



# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



## ORIGINAL

## Trombofilia y factores de riesgo vascular en la obstrucción venosa retiniana

J.J. Napal Lecumberri<sup>a</sup>, C. Sedano Balbas<sup>b</sup>, J. Cañal Villanueva<sup>c</sup>  
y J.L. Hernández Hernández<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

<sup>c</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Marqués de Valdecilla-IFIMAV, Universidad de Cantabria, RETICEF, Santander, Cantabria, España

Recibido el 31 de octubre de 2012; aceptado el 30 de enero de 2013

Disponible en Internet el 6 de abril de 2013

### PALABRAS CLAVE

Obstrucción venosa  
retiniana;  
Trombofilia;  
Factores de riesgo  
vascular

### Resumen

**Fundamentos:** No está establecida de forma definitiva la importancia de los factores de riesgo vascular (FRV) y del estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con obstrucción venosa retiniana (OVR).

**Objetivos:** Analizar la importancia de los FRV, la prevalencia de trombofilia y los hallazgos ecográficos en los troncos supraaórticos en los pacientes con OVR.

**Pacientes y método:** Estudio prospectivo de todos los pacientes con OVR remitidos a una consulta de Medicina Interna. Se analizaron las variables clínicas, de laboratorio (incluido un estudio de trombofilia) y ecográficas.

**Resultados:** Se estudiaron 98 pacientes (56 varones y 42 mujeres) con una media de edad de 66 años. La hipertensión y la dislipemia fueron los FRV más prevalentes. Tenían hiperhomocistemia un 24% y presentaban placas de ateroma en los troncos supraaórticos el 48%. La OVR fue periférica en 69 y central en 29. En un 13% se detectó una trombofilia genética y en un 9% adquirida. En los sujetos menores de 50 años la trombofilia se observó en el 50% y en los que no tenían FRV en el 67% ( $p=0,004$ ). El 77% recibieron antiagregantes. Siete estaban anticoagulados por fibrilación auricular y ello no evitó la aparición de la OVR. En 4 casos se inició anticoagulación que se mantuvo de forma indefinida en los 3 pacientes con síndrome antifosfolípido.

**Conclusiones:** En los pacientes con OVR parece recomendable el control de los FRV clásicos y la determinación de los niveles de homocisteína. Nuestros datos sugieren además, descartar la presencia de un síndrome antifosfolípido, y solamente en los sujetos menores de 50 años o sin FRV se podría considerar un estudio de trombofilia. La antiagregación con aspirina es el tratamiento recomendado para reducir el riesgo vascular global, y solo se consideraría la anticoagulación en aquellos con trombofilias de mayor potencial trombótico.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [hernandezjluis@gmail.com](mailto:hernandezjluis@gmail.com) (J.L. Hernández Hernández).

**KEYWORDS**

Retinal vein  
occlusion;  
Thrombophilia;  
Cardiovascular risk  
factors

**Thrombophilia and vascular risk factors in retinal vein occlusion****Abstract**

**Background:** The importance of vascular risk factors (VRF) and hypercoagulable state in patients with retinal vein occlusion (RVO) has not been conclusively established.

**Objectives:** To analyze the relevance of VRF, prevalence of thrombophilia, and ultrasonography findings in the supra-aortic trunks in patients with RVO.

**Patients and methods:** A prospective study was performed of all the patients diagnosed of RVO referred to an Internal Medicine clinic. The clinical, laboratory (including a thrombophilia panel) and ultrasonographic variables were analyzed.

**Results:** A total of 98 patients (56 men, 42 women) mean age 66 years, were studied. Hypertension and dyslipidemia were the most prevalent VRF. Of these, 24% had hyperhomocysteinemia and atherosclerotic plaques were detected in the supra-aortic trunks in 48%. RVO was peripheral in 69 and central in 29. Genetic thrombophilia was detected in 13% and it was acquired in 9%. Thrombophilia was observed in 50% of subjects aged <50 years and in 67% of those without VRF ( $P=.004$ ). Seventy-seven percent received antiplatelet drugs. Seven were on anticoagulants due to atrial fibrillation, although this did not prevent the development of RVO. Anticoagulation treatment was initiated in 4 cases, this being maintained indefinitely in the three patients diagnosed with antiphospholipid syndrome.

**Conclusions:** In patients with RVO, it may be recommendable to control classical VRF and measure serum homocysteine levels. Our data also suggest that antiphospholipid syndrome should be ruled out and that a study of thrombophilia should only be considered in subjects aged <50 years or without VRF. Antiplatelet therapy with aspirin is the treatment of choice to reduce the overall vascular risk. Anticoagulation should only be considered in those patients with high-risk thrombophilias.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La trombosis u obstrucción venosa retiniana (OVR) es la segunda causa de afectación vascular de la retina, solo superada por la retinopatía diabética. Afecta a 2,1/1.000 pacientes de 40 años o más y a 5,4/1.000 mayores de 64 años, y su presencia supone un aumento de la mortalidad cardiovascular<sup>1,2</sup>. La media de edad de aparición de la OVR se sitúa en los 65 años<sup>3</sup>. Según el vaso afectado, se puede clasificar en central (TRC), –una variante de ella es la hemicentral (TRHC)–, y de rama o periférica (TRP), siendo esta última 4 veces más frecuente que la primera<sup>4,5</sup>.

Los factores de riesgo vascular (FRV) clásicos como la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes mellitus, el tabaquismo, así como la hiperhomocistinemia, son los agentes etiopatogénicos fundamentales de la OVR. Por lo tanto, en este contexto, la OVR constituiría una manifestación del proceso arterioescleroso<sup>6</sup>. Además, la existencia de lesiones ateromatosas carotídeas se ha asociado con la presencia de OVR y con el pronóstico de la misma<sup>1,7,8</sup>. Otro factor predisponente, pero a nivel local, es el glaucoma, que al dificultar el retorno venoso, favorece su aparición, generalmente de tipo central.

Por otra parte, no está establecida de forma concluyente la importancia del estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con OVR. En el metaanálisis más amplio publicado hasta la fecha<sup>9</sup> solamente se encontró una asociación evidente con el síndrome antifosfolípido, y una relación menor con el factor V Leiden y con la mutación del gen de la protrombina. Solo tenemos los datos de un estudio prospectivo que incluyó a 228 pacientes y que analizó el papel de la

hipercoagulabilidad (no se estudió el gen de la protrombina) en la OVR<sup>10</sup>. Los autores concluyen que es más frecuente la presencia de factores trombofílicos en los pacientes menores de 45 años, y en aquellos sin FRV o con historia familiar o personal de trombosis a otro nivel.

Finalmente, otra materia de controversia es el tratamiento más adecuado de la OVR, y de hecho, en la actualidad no está claramente establecida la terapia antiagregante o anticoagulante más eficaz en estos enfermos<sup>11</sup>.

Los objetivos principales de nuestro estudio han sido: analizar la importancia de los FRV, la presencia de lesiones ateroesclerosas determinadas por ecografía de los troncos supraaórticos y la prevalencia de factores trombofílicos, en una muestra de pacientes con OVR. Además, se realizará una revisión de las opciones terapéuticas en la OVR descritas en la literatura, desde el punto de vista del riesgo cardiovascular.

**Pacientes y métodos**

Se llevó a cabo un estudio prospectivo entre diciembre de 2008 y enero de 2012. Se remitieron a la consulta de Medicina Interna todos los pacientes diagnosticados de OVR por el Servicio de Oftalmología, en base a criterios clínicos, fundoscópicos y angiográficos. Dichos pacientes constituyeron la población a estudio. El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, es un hospital terciario que sirve como referencia a una población de 350.000 habitantes. Tras su valoración en consulta de Medicina Interna, en todos los pacientes se realizó un tratamiento óptimo de la

## ¿Qué sabíamos?

Los factores de riesgo vasculares clásicos y la aterosclerosis parecen condicionar la aparición de obstrucción venosa retiniana. Sin embargo, es menos claro el papel de los estados de hipercoagulabilidad en la patogenia de la enfermedad. No existen datos evidentes sobre la utilidad de la antiagregación y la anticoagulación en esta entidad.

## ¿Qué aporta este estudio?

En este estudio se recogen los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con obstrucción venosa retiniana valorados por internistas, y se determinó la frecuencia de trombofilia, así como la terapia empleada. Dada la elevada presencia de factores de riesgo vascular en este grupo de pacientes, parece necesario un control óptimo de los mismos. Aunque en los pacientes más jóvenes y sin factores de riesgo se evidenciaron trombofilias, no queda claro el papel de la anticoagulación para evitar la aparición de la obstrucción venosa retiniana.

Los editores

hipertensión, la dislipemia y la diabetes mellitus, y aquellos con hiperhomocistinemia recibieron ácido fólico y vitamina B12 oral. Todos los pacientes fueron revisados en consultas hasta el control de los FRV. El rango del seguimiento fue entre 6 y 42 meses con una media de 24 meses.

## Recogida de datos

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

## Variables clínicas

Las variables clínicas registradas fueron: la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus, el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo, el consumo de alcohol, la existencia de glaucoma, la diferenciación de OVR central o de rama, la presentación como primer episodio de OVR o recidiva, la presencia de enfermedad trombótica a otro nivel, la aparición de una nueva OVR durante el seguimiento y los tratamientos pautados. Se consideró tabaquismo cualquier consumo de tabaco (actual o pasado) y se definió a un sujeto como bebedor activo si consumía más de 10g de etanol al día. Se consideraron hipertensos aquellos que presentaban cifras 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 triglicéridos (al menos 2 determinaciones repetidas tras ayuno

de 12h), fueron superiores a 230 mg/dl y 160 mg/dl, respectivamente, o cuando el paciente recibía tratamiento farmacológico previo. Se utilizaron los criterios de la *American Diabetes Association* para el diagnóstico de la diabetes. Se definió el glaucoma por un aumento de la presión intraocular (todos nuestros pacientes tenían un glaucoma crónico simple). Ninguna de nuestras pacientes tomaba anovulatorios o recibía terapia hormonal sustitutiva.

## Parámetros de laboratorio

Se registraron los datos del hemograma, realizado mediante un Coulter® LH 780, el perfil bioquímico, realizado con un autoanalizador Advia® 2400 (Siemens) que incluyó: glucosa, urea, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta y baja densidad, y triglicéridos. La homocisteína se determinó mediante un nefelómetro BN®II (Siemens), considerándose elevada si sus niveles séricos eran mayores de 14,87  $\mu$ mol/l. El estudio de hipercoagulabilidad incluyó: número de plaquetas, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), fibrinógeno, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti- $\beta_2$ glicoproteína I, gen de la protrombina, factor V Leiden, proteína C, proteína S y antitrombina. Las técnicas utilizadas fueron: la protrombina mediante un método coagulométrico utilizando como reactivo Thromborel®S (Siemens Healthcare Diagnostics); el TTPa por un método coagulométrico con reactivo Actin® FSL (Siemens); la antitrombina por un método cromogénico y reactivo Innovance Antithrombin (Siemens); la proteína C por un método cromogénico y reactivo Berichrom® Protein C (Siemens); la proteína S libre mediante ELISA y reactivo DG-EIA® PS Free (Diagnostic Grifols); la RPCA por método coagulométrico y reactivo Pefakit® APC-R (Pentapharm). El estudio de anticoagulante lúpico se llevó a cabo mediante el test de neutralización con fosfolípidos en fase hexagonal por método coagulométrico y reactivo Staclot® LA (Diagnostica Stago). El TVVRd se determinó mediante un método coagulométrico y reactivo *screening* y *confirmation reagent* (Siemens). El estudio de las mutaciones FG:20210A y FV:Q506 se realizó mediante PCR (Roche). Los anticuerpos anticardiolipina y anti- $\beta_2$ glicoproteína I se determinaron mediante ELISA y reactivo AESKULISA® (Diagnostics). Cuando se emplearon reactivos de Siemens se utilizó el autoanalizador CA-1500® y con reactivos de Stago® y RPCA, el analizador STA® compact (Diagnostic Stago). Las técnicas de ELISA se llevaron a cabo con el analizador Triturus® (Diagnostic Grifols) y en las técnicas 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 ( $\pm$  10 años) y sexo. Estos fueron: antitrombina: 85-140%; proteína C: 85-140%; proteína S: 70-120%; anticoagulante lúpico: TTPa neutralizante < 10 s; TVVRd:  $R \leq 1,4$ ; anticuerpos anticardiolipina < 12 UGPL/ml y anticuerpos anti $\beta_2$ glicoproteína < 12 U/ml.

El diagnóstico de anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípido se estableció según las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (siempre que se encontró alguna alteración se determinaron en plasma en 2 o más ocasiones separadas al menos por 12 semanas). Se repitió el estudio de hipercoagulabilidad al menos en una ocasión en todos los casos en que fue

anormal. En los casos de síndrome antifosfolípido se reanalizaron los anticuerpos antinucleares (todos negativos).

### Variables de las pruebas de imagen

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

### Análisis estadístico

Para el estudio descriptivo, las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar, y las cualitativas como porcentajes, especificándose los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de las proporciones. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba *t* de Student y las cualitativas mediante las pruebas de  $\chi^2$  y de Fisher. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ . El análisis de los datos se realizó mediante el programa SPSS® versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, EE. UU.).

## Resultados

Se incluyeron en el estudio 98 pacientes (56 varones y 42 mujeres), con una media de edad de  $66 \pm 10$  años (rango: 40-88). Los FRV y el tipo de lesiones arterioscleróticas de los troncos supraaórticos observados en nuestros pacientes se muestran en la [tabla 1](#).

La trombofilia se observó en 22 casos; un 22% del total de la muestra (IC 95%: 14,2-30,7). Las alteraciones congénitas se evidenciaron en 13 casos, un 13% (IC 95%: 6,6-20,0) (déficit de proteína S en 7 pacientes, de antitrombina en 3, de factor V Leiden en 2, y de proteína C y mutación de la protrombina en uno), y uno de los 13 pacientes presentó 2 alteraciones. De los 9 pacientes con síndrome antifosfolípido, un 9% (IC 95%: 3,5-14,9), el anticoagulante lúpico se observó en 6, los anticuerpos antifosfolípido en otros 6, en 3 casos ambos fueron positivos, y en 6 solo uno de ellos.

La afectación retiniana fue de rama en 69 pacientes (67 temporal y 2 nasal) y, en 29 casos fue central (en uno de ellos fue hemisentral). No se observaron diferencias significativas con respecto a la edad, la trombofilia, ni a los FRV entre la obstrucción de rama y/o la central. El glaucoma en nuestra serie se observó en un 10% (IC 95%: 4,2-16,2).

La OVR se presentó como primer episodio en 94 casos, y en 4 como recidiva. Durante el período de seguimiento un 2% de los pacientes presentaron una nueva OVR, en ningún caso bilateral y ninguno de ellos tenía alteración de las pruebas de coagulación.

Seis pacientes eran menores de 50 años, y 3 de ellos (50%) presentaban alteraciones de la coagulación (un síndrome antifosfolípido, un déficit de proteína C y otro de proteína S). De los 98 casos totales, 9 no presentaban hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus o tabaquismo activo. De ellos, el estudio de hipercoagulabilidad estaba alterado en 6 (67%); en 2 casos se detectó un factor V Leiden y en uno, déficit de antitrombina, déficit de proteína C y de

proteína S, respectivamente, y hubo un caso de síndrome antifosfolípido con positividad de los anticuerpos y del anticoagulante lúpico. En los pacientes sin estos factores de riesgo, se detectó una mayor prevalencia de trombofilia que en los que sí los presentaban ( $p = 0,004$ ). Considerando además de los 4 factores de riesgo clásicos mencionados, la hiperhomocistinemia, únicamente 8 pacientes no presentaban ninguno de ellos. De los 8 casos, el estudio de hipercoagulabilidad estaba alterado en 3 (37%); un paciente con déficit de antitrombina, otro con un déficit de proteína C y un caso de deficiencia de proteína S, respectivamente.

Siete pacientes tenían fibrilación auricular y por ello estaban recibiendo acenocumarol, por lo que en alguno de ellos el estudio de hipercoagulabilidad pudo hacerse solo de forma parcial. El 77% de nuestros pacientes con OVR recibieron tratamiento con antiagregantes, un 72% con ácido acetilsalicílico, un 2% con clopidogrel, y un 3% con trifusal, en ambos casos solamente si existía intolerancia a la aspirina. Un 27% del total de pacientes recibían antiagregantes en el momento del diagnóstico de la OVR, y en ellos se mantuvo dicho tratamiento. En 9 casos y debido a problemas médicos asociados (etilismo o hepatopatía) o intolerancia, no se prescribieron antiagregantes plaquetarios. Un 12% de los sujetos recibían anticoagulantes. En los 7 pacientes con fibrilación auricular previa se mantuvo dicho tratamiento y, en otros 4 pacientes, se inició acenocumarol tras el diagnóstico de la OVR. Se mantuvo de forma indefinida en 3 de ellos con síndrome antifosfolípido, y en un único caso que no presentaba alteraciones en el estudio de hipercoagulabilidad se utilizó heparina de bajo peso molecular (HBPM) en el momento del diagnóstico (después durante 2 meses se mantuvo acenocumarol y finalmente solo antiagregación). En un paciente se detectó una fibrilación auricular al diagnóstico de la OVR y se propuso anticoagulación que fue rechazada. Un paciente con hepatitis C estaba recibiendo tratamiento con interferón.

En solo 3 casos se observó la presencia de trombosis fuera del territorio vascular de la retina, una arterial y 2 venosas, en el momento del diagnóstico o en el seguimiento de los pacientes con OVR. Uno de ellos padecía un síndrome antifosfolípido.

## Discusión

En nuestro estudio, en consonancia con publicaciones previas, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, y en menor medida, otros factores de riesgo asociados con la arteriosclerosis, como la diabetes mellitus, la obesidad, el tabaquismo, la hiperhomocistinemia y el envejecimiento, estaban presentes en un alto porcentaje de pacientes con OVR<sup>1,6,9,12-14</sup>. Así, el 68% de nuestros pacientes presentaban hipertensión e hiperlipidemia, y cerca del 80% alguna de ellas, la diabetes mellitus afectaba a un tercio, la obesidad al 35%, un 21% tenían cifras bajas de HDL colesterol ( $< 45$  mg/dl) y eran mayores de 65 años el 57%. La hiperhomocistinemia se considera un factor independiente para el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica, está asociada con los principales FRV y es una causa de trombosis arterial y venosa<sup>15</sup>. En nuestra serie, afectaba al 24% de los pacientes, siendo menor que en otros estudios sobre OVR, en los que oscila entre el 34 y el 49%<sup>16,17</sup>.



**Tabla 1** Prevalencia de los factores de riesgo vascular y de las lesiones arterioscleróticas de los troncos supraaórticos en los pacientes con obstrucción venosa retiniana

	N	Porcentaje	IC 95%
Hipertensión arterial	67	68,4	(59,0-77,8)
Dislipemia	67	68,4	(59,0-77,8)
Diabetes mellitus	32	32,7	(23,2-42,1)
Obesidad	34	34,7	(25,2-44,1)
Tabaquismo (actual o pasado)	43	43,9	(34,1-53,7)
Tabaquismo (activo)	18	18,4	(10,7-26,1)
Alcohol (activo)	19	19,4	(11,6-27,2)
Hiperhomocistinemia (> 15 $\mu$ mol/l)	24	24,5	(15,8-33,2)
HDL colesterol < 45 mg/dl	21	21,4	(13,3-29,5)
Lesiones arterioscleróticas supraaórticas*	48	48,9	(39,4-58,3)

La obesidad se ha definido como un índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>.

HDL colesterol: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

\* Cuantificadas mediante ecografía Doppler (44 casos con placas de ateroma, 2 con estenosis carotídea entre el 30 y el 70%, y 2 pacientes con estenosis mayor del 70%).

Cerca de la mitad de nuestros pacientes con OVR presentaban placas de ateroma o estenosis en el estudio de los troncos supraaórticos, cifras similares a las publicadas por Matsushima et al.<sup>7</sup>. 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 arterioesclerosis, producirá una dificultad en el retorno venoso que causará finalmente, la oclusión venosa retiniana. Todo esto parece explicar por qué es la arterioesclerosis la causante de la OVR en un elevado porcentaje de pacientes, especialmente en las afecciones de rama<sup>6</sup>.

Por otra parte, la trombofilia hereditaria que en nuestra serie afectaba al 13% de los casos, aunque fue mayor que el 10% observado en otros trabajos en sujetos control, ha sido menor que el 24-37% publicado en diversos estudios de pacientes con trombosis venosa profunda<sup>18-20</sup>, siendo los déficits de proteína S y antitrombina los más prevalentes en este grupo y los que presentaban mayor incidencia que los controles. También Janssen et al.<sup>9</sup>, en un metaanálisis sobre OVR, habían constatado una escasa incidencia de trombofilia hereditaria. En concreto, un discreto aumento del factor V de Leiden (OR: 1,5; IC 95%: 1,0-2,2), y del gen de la protrombina (OR: 1,6; IC 95%: 0,8-3,2).

Respecto a la trombofilia adquirida, el síndrome antifosfolípido afectó a un 9% de nuestros pacientes, frente a una prevalencia del 4% publicada en un estudio español en sujetos con trombosis venosa profunda<sup>18</sup>. Los anticuerpos antifosfolípido y el anticoagulante lúpico (AL) se detectaron en el 6% de nuestros casos, superior al 1 y 2% observado en controles en otros trabajos<sup>19</sup>. En el metaanálisis de Janssen et al.<sup>9</sup>, la prevalencia del síndrome antifosfolípido fue del 5%. Se basó en la positividad para 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).

La presencia de trombofilia fue elevada en los sujetos que no tenían FRV (67%) y en los menores de 50 años (50%). A diferencia de otras enfermedades tromboembólicas, en la OVR, predominan las alteraciones de la coagulación asociadas a afectación predominantemente arterial (síndrome

antifosfolípido e hiperhomocistinemia) sobre las venosas (alteraciones congénitas). Esto se explica, posiblemente, por la capacidad de la hiperhomocistinemia y del síndrome antifosfolípido para inducir arterioesclerosis, que a su vez, dada la íntima relación en la retina, entre arteria y vena, podría provocar una OVR.

Aunque no está establecido el beneficio del estudio específico de trombofilia en la OVR<sup>8,9,12,13,21,22</sup>, de acuerdo con nuestros resultados, parece razonable descartar el síndrome antifosfolípido en todos los pacientes. El resto del estudio de hipercoagulabilidad parece recomendable solamente en los pacientes jóvenes (menores de 50 años), aquellos de mayor edad sin FRV o los que presenten trombosis a otros niveles.

Aunque en algunos estudios el glaucoma se ha señalado como factor predisponente de OVR<sup>13</sup>, en nuestros pacientes ha sido un factor poco relevante. Por otro lado, se han descrito casos aislados de OVR en pacientes con hepatitis C tratados con interferón<sup>23</sup>. Nosotros tuvimos ocasión de observar un caso de OVR en un paciente con hepatitis C tratado con dicho fármaco, en el que se detectó además un déficit de proteína S.

Respecto a la localización de la OVR, en nuestro estudio, como está recogido en la literatura<sup>12,13,21</sup>, predomina la afectación periférica y, dentro de esta, la temporal sobre la nasal. 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<sup>4,12</sup>. No se observaron diferencias significativas entre la lesión periférica y la central, respecto a los datos clínicos, a los de laboratorio, o a los de las técnicas de imagen.

No está establecido cual es el tratamiento óptimo de la OVR; antiagregación, anticoagulación o fibrinólisis<sup>11,24,25</sup>. Squizzato et al.<sup>11</sup>, en un metaanálisis que analizó 384 pacientes (234 con trombosis de vena central de la retina y 150 con afectación de rama), sugirieron que la terapia antitrombótica, en particular las HBPM, pudieran ser los fármacos más eficaces en la fase aguda de la OVR, en relación

al pronóstico visual. También Lazo-Langner et al.<sup>26</sup> sugieren la superioridad de las HBPM frente a la aspirina. En nuestra opinión, dado que los pacientes con OVR constituyen un grupo heterogéneo desde el punto de vista etiológico (ya que en la mayoría de los casos predomina la arterioesclerosis y en un menor porcentaje la trombofilia), y también son diferentes respecto al tiempo de evolución de la trombosis, es difícil establecer un tratamiento único para todos ellos. De hecho, en el 7% de nuestros pacientes, el tratamiento con acenocumarol –en sujetos con fibrilación auricular y sin datos de trombofilia previa–, no fue capaz de prevenir el desarrollo de la oclusión venosa retiniana, a pesar de mantener un INR en el rango terapéutico, lo que iría en contra de la eficacia de la anticoagulación en la OVR.

Además, en este proceso se ha demostrado un aumento de la mortalidad vascular<sup>2,27</sup>, fundamentalmente a expensas de accidentes cerebrovasculares. En nuestra serie se constató una elevada incidencia de lesiones arterioscleróticas en los troncos supraaórticos que, como es bien conocido, se asocia a un aumento del riesgo vascular<sup>8</sup>. 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 aquellos en los que se detecte algún tipo de trombofilia, estaría indicada la profilaxis con HBPM ante situaciones de riesgo de trombosis venosa y la valoración individualizada de la anticoagulación, en los enfermos con síndrome antifosfolípido o alteraciones congénitas con mayor potencial trombótico. En el resto, que sería la mayoría de los pacientes, desde el punto de vista del riesgo cardiovascular, sería aconsejable el tratamiento antiagregante, generalmente con aspirina.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Rodríguez Gaspar M, Borreguero León JM, González Reimers E, Viña Rodríguez JJ, Serrano García M, Santolaria Fernández F. Factores de riesgo vascular y enfermedad obstructiva microvascular de la retina. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:95–100.
- Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, Rochtchina E, Klein R, Klein BE, et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology*. 2007;114:520–4.
- Koizumi H, Ferrera DC, Brué C, Spaide RF. Central vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:858–63.
- Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117:313–9.
- Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond)*. 2011;25:981–8.
- Wong TY, Scott I. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med*. 2010;362:2135–44.
- Matsushima C, Wakabayashi Y, Iwamoto T, Yamauchi Y, Usui M, Iwasaki T. Relationship between retinal vein occlusion and carotid artery lesions. *Retina*. 2007;27:1038–43.
- Martínez-Hervás S, Priego A, Lorente R, Molina M, Navarro-Hidalgo MI, Real JT, et al. Arterioesclerosis carotídea subclínica en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada. Evolución tras dos años de tratamiento con dosis altas de atorvastatina. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:1–6.
- Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: A form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*. 2005;93:1021–6.
- Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Luchtenberg M, Hattenbach LO. Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*. 2010;103:299–305.
- Squizzato A, Manfredi E, Bozzato S, Dentali F, Ageno W. Antithrombotic and fibrinolytic drugs for retinal occlusion: a systematic review and a call for action. *Thromb Haemost*. 2010;103:271–6.
- Heron E. Retinal vein occlusion. *Rev Med Interne*. 2010;31:434–9.
- Niral K. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:809–16.
- Kiire CA, Chong NV. Managing retinal vein occlusion. *BMJ*. 2012;344:e499.
- Sottolotta G, Siboni SM, Latella C, Oriana V, Romeo E, Santoro R, et al. Hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR genotype in patients with retinal vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;16:549–53.
- Sottolotta G, Orina V, Latella C, Luise F, Piromalli A, Ramírez F, et al. Role of hyperhomocysteinemia in retinal vascular occlusive disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13:104–7.
- Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1990;323:1512–6.
- Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2.132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism- results of de Spanish Multicentric Study of Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost*. 1997;74:444–51.
- 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.
- Bauer KA, Lip GY. Overview of the causes of venous thrombosis. [Monografía en internet]. Waltham (MA). UpToDate; 2012 [consultado 6 Sep 2012]. Disponible en: <http://uptodate.com>
- Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*. 2011;9:419–20.
- Rehak M, Rehak J, Müller M, Faude S, Faude F, Sigemund A, 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.
- Goncalves LL, Farias AQ, Gonçalves PL, D'Amico EA, Carrilho FJ. Branch retinal vein thrombosis and visual loss probably associated with pegylated interferon therapy of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4602–3.
- Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32:308–11.
- McIntosh RI, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY. Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2007;114:835–54.
- Lazo-Langner A, Hawel J, Ageno W, Kovacs MJ. Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Haematologica*. 2010;95:1587–93.
- Werther W, Chu L, Hlekamp N, Do DV, Rubio RG. Myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:326–31.