OVCR es de 2:1, una relación algo menor que la observada en varios trabajos donde la OVRT es de tres a cinco veces más frecuente que en la OVCR[2,11,109]. La OVR central se produce generalmente por delante de la lámina cribosa, aunque también, y de forma excepcional, se puede localizar a nivel de la vena oftálmica o del seno cavernoso. En la obstrucción periférica la oclusión se produce a

nivel de los cruces arteriovenosos, generalmente en el área temporal y el pronóstico visual depende de la afectación macular [14].

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de OVR, periférica o central, respecto a la edad y el sexo, pero tampoco en relación con los FRV clásicos, las lesiones de los troncos supraórticos y la trombofilia. Tampoco hemos observado, a diferencia de Ponto et al.,[136] una mayor frecuencia de afectación periférica en los pacientes con FANV.

En un metaanálisis reciente se demuestra que, en la OVR de rama, la asociación con enfermedades vasculares como la HTA, la dislipemia, la enfermedad vascular periférica y las enfermedades metabólicas como la diabetes, es muy fuerte, con una OR para la HTA de 3,0 (IC 95% 2,0-4,4), para la dislipemia de 2,3 (IC 95% 1,5-3,5), y para la diabetes de 1,1 (IC95% 0,8-1,5)[26,33].

Stem et al.,[12] también encontraron una asociación entre la OVCR y los FRV con afectación de órgano diana. Así, los individuos con HTA ó diabetes y afectación de órgano diana, tenían un 92% (HR, 1.92; 95% CI, 1.52–2.42) y un 53% (HR, 1.53; 95% CI, 1.28–1.84) de incremento en el riesgo de OVCR respectivamente, en relación con los sujetos que no presentaban lesión de órgano diana.

En nuestra serie, un 17,5% de los pacientes tenían un diagnóstico previo de glaucoma (definido por el aumento de la presión intraocular) frente al 5,5% de los controles, un resultado estadísticamente significativo. En este sentido, el aumento de la presión intraocular se considera un factor de riesgo local de OVR aunque su implicación definitiva no está bien establecida. El factor ocular más fuertemente relacionado con la OVR es el glaucoma de ángulo abierto y parece que las cifras más elevadas de presión intraocular son las que más pueden influir en el desarrollo de OVR. Así, Martínez et al.,[2] discuten la importancia de esta enfermedad en la génesis de la OVR en un estudio de 100

pacientes con OVR. Encontraron que sólo 16 de ellos tenían elevada la presión intraocular (5 recibían tratamiento para el glaucoma)[2]. Otros autores, relacionan más la OVR con una baja perfusión ocular, resultado de la estasis venosa (una parte de la triada de Virchow), que con un aumento de la presión intraocular. En general, la mayoría de los autores consideran que el estasis venoso asociado a FRV tienen un papel más importante que el aumento de la presión ocular[115].

7. RECIDIVA DE OVR

La implicación de determinados factores de riesgo o la trombofilia en la OVR recidivante no se estudiado hasta el momento. Aunque desde el punto de vista fisiopatológico sería razonable que los pacientes con recidiva de la OVR presentaran una mayor incidencia de trombofilia esto no se encontró en nuestra serie. No obstante, dado el pequeño número de pacientes que presentaron una recidiva no podemos establecer conclusiones sólidas al respecto.

8. TRATAMIENTO DE LA OVR

El tratamiento más adecuado para la OVR (antiagregantes, anticoagulantes o fibrinolíticos) continúa sin estar bien establecido[84,137]. De hecho, no se ha demostrado de forma concluyente que en la OVR el tratamiento antiagregante o anticoagulate mejore la agudeza visual ni la mortalidad cardiovascular. Esta falta de consenso respecto al tratamiento lo pudimos comprobar en los cuatro primeros enfermos con OVR enviados a nuestra consulta, ya que en uno se había pautado aspirina, en otro acenocumarol, en el tercero HBPM, y en el cuarto no se indicó ningún tratamiento. A pesar de ello, dado que en la patogénesis de la OVR se mezclan FRV arteriales y factores trombofílicos, y la obstrucción tiene lugar en el territorio vascular venoso, es razonable plantearse

tanto un tratamiento con agentes antiagregantes o anticoagulantes, por ejemplo, la heparina de bajo peso molecular (HBPM).

En nuestra opinión, lo más adecuado es elaborar un esquema de tratamiento individualizado y multidisciplinar con unos pasos bien definidos. En primer lugar, el tratamiento oftalmológico, para delimitar el daño en la retina en la fase aguda y evitar futuras complicaciones. Dicho tratamiento es eficaz en cuanto a agudeza visual se refiere. En segundo lugar, identificar y corregir los factores de riesgo modificables y/o tratables. Por último, se debe prevenir la aparición de nuevos eventos que podrían ocurrir tanto en los mismos lechos vasculares como en otros a distancia. Nuestra labor como médicos internistas, se centra en los dos últimos puntos.

Desde el punto de vista de la agudeza visual y el tratamiento anticoagulante *vs.* antiagregante, varios autores sugieren la superioridad de la HBPM sobre el AAS en la fase aguda de la OVCR. Squizzato et al.[86] en un metaanálisis que incluyó a 384 pacientes, 234 con OVCR y 150 con OVRT, sugieren que la HBPM podría ser más efectiva, en términos de pronóstico visual, en la fase aguda de la enfermedad. Ageno et al.[85] demostraron que la terapia con HBPM es más eficaz y segura que la aspirina (o pentoxifilina) en la prevención de la pérdida visual en pacientes con OVCR, apoyando su uso en la fase inicial del manejo. Farahvash et al.[87], mostró que el tratamiento con dalteparina durante 20 días fue superior a la aspirina en términos de mejora de la agudeza visual y de prevención de la neovascularización del iris dentro de los 6 primeros meses de tratamiento en la OVR central, pero no en la OVR de rama. En estos estudios, la tasa de complicaciones hemorrágicas fueron escasas. Lazo-Langner et al.,[91] también sugieren la superioridad de la HBPM frente a la aspirina. Sin embargo, no se ha estudiado la eficacia a largo plazo de la terapia anticoagulante en prevención secundaria. En la literatura tampoco se ha estudiado el papel de otros anticoagulantes (NACOs, sintrom) o de los antiagregantes en la OVR y su repercusión sobre la agudeza visual.

Respecto al riesgo vascular, Di Capua et al.[92] demostraron una mayor tasa de recurrencia de eventos vasculares en pacientes con OVR previa, con menor, aunque no significativa, prevalencia en aquellos que tomaban aspirina. Es posible que las intervenciones sobre los FRV a partir del diagnóstico de la OVR justifiquen que en algunos estudios no se observe aumento de la mortalidad cardiovascular en el seguimiento de estos pacientes [117]. Así, Park et al.,[138] en un estudio de 44603 pacientes constatan un aumento de la incidencia de ictus isquémico después de la OVR, mayor en el primer mes después de la misma. También observan una mayor incidencia de ictus hemorrágico antes y después de la OVR, sin encontrar, sin embargo, variaciones en la incidencia de infarto agudo de miocardio. Dichos hallazgos implican la conveniencia de intensificar el tratamiento de los FRV inmediatamente después del diagnóstico de la OVR para prevenir la aparición de accidentes cerebrovasculares.

Debido a la variabilidad de los factores etiopatogénicos de la OVR, el tratamiento debe de ser individualizado, teniendo en cuenta si los factores aterotrombóticos, trombofílicos o ambos, están implicados en la aparición de la enfermedad en cada caso concreto. Por ello, nosotros, al igual que otros autores, en la práctica clínica habitual, solemos pautar un tratamiento antiagregante a los enfermos que no los estaban tomando (pasando del 25% los que los tomaban en el momento de la OVR al 77,5%), fundamentalmente a aquellos con FRV concomitantes como, HTA, diabetes, dislipemia o con presencia de lesión arteriosclerótica en los troncos supraaórticos. En el caso de los pacientes en los que predominaba la trombofilia sobre los FRV decidimos iniciar y mantener la anticoagulación de forma indefinida con la posología establecida en la literatura. En nuestro caso la indicamos en 5 pacientes con SAF y en 2 con trombofilia genética, uno de ellos, una paciente de 40 años sin ningún FRV conocido. En el resto de pacientes con trombofilia realizamos una profilaxis de la enfermedad tromboembólica en las situaciones

de riesgo y un seguimiento con reevalución periódica de la necesidad de iniciar anticoagulación.

En nuestra serie, el 7% (n=13) de nuestros pacientes estaban anticoagulados por la presencia de una FANV previa y sin evidencia de trombofilia (AAF negativos). Este tratamiento no fue capaz de evitar el desarrollo de la OVR, a pesar de que la terapia anticoagulante se encontraba en rango terapeútico según el international normalized ratio (INR), en 10 de los 11 pacientes que tomaban acenocumarol, y tampoco lo evitó en los dos casos que recibían rivaroxaban. Mruthyunjaya et al.[88] y Browning et al.[89] en pequeñas series de pacientes anticoagulados con warfarina por cualquier causa, incluyendo la FANV, observaron la aparición de OVR a pesar de mantener la anticoagulación crónica en el rango terapeútico.

Al analizar las diferencias entre los pacientes con OVR y los controles con fibrilación auricular no valvular anticoagulados. Se observa que en aquellos con OVR predominan los varones, hay mayor incidencia de HTA y de DM (estas diferencias no fueron significativas), siendo similares en la edad, la DL, el INR o la utilización de NACOs. Por tanto, estos datos sugieren una mayor carga de los FRV en los que padecieron OVR, sin diferencias en la intensidad o tipo de anticoagulación.

Al comparar los pacientes con OVR y FANV anticoagulados con el resto de los que padecen una OVR se observa que en los que tienen una FANV son de más edad y predominan los varones de forma significativa , presentan más hipertensión , diabetes, afectación central y lesiones arterioescleróticas de los TSA (estas diferencias no fueron significativas). PlunKett [139], como nosotros, había descrito una relación recíproca entre la fibrilación auricular no valvular, los FRV (la HTA y la diabetes) la edad y el tipo de la OVR (periférica o central).

Esta falta de eficacia de la anticoagulación (tanto con los AVK como con los NACOs) para prevenir la OVR puede explicarse porque la OVR, en general, es consecuencia de la arteriosclerosis, y, por ello, en los pacientes con FANV y

OVR donde predomina la arteriosclerosis, la anticoagulación no es tan eficaz. No obstante, el tamaño muestral es pequeño para sacar conclusiones sólidas.

Puesto que, en la mayoría de los casos la OVR es la consecuencia de los FRV, podría considerarse la necesidad de mantener la antiagregación en aquellos pacientes con FRV, especialmente en los que tengan lesiones arterioescleróticas en los TSA, en los cuales ante la aparición de un FANV se inicia anticoagulacíon oral suspendiendo la antiagregación.

Por otra parte, la OVR se asocia con un incremento del riesgo de ictus en pacientes con FANV[109]. Christiansen et al.,[109] en un trabajo retrospectivo que incluyó a 87202 pacientes, demostraron que una OVR, del tipo que sea, arterial o venosa, era un factor de riesgo independiente de ictus isquémico, tromboembolismo y accidente isquémico transitorio en pacientes con FANV.

De esta manera, se plantea la hipótesis de considerar la OVR como un evento tromboembólico previo, dato a tener en cuenta tanto en la estratificación del riesgo de ictus como en la necesidad de iniciar una terapia anticoagulante en los pacientes con fibrilación auricular, planteándose ésta, incluso, en pacientes con dicha arritmia y sin otros factores de riesgo de ictus, según las escalas de estratifiación de riesgo $CHADS_2$ o $CHADS_2$-VASC[139,140].

En resumen, la anticoagulación en pacientes con OVR parece no evitar la aparición de la OVR. Sin embargo, en los pacientes con OVR y FANV, es fundamental el tratamiento con anticoagulantes orales para prevenir el ictus, ya que es bien conocida su eficacia en dicha enfermedad cerebrovascular.

VI. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

La principal limitación de nuestro trabajo es no haber realizado un estudio de hipercoagulabilidad genética en los sujetos controles, aunque la baja incidencia de la trombofilia genética en la OVR resta importancia a dicha limitación. Otra debilidad, es el pequeño número de pacientes con FANV para sacar conclusiones sólidas al respecto de la anticoagulación oral.

Sin embargo, nuestro estudio tiene varias fortalezas:

- Es un estudio prospectivo en el que se han incluído todos los casos de OVR de un área bien definida.

- Se ha incluído un número alto de pacientes.

- Nuestros pacientes cuentan con un largo periodo de seguimiento.

- Se ha comparado por primera vez, los resultados de los pacientes con OVR con una cohorte de nuestra población regional, incluyendo a pacientes anticoagulados, lo que representa hasta el momento, el trabajo más completo en cuanto al estudio de los FRV, la trombofilia y el seguimiento de pacientes con OVR y su comparación con un grupo de controles de población general.

VI. CONCLUSIONES

Los factores de riesgo vascular (FRV) clásicos, la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes mellitus, son los responsables, en la mayoría de los casos del desarrollo de la OVR y, en menor medida, la OVR es consecuencia de la trombofilia.

1. El FRV clásico más importante es la hipertensión arterial, presente en más del 70% de los pacientes con OVR.

2. La elevada frecuencia de afectación arteriosclerótica de los troncos supraaórticos en la OVR (mayor del 50%) es la consecuencia de los FRV y del envejecimiento.

3. La hiperhomocisteinemia, implicada tanto en la arteriosclerosis como en la trombosis, es frecuente (OR=3,4) en los pacientes con OVR y es independiente de los FRV clásicos.

4. La trombofilia genética tiene escasa relevancia clínica en la aparición de la OVR, mientras que, la prevalencia de la trombofilia adquirida (síndrome antifosfolípido), está aumentada en los pacientes con OVR (OR= 2,8).

5. Tanto la trombofilia genética como la trombofilia considerada globalmente (genética o adquirida) es más frecuente en los pacientes con OVR y sin FRV clásicos que los que si los tienen.

6. En todos los pacientes con OVR, es necesario identificar y controlar los FRV concomitantes y conseguir el mejor control posible de los mismos, corrigiendo aquellos factores susceptibles de ser tratados, de acuerdo con las recomendaciones de las guías actuales, para evitar la aparición de nuevos eventos vasculares.

7. Sugerimos también la determinación de niveles de homocisteína y la valoración de la trombofilia adquirida (SAF) en todos los pacientes con

OVR, mientras que en el caso de la trombofilia genética sólo está indicado su estudio en aquellos enfermos sin FRV.

8. Sugerimos el tratamiento de la hipermocisteinemia con vitamina B12 y ácido fólico a todos los pacientes con OVR.

9. Sugerimos el uso de agentes antiagregantes, generalmente ácido acetilsalicílico, en los pacientes con OVR en los que predominan los FRV, mientras que en aquellos en los que predomine la trombofilia, fundamentalmente el SAF, y también en los casos con alteraciones genéticas de la coagulación con riesgo trombótico alto, recomendamos la valoración individualizada de la anticoagulación.

10. En los pacientes con FANV y sin trombofilia, la anticoagulación no evitó la aparición de la OVR, por ello podría considerarse la necesidad de mantener la antiagregación en aquellos pacientes, en los que se inicia anticoagulación oral tras un diagnóstico de FANV.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Boncz I, Vajda R, Agoston I, et al. Changes in the health status of the population of Central and Eastern European countries between 1990 and 2010. Eur J Health Econ Prev Care 2014;15 1:137-41.

2. Martínez F, Furió E, Fabiá MJ, et al. Risk factors associated with retinal vein occlusion. Int J Clin Pract 2014;68:871-81.

3. Koizumi H, Ferrara DC, Bruè C, et al. Central retinal vein occlusion case-control study. Am J Ophthalmol 2007; 144:858-63.

4. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, et al. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. Am J Ophthalmol 1994;117:429-41.

5. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 1997;115:486-91.

6. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, et al. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. Ophthalmology 1983;90:488-506.

7. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. N Engl J Med 2010;363:2135-44.

8. Schmieder RE. Hypertensive Retinopathy. A Window to Vascular Remodeling in Arterial. Hypertension 2008;51:43-4.

9. Rodríguez Gaspar M, Borregero León JM, González Reimers E, et al. Vascular risk factors and retinal occlusive disease. Med Clínica 2010;134:95-100.

10. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. Trans Am Ophthalmol Soc 2000; 98:133-41.

11. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. Ophthalmology 2010;117(2):313-9.

12. Stem MS, Talwar N, Comer GM, et al. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. Ophthalmology 2013;120:362-70.

13. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, et al. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. Retina 1981;25:27-55.

14. Janssen MCH, Heijer M, Cruysberg JRM, et al. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. Thromb Haemost 2005;9:1021-6.

15. Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Lüchtenberg M, et al. Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion. Thromb Haemost 2010;103:299-305.

16. Zhou JQ, Xu L, Wang S, et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. Ophthalmology 2013;120:803-8.

17. Sartori MT, Barbar S, Donà A, et al. Risk factors, antithrombotic treatment and outcome in retinal vein occlusion: an age-related prospective cohort study. Eur J Haematol 2013;90:426-33.

18. Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. Surv Ophthalmol 2011;56:281-99.

19. Matsushima C, Wakabayashi Y, Iwamoto T, et al. Relationship between retinal vein occlusion and carotid artery lesions. Retina 2007;27:1038-43.

20. Martínez-Hervás S, Priego A, Lorente R, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with familial combined hyperlipidemia. Two years follow-up after treatment with high doses of atorvastatin. Med Clínica 2012;138:1-6.

21. Yu L, Duan Z, Tao T, et al. The correlation between carotid stenosis detected by neck vascular ultrasound and branch retinal vein occlusion. Chin J Ophthalmol 2014;50:804-7.

22.Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, et al. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. Br J Ophthalmol 2000;84:54-7.

23. Vine AK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2000;129:640-4.

24. Glueck CJ, Hutchins RK, Jurantee J, et al. Thrombophilia and retinal vascular occlusion. Clin Ophthalmol . 2012;6:1377-84.

25. Zhu W, Wu Y, Xu M, et al. Antiphospholipid antibody and risk of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. PloS One 2014;10:e0122814.

26. O'Mahoney PRA, Wong DT, Ray JG, et al. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. Arch Ophthalmol 2008;126(5):692-9.

27. Sodi A, Giambene B, Marcucci, et al. Atherosclerotic an thrombophilic risk factors in patients with ischemic central retinal vein occlusion. Retina. 2011; 31:724-9.

28. Benetos A, Waeber B, Izzo J, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. Am J Hypertens. 2002; 15:1101-18.

29. Nissen SE. Halting the progression of atherosclerosis with intensive lipid lowering: results from the Reserval of Atherosclerosis with Aggresive Lipid Lowering (RESERVAL) trial. Am J Med. 2005; 118(supple):22-7.

30. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. Arch Ophthalmol 1996;114:545-54.

31. Gusek GC, Jonas JB, Naumann GO, et al. Retinal vascular occlusions are independent of optic disk size. A morphometric study of 140 patients. Klin Monbl Augenheilkd 1990;197:14-7.

32. Mansour AM, Walsh JB, Henkind P, et al. Optic disc size in central retinal vein occlusion. Ophthalmology 1990;97:165-6.

33. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. Curr Eye Res 2008;33:111-31.

34. Lam HD, Lahey JM, Kearney JJ, et al. Young patients with branch retinal vein occlusion: a review of 60 cases. Retina 2010;30:1520-3.

35. Ring CP, Pearson TC, Sanders MD, et al. Viscosity and retinal vein thrombosis. Br J Ophthalmol 1976;60:397-410.

36. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003;107(1):4-8.

37. Souto JC, Almasy L, Borrell M, et al. Genetic determinants of hemostasis phenotypes in Spanish families. Circulation 2000;101(13):1546-51.

38. Heit JA, Phelps MA, Ward SA, et al. Familial segregation of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2004;2:731-6.

39. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, et al. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening JAMA.1997;277:1305-7.

40. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. Semin Thromb Hemost 1998;24:367-79.

41. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). J Thromb Haemost 2005;3:459-64.

42. Sergi C, Jishi T Al, Walker M, et al. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. Arch Gynecol Obstet 2015;291:671-9.

43. Jiang B, Ryan KA, Hamedani A, et al. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. Stroke J Cereb Circ 2014;45:961-7.

44. Heckmann JG, Tomandl B, Erbguth F, et al. Cerebral vein thrombosis and prothrombin gene (G20210A) mutation. Clin Neurol Neurosur 2001;103:191-3.

45. Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia. Thromb Haemost 1997;77:444-51.

46. Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Increased risk of venous thrombosis in carriers of natural anticoagulant deficiencies. Results of the family studies of the Spanish Multicenter Study on Thrombophilia (EMET study). Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb 1998;9:71-8.

47. Vossen CY, Walker ID, Svensson P, et al. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1992-7.

48. Conley CL. Disorders of the blood in disseminated lupus erythematosus. Am J Med 1952;13:1-2.

49. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. Prog Hemost Thromb 1972;1:75-95.

50. Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. Br Med J Clin Res Ed 1983;287:1021-3.

51. Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE, et al. The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol 1986;13:486-9.

52. Khamashta M, Hughes GR. Antiphospholipid syndrome. Br Med J 1993;307:883-4.

53. Cervera R, Asherson R, Acevedo M, et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. Ann Rheum Dis 2004;63:1312-7.

54. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. J Autoimmun 2000;15:145-51.

55. Shi W, Krilis SA, Chong BH, et al. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. Aust N Z J Med. 1990;20:231-6.

56. Tamura N, Kobayashi S, Hashimoto H, et al. Anticardiolipin antibodies in patients with post-streptococcal reactive arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61:374.

57. Levine JS, Branch DW, Rauch J, et al. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002;346:752-63.

58. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, et al. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. Ann Rheum Dis 1987;46:1-6.

59. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. Thromb Haemost 1995;74:1185-90.

60. Wilson WA, Gharavi AE, Piette JC, et al. International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a post-conference workshop held at the Ninth International (Tours) aPL Symposium. Lupus 2001;10:457-60.

61. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295-306.

62. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998;338:1042-50.

63. Suárez García I, Gómez Cerezo JF, Ríos Blanco JJ, et al. Homocysteine. The cardiovascular risk factor of the next millennium. An Med Interna 1984. 2001;18:211-7.

64. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, et al. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. Am J Clin Nutr 2000;72:324-32.

65. Fernández-Miranda C, Coto A, Martínez J, et al. Effect of hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation in venous thromboembolism risk of young adults. Med Clínica 2005;124:532-4.

66. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of artheriosclerosis. Am J Pathol 1969;56:111-28.

67. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992;268:877-81.

68. Arnesen E, Refsum H, Bønaa KH, et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. Int J Epidemiol 1995;24:704-9.

69. Cui R, Moriyama Y, Koike KA, et al. Serum total homocysteine concentrations and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: The JACC study. Atherosclerosis 2008;198:412-8.

70. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA 1995;274:1049-57.

71. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy. Am J Clin Nutr 2003;77:668-73.

72. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. JAMA 1997;277:1775-81.

73. De Groot PG, Willems C, Boers GH, et al. Endothelial cell dysfunction in homocystinuria. Eur J Clin Invest 1983;13:405-10.

74. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, et al. Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. J Clin Invest 1976;58:731-41.

75. Heinecke JW, Kawamura M, Suzuki L, et al. Oxidation of low density lipoprotein by thiols: superoxide-dependent and -independent mechanisms. J Lipid Res 1993;34:2051-61.

76. McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. Atherosclerosis 1975;22:215-27.

77. Sofi F, Marcucci R, Bolli P, et al. Low vitamin B6 and folic acid levels are associated with retinal vein occlusion independently of homocysteine levels. Atherosclerosis 2008;198:223-7.

78. Rehak M, Rehak J, Müller M, et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. Thromb Haemost 2008;99:925-9.

79. Russo PD, Damante G, Pasca S, et al. Thrombophilic mutations as risk factor for retinal vein occlusion: a case-control study. Clin Appl Thromb 2015;21:373-7.

80. Glueck CJ, Ping Wang null, Hutchins R, et al. Ocular vascular thrombotic events: central retinal vein and central retinal artery occlusions. Clin Appl Thromb 2008;14:286-94.

81. Carbone J, Sánchez-Ramón S, Cobo-Soriano R, et al. Antiphospholipid antibodies: a risk factor for occlusive retinal vascular disorders. Comparison with ocular inflammatory diseases. J Rheumatol 2001;28:2437-41.

82. Scott IU, Blodi BA, Ip MS, et al. SCORE Study Report 2: Interobserver agreement between investigator and reading center classification of retinal vein occlusion type. Ophthalmology 2009;116:756-61.

83. Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occulsion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. Arch Ophthalmol 1980;98:1600-9.

84. Kiire CA, Chong NV. Managing retinal vein occlusion. Br Med J 2012;344:e499.

85. Ageno W, Squizzato A, Lazo-Langner A, et al. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. J Thromb Haemost 2011;9:418-9.

86. Squizzato A, Manfredi E, Bozzato S, et al. Antithrombotic and fibrinolytic drugs for retinal vein occlusion: a systematic review and a call for action. Thromb Haemost 2010;103:271-6.

87. Farahvash MS, Moghaddam MM, Moghimi S, Mohammadzadeh S. Dalteparin in the management of recent onset central retinal vein occlusion: a comparison with acetylsalicylic acid. Can J Ophthalmol 2008;43:79-83.

88. Mruthyunjaya P, Wirostko WJ, Chandrashekhar R, et al. Central retinal vein occlusion in patients treated with long-term warfarin sodium (Coumadin) for anticoagulation. Retina 2006;26:285-91.

89. Browning DJ, Fraser CM. Retinal vein occlusions in patients taking warfarin. Ophthalmology 2004;111:1196-200.

90. Houtsmuller AJ, Vermeulen JA, Klompe M, et al. The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion. Agents Actions Suppl 1984;15:219-29.

91. Lazo-Langner A, Hawel J, Ageno W, et al. Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Haematology 2010;95:1587-93.

92. Di Capua M, Coppola A, Albisinni R, et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. J Thromb Thrombolysis 2010;30:16-22.

93. Sarasin FP, Bounameaux H. Decision analysis model of prolonged oral anticoagulant treatment in factor V Leiden carriers with first episode of deep vein thrombosis. Br Med J. 1998;316:95-9.

94. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. American Journal of Ophthalmology, vol. 98, no. 3, pp. 271-282, 1984.

95. M. Battaglia Parodi, S. Saviano, and G. Ravalico. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. Graefe`s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, vol. 237, no. 12, pp. 1024-1027,1999.

96. Wong TY, Scott IU. Retinal-Vein Occlusion. N Engl J Med 2010;363:2135-44.

97. Finkelstein D. Ischemic macular edema. Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. Arch Ophthalmol 1992;110:1427-34.

98. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 2002;86:247-8.

99. Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. Arch Ophthalmol Chic 1993;111:1087-95.

100. Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, et al. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study. Am J Ophthalmol 2010;150:310-4.

101. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. Br J Ophthalmol 2009;93:452-6.

102. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results of the pan American collaborative retina study group at 24 months. Retina 2010;30:1002-11.

103. Figueroa MS. New perspectives in the approach to central retinal vein oclusion. Arch Soc Esp Oftalmol 2015;90:15-23.

104. Tsaloumas MD, Kirwan J, Vinall H, et al. Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. Eye 2000;14:821-7.

105. Bertelsen M, Linneberg A, Christoffersen N, et al. Mortality in patients with central retinal vein occlusion. Ophthalmology 2014;121:637-42.

106. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. Ophthalmology 2007;114:520-4.

107. Elman MJ, Bhatt AK, Quinlan PM, et al. The risk for systemic vascular diseases and mortality in patients with central retinal vein occlusion. Ophthalmology 1990;97:1543-8.

108. Mansour AM, Walsh JB, Henkind P. Mortality and morbidity in patients with central retinal vein occlusion. Ophthalmol J Int 1992;204:199-203.

109. Christiansen CB, Lip GYH, Lamberts M, et al. Retinal vein and artery occlusions: a risk factor for stroke in atrial fibrillation. J Thromb Haemost 2013;11:1485-92.

110. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol. 2013;66(10):881-864.

111. Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. Rev Esp Cardiol. 2011;64(12):1168.e1-e60.

112. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011. Diabetes Care 2011;34:S11-S61.

113. Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, et al. Metabolic syndrome and bone metabolism: the Camargo Cohort study. Menopause. 2010;17:955-61 .

114. Olmos JM, Hernández JL, Martínez J, et al. Bone turnover markers and bone mineral density in hypertensive postmenopausal women on treatment. Maturitas. 2010;65:396-402.

115. Newman-Casey PA, Stem M, Talwar N, et al. Risk factors associated with developing branch retinal vein occlusion among enrollees in a United States managed care plan. Ophthalmology 2014;121:1939-48.

116. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. J Ophthalmol 2014;2014:724780.

117. Bertelsen M, Linneberg A, Rosenberg T, et al. Comorbidity in patients with branch retinal vein occlusion: case-control study. Br Med J. 2012;345:e7885.

118. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. Am J Ophthalmol 1993;116:286-96.

119. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. Arch Ophthalmol 1996;114:545-54.

120. Sentí M, Masia R, Pena A et al. Anthropometric and dietary determinants of blood levels of HDL cholesterol in a population-based study. The REGICOR study. Rev Clin Cardiol 1998; 51: 74851-1.

121. Gordon D, Knoke J, Probstfield JL et al. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the

Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention. Circulation 1989;79:8-15.

122. Martin SC, Butcher A, Martin N, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 2002;86:774-6.

123. Werther W, Chu L, Holekamp N, et al. Myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2011;129:326-31.

124. Sturlaugsdottir R, Aspelund T, Bjornsdottir G, et al. Carotid atherosclerosis and cardiovascular health metrics in old subjects from the AGES-Reykjavik study. Atherosclerosis 2015;242:65-70.

125. Sottilotta G, Siboni SM, Latella C, et al. Hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR genotype in patients with retinal vein thrombosis. Clin Appl Thromb Hemost 2010;16:549-53.

126. Sottilotta G, Oriana V, Latella C, et al. Role of hyperhomocystinemia in retinal vascular occlusive disease. Clin Appl Thromb Hemost 2007;13:104-7.

127. Li D, Zhou M, Peng X, Sun H. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: an updated meta-analysis. BMC Ophthalmol 2014;14:147.

128. Lahiri KD, Mukherjee S, Ghosh S, et al. Hyperhomocysteinemia, a biochemical tool for differentiating ischemic and nonischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. Korean J Ophthalmol 2015;2:86-91.

129. Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR, et al. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1990;323:1512-6.

130. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. Thromb Haemost 1994;72:209-13.

131. Castañón C, Amigo MC, Bañales JL, et al. Ocular vaso-occlusive disease in primary antiphospholipid syndrome. Ophthalmology 1995;102:256-62.

132. Ortega-Ibarra FS, Remes-Troche JM. Retinal thrombosis secondary to the combination therapy of pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. A rare complication. Rev Esp Enfermedades Dig Organo Of Soc Esp Patol Dig 2013;105:291-2.

133. Zandieh I, Adenwalla M, Cheong-Lee C, et al. Retinal vein thrombosis associated with pegylated-interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. World J Gastroenterol. 2006;12:4908-10.

134. Rehak M, Müller M, Scholz M, et al. Antiphospholipid syndrome and retinal vein occlusion. Meta-analysis of Published Studies. Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges 2009;106:427-34.

135. Héron E. Retinal vein occlusion. Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne 2010;31:434-9.

136. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Healt Study.2015; 13: 1254-1263.

137. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. J Thromb Haemost 2010;8:1886-94.

138. Park SJ, Choi NK, Yang BR. Risk of stroke in retinal vein occlusion. Neurology 2015; 85 (18):1578-84. doi: 10.1212/WNL. 2085.

139. Plunkett O, Lip PL, Lip GYH. Atrial fibrillation and retinal vein or artery occlusion: looking beyond the eye. Br J Ophthalmol 2014;98:1141-3.

140. Rim TH, Kim DW, Han JS, Chung EJ. Retinal vein occlusion and the risk of stroke development: a 9-year nationwide population-based study. Ophthalmology 2015;122:1187-94.