



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud.

**TROMBOSIS VENOSA RETINIANA Y
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA; ¿hablamos
de dos manifestaciones de una misma
enfermedad? Estudio comparativo de 2 cohortes.**

Autor:

Leticia Guirado Torrecillas

Directores:

Dr. D. Bartolomé García Pérez

Dr. D. Vladimir Rosa Salazar

Murcia, enero de 2018



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Bartolomé García Pérez y el Dr. D. Vladimir Rosa Salazar como Directores de la Tesis Doctoral titulada "TROMBOSIS VENOSA RETINIANA Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA; ¿hablamos de dos manifestaciones de una misma enfermedad? Estudio comparativo de 2 cohortes" realizada por D. Leticia Guirado Torrecillas en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 Y 778/98, en Murcia a 9 de Enero de 2018.

Fdo. Bartolomé García

Fdo. Vladimir Rosa

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La oclusión venosa retiniana (OVR) es un trastorno vascular retiniano muy frecuente (la 2ª en frecuencia tras la retinopatía diabética), poco conocida y una importante causa de pérdida de visión. Su prevalencia varía de un 0,3-1,6% y aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 65 años. Su etiopatogenia está poco aclarada, ya que no parece que hay una relación estrecha con la triada clásica de trombogénesis de Virchow, y sí con la proximidad anatómica entre las venas y las arterias retinianas. Cuando las paredes de las arterias aumentan de rigidez y grosor comprimen las venas que existen adyacentes compartiendo la vaina adventicia, produciendo un flujo venoso turbulento y aumentando el riesgo de formación de trombo intraluminal. La edad es un factor crucial así como la presencia de hipertensión arterial, siendo la diabetes y la dislipidemia otros factores de riesgo conocidos. También se ha asociado a la hiperhomocisteinemia y el aumento de niveles de anticuerpos anticardiolipinas. Cada vez hay más datos del elevado riesgo de los pacientes con OVR a desarrollar enfermedades cardiovasculares, de ahí la importancia en cuanto a la prevención y control de factores de riesgo cardiovasculares.

OBJETIVO: El objetivo principal ha sido analizar los principales factores de riesgo asociados con OVR y compararlos con los presentes en TVP con el fin de intentar discernir en su etiopatogenia.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio retrospectivo, observacional realizado en pacientes diagnosticados de oclusión venosa retiniana por métodos objetivos (angiografía con fluoresceína) en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca que posteriormente fueron derivados a la consulta monográfica de enfermedad tromboembólica venosa del Servicio de Medicina Interna. Fueron excluidos aquellos pacientes que tuvieran OVR previa. Se estudiaron los factores de riesgo de cada uno de los pacientes así

como diferentes variables analíticas que incluían homocisteína y anticuerpos anticardiolipinas. Se compararon los diferentes factores de riesgo y parámetros analíticos con los pacientes diagnosticados de trombosis venosa profunda.

RESULTADOS: Se incluyeron 200 pacientes en total (50 con oclusión venosa retiniana y 150 con trombosis venosa profunda). Las variables embarazo/puerperio, antecedente familiar de ETEV, antecedente personal de TVP, tratamiento hormonal activo, anticoagulante lúpico positivo e inmovilización y hospitalización reciente resultaron más frecuentes en pacientes con TVP. Sin embargo, las variables diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia fueron más frecuentes en pacientes con OVR. En cuanto a las variables cuantitativas; la edad, glucosa y colesterol se asociaron más con oclusión venosa retiniana y el fibrinógeno con trombosis venosa profunda. En el análisis multivariado la variable más importante para padecer una TVP es el antecedente de ETEV (OR 11,42 [IC 95% 1,425-91,603]) así como tener un fibrinógeno mayor de 350mg/dl (OR 3,729 [IC 95% 1,71-8,136] siendo este valor el que mayor sensibilidad y especificidad ofrece (sensibilidad: 0,77 y especificidad: 0,46).

DISCUSIÓN: La oclusión venosa retiniana es un trastorno vascular retiniano frecuente que ocasiona pérdida de visión y que aumenta claramente con la edad. La patogenia aún se encuentra poco esclarecida aunque cada vez toma más protagonismo la patología arterial. Se relaciona claramente con la edad, la hipertensión arterial así como dislipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo. Está claramente asociada con los factores de riesgo cardiovascular y con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, por ello, tiene importancia el seguimiento y control de factores de riesgo en estos pacientes. En nuestro estudio los pacientes con OVR son de mayor edad que los de TVP, así como la hipertensión arterial es más frecuente en OVR en concordancia con lo publicado en la literatura, sin embargo, no hubo significancia estadística (p 0,066). La diabetes mellitus y la dislipidemia fueron más frecuentes en OVR de forma significativa en este grupo

(p 0,000 y p 0,022 respectivamente). De igual manera, la edad, glucosa y colesterol elevados en sangre estuvieron asociados de forma significativa en pacientes con OVR (p 0,001; p 0,001 y p 0,021 respectivamente), mientras que el fibrinógeno elevado estuvo relacionado de forma estadísticamente significativa (p 0,000) con pacientes con trombosis venosa profunda.

CONCLUSIONES: Estos resultados refuerzan, por tanto, que la oclusión venosa retiniana tiene mayor relación con los factores de riesgo cardiovascular, con la patología y daño sobre la pared arterial a pesar de que la trombosis se produzca en la vena retiniana, y no parece ser una manifestación distinta de la enfermedad tromboembólica venosa, sino, que podrían tratarse de diferentes entidades clínicas. Por lo tanto, este estudio aclara algo más las diferencias obvias entre los factores de riesgo de ambas patologías y su patogenia, así como, la importancia del papel del médico internista en el control de factores de riesgo de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: oclusión venosa retiniana, trombosis venosa profunda, arteriopatía, aterosclerosis, enfermedad tromboembólica venosa.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Retinal vein occlusion (RVO) is a little known and very frequently occurring vascular disorder of the retina (the second most frequent after diabetic retinopathy), and a common cause of vision loss. Its prevalence varies from 0.3% to 1.6% and increases with age, especially from 65 years on. Its etiopathogeny is not very clear, since it does not seem to be related to the classic Virchow's triad for thrombus formation but it does seem to be related to the anatomical proximity of retinal veins and arteries. When the walls of the arteries become harder and thicker, they compress the adjacent veins that share the adventitial sheath, thus causing a turbulent venous flow and increasing the risk of intraluminal thrombus. Age is a crucial factor, as is the presence of high blood pressure. Diabetes and dyslipidemia are other known risk factors. It has also been associated with hyperhomocysteinemia and an increase in anti-cardiolipin antibodies. There are more and more data on the high risk for patients with RVO to develop cardiovascular diseases, thus the importance of preventing and monitoring cardiovascular risk factors.

OBJECTIVE: The main objective has been to analyze the main risk factors associated with RVO and to compare them with the ones associated with DVT with the purpose of trying to learn its etiopathogeny.

MATERIAL AND METHODS: This is a retrospective observational study performed on patients diagnosed with retinal vein occlusion by objective means (fluorescein angiography) at the Ophthalmology Service of Virgen de la Arrixaca University Hospital who were later referred to the unit specialized in venous thromboembolic diseases of the Internal Medicine Service. The patients with previous RVO were excluded. The risk factors of each patient were studied, as well as the different analytical variables, including homocysteine and anti-

cardiolipin antibodies. The different risk factors and analytical parameters were compared to the patients diagnosed with deep vein thrombosis.

RESULTS: 200 patients were included (50 with retinal vein occlusion and 150 with deep vein thrombosis). The following variables were more frequent in patients with DVT: pregnancy/puerperium, family history of VTED, personal history of DVT, ongoing hormone treatment, positive lupus anticoagulant and recent immobilization and hospitalization. However, diabetes mellitus, high blood pressure and dyslipidemia were more frequent in patients with RVO. Regarding quantitative variables, age, glucose and cholesterol were more frequently associated with retinal vein occlusion and fibrinogen with deep vein thrombosis. Multivariate analysis showed that the most significant variable to leading to DVT is a history of VTED (OR 11.42 [CI 95% 1.425-91.603]), as well as a fibrinogen rate higher than 350mg/dl (OR 3.729 [CI 95% 1.71-8.136], this being the value that offers more sensitivity and specificity (sensitivity: 0.77 and specificity: 0.46).

DISCUSSION: Retinal vein occlusion is a frequent vascular disorder of the retina causing vision loss and clearly increasing with age. The pathogenesis is still unclear, although an arterial pathology takes on more and more importance. It is clearly related to age, high blood pressure, dyslipidemia, diabetes mellitus and smoking. It is clearly associated with cardiovascular risk factors and with the development of cardiovascular diseases; therefore, the follow-up and monitoring of the risk factors are very important for these patients. In this study, the patients with RVO were older than the patients with DVT. Also, high blood pressure is more frequent in RVO, as is consistent with what literature reports, however without statistical significance (p 0.066). Diabetes mellitus and dyslipidemia were significantly more frequent in RVO in this group (p 0.000 y p 0.022 respectively). Likewise, age, glucose and high blood cholesterol levels were significantly associated with patients with RVO (p 0.001; p 0.001 and p 0.021 respectively), while high fibrinogen levels were related in a statistically significant way (p 0.000) to patients with deep vein thrombosis.

CONCLUSIONS: Therefore, these results support the theory that retinal vein thrombosis is more related to cardiovascular risk factors, pathology and damage to the arterial wall, despite the fact that this thrombosis occurs in the retinal vein, and it does not seem to be a different manifestation of the same venous thromboembolic disease, but rather they seem to be different clinical conditions. Therefore, this study clarifies a bit more the obvious differences between the risk factors of both pathologies and their pathogenesis, as well as the importance of the role of the internist in the monitoring of the risk factors of these patients.

KEY WORDS: retinal vein occlusion, deep vein thrombosis, arteriopathy, atherosclerosis, venous thromboembolic disease.

AGRADECIMIENTOS

Quiero comenzar agradeciendo a mis tutores, Bartolo y Vladi, por haberme enseñado tanto, por darme tan buenos consejos y haberme guiado de la mejor manera en mi camino como internista. Han sido 3 largos años de trabajo, miles de dudas que siempre han resuelto de la mejor manera y con mucha paciencia.

Al registro RIETE y todas las personas que lo hacen posible, porque trabajan a conciencia y fomentan la investigación de una forma accesible y desinteresada.

A mis compañeros del servicio de Medicina Interna, que han sido un apoyo y un estímulo desde que los conocí. He pasado con ellos unos magníficos momentos dentro y fuera del hospital y, sobre todo, porque sin ellos nada hubiera sido igual.

A mis padres; mi madre Maribel y mi padre Paco. Tengo tanto que agradecerles que serían necesarias muchas más líneas de las que hay escritas en este trabajo. Han sido capaces de darme lo mejor de ellos sin recibir nada a cambio, porque sacrificarse por mí siempre fue y es la prioridad y porque todo lo que tengo y soy es gracias a ellos. Soy muy afortunada de tener a mis padres y me siento tremendamente orgullosa de ellos.

A mi hermana Maria Isabel, "*chica*" para mí. Su bondad y honradez es inmensurable, ella me transmite calma y es una persona muy especial. Porque siempre, siempre está donde y cuando la necesito. Es un tremendo orgullo que haya seguido "mis pasos" en el mundo de la Medicina y me honra que su elección para formarse como especialista haya sido Medicina Interna. Será una excelente internista, no me cabe duda, y le deseo una andadura profesional llena de éxitos.

A mis amigas del alma y de toda la vida; Rocío, Verónica y Belén. Puedo decir que a pesar de la distancia que hay entre nosotras todo sigue igual, la fidelidad, confianza y cariño siguen intactas. Porque siempre confiaron en mí y sé que se alegran de todo lo bueno que pasa en mi vida profesional y personal. Porque siempre fueron y son un apoyo y cada una de ellas me ha enseñado y aportado muchas cosas buenas.

A Marilena, que para mí es una amiga y casi una hermana. Empezó a formar parte de mi vida hace 6 años y espero siga por mucho tiempo. Le agradezco su cariño, sus consejos, su paciencia y todas sus enseñanzas. Nuestra rotación a Italia

juntas fue lo mejor y me alegra haber estado junto a ella en los momentos importantes.

A Manuel, la persona más importante de mi vida. Él me hace pasar los mejores momentos del mundo y con él nunca tengo miedo a nada. Sus consejos, su templanza, su apoyo y la infinita paciencia que tiene conmigo es de agradecer. Por todo el esfuerzo que hace con mis guardias y mi vida profesional. Porque me ha enseñado y me aporta muchas cosas y esto me hace ser cada día mejor. Y porque nunca deja de sorprenderme.

"Sólo cabe progresar cuando se piensa en grande, sólo es posible avanzar cuando se mira lejos". José Ortega y Gasset (1883-1955)

ÍNDICE GENERAL

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES	3
RESUMEN Y ABSTRACT	5
AGRADECIMIENTOS	11
ÍNDICE GENERAL.....	15
SIGLAS Y ABREVIATURAS	17
ÍNDICE DE FIGURAS	19
ÍNDICE DE TABLAS	20
ÍNDICE DE ANEXOS	21
1. CAPITULO I: INTRODUCCIÓN.....	23
1.1. La enfermedad tromboembólica venosa	25
1.1.1. Generalidades	25
1.1.2. Patogenia	25
1.1.3. Epidemiología.....	26
1.1.4. Repercusión clínica; morbi-mortalidad.....	27
1.1.5. Repercusión económica.....	28
1.2. OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA.....	28
1.2.1. Epidemiología	28
1.2.2. Clasificación	29
1.2.3. Patogenia	32
1.2.3.1. Los cruces arteriovenosos.....	33
1.2.3.2. Cambios degenerativos de pared venosa	33
1.2.3.3. Desórdenes hematológicos.....	34
1.2.4. Factores de riesgo asociados	35
1.2.4.1. Factores de riesgo cardiovascular	35
1.2.4.2. Factores de riesgo trombofílicos	37
1.2.4.3. Factores de riesgo locales (oculares).....	39
1.2.4.4. Otros factores de riesgo	39
1.2.5. Clínica	40
1.2.6. Diagnóstico	40
1.2.7. Tratamiento	41
1.2.8. Complicaciones y pronóstico	43
2. CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN	45
3. CAPÍTULO III: OBJETIVOS	49
4. CAPÍTULO IV: MATERIAL Y MÉTODO	53
4.1. Participantes	55
4.1.1. Pacientes con oclusión venosa retiniana.....	55
4.1.2. Pacientes con trombosis venosa profunda	55

4.2. Materiales.....	55
4.3. Métodos y diseño del estudio	56
4.3.1. Criterios de inclusión.....	56
4.3.2. Criterios de exclusión	57
4.3.3. Procedimiento	57
4.3.4. Variables analizadas y definición de las mismas.....	58
4.3.5. Variables analíticas analizadas y referencia de valores	60
4.3.6. Datos ecográficos y electrocardiográficos recogidos.....	61
4.3.7. Análisis estadístico	61
5. CAPÍTULO V: RESULTADOS	63
5.1. Estadísticos descriptivos.....	65
5.1.1. Características basales de pacientes con oclusión venosa retiniana	65
5.1.2. Características basales de pacientes con trombosis venosa profunda	66
5.2. Test de normalidad y test no paramétricos.....	70
5.3. U de Mann Withney	77
5.4. Análisis multivariado.....	82
6. CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN	83
6.1. Oclusión venosa retiniana	85
6.2. Características basales de los pacientes del estudio	87
6.3. Discusión de la comparación de ambos grupos muestrales	89
6.4. Discusión del análisis multivariado	90
6.5. Reflexión final	90
7. CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES	93
8. CAPÍTULO VIII: LIMITACIONES, PUNTOS FUERTES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	97
8.1. Limitaciones del estudio	99
8.2. Puntos fuertes del estudio	99
8.3. Futuras líneas de investigación	100
9. CAPÍTULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	101
10. CAPÍTULO X: ANEXOS	119

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ABC: área bajo la curva.

ACA: *anticardiolipin antibodies* (inglés); anticuerpos anticardiolipinas.

ACV: accidente cerebrovascular.

AFETEV: antecedentes familiares de ETEV.

BRVO: *branch retinal vein occlusion* (inglés); oclusión de vena de rama de retina.

cHDL: *cholesterol high density lipoprotein* (inglés); lipoproteína de alta densidad.

cLDL: *cholesterol low density lipoprotein* (inglés); lipoproteína de baja densidad.

Cruces A/V: cruces arteriovenosos.

CRVO: *central retinal vein occlusion* (inglés); oclusión vena central de retina.

DLP: dislipidemia.

DM: diabetes mellitus.

ECG: electrocardiograma.

EE.II: extremidades inferiores.

EP: embolia pulmonar.

EE.SS: extremidades superiores.

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

FT: factor tisular.

HbA1c: hemoglobina glicosilada.

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

Hemi-CRVO: *hemi central retinal vein occlusion* (inglés); oclusión de tronco de vena central de retina.

HTA: hipertensión arterial.

HTPP: hipertensión pulmonar postrombótica.

IC: insuficiencia cardíaca.

IL: interleukinas.

INR: *International Normalized Ratio* (inglés); razón normalizada internacional.

LA: *lupus anticoagulants* (inglés); anticoagulante lúpico.

NET: neutrophil extracellular traps.

OR: odds ratio.

OVR: oclusión venosa retiniana.

RIETE: Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica Venosa.

SAF: síndrome antifosfolípido.

SPF: síndrome posflebítico.

TG: triglicéridos.

TVP: trombosis venosa profunda.

UCE: Unidad de Corta Estancia.

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor* (inglés); factor de crecimiento endotelial vascular.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Triada de Virchow.

Figura 2. Clasificación anatómica de la trombosis venosa retiniana.

Figura 3. Imagen de oclusión venosa central de la retina.

Figura 4. Imagen de oclusión venosa de rama de la retina.

Figura 5. Imagen de oclusión venosa hemirretiniana.

Figura 6. Patogenia de la oclusión venosa retiniana.

Figura 7. Diagrama de cajas para variable colesterol.

Figura 8. Diagrama de cajas para variable glucosa.

Figura 9. Diagrama de cajas para variable fibrinógeno.

Figura 10. Diagrama de cajas para variable edad.

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Trastornos trombofílicos asociados con OVR.
- Tabla 2.** Factores de riesgo asociados con OVR.
- Tabla 3.** Descriptivos de variables cualitativas.
- Tabla 4.** Descriptivos de variables cuantitativas.
- Tabla 5.** Pruebas de normalidad de variables cuantitativas.
- Tabla 6.** Prueba exacta de Fisher para variable embarazo/puerperio.
- Tabla 7.** Prueba exacta de Fisher para variable antecedentes familiares de ETEV.
- Tabla 8.** Prueba exacta de Fisher para variable tratamiento hormonal.
- Tabla 9.** Prueba exacta de Fisher para variable antecedente de TVP.
- Tabla 10.** Prueba exacta de Fisher para variable cirugía reciente.
- Tabla 11.** Prueba exacta de Fisher para variable inmovilización reciente.
- Tabla 12.** Prueba exacta de Fisher para variable hospitalización reciente.
- Tabla 13.** Prueba exacta de Fisher para variable anticoagulante lúpico.
- Tabla 14.** Prueba chi-cuadrado de Pearson para variable diabetes mellitus.
- Tabla 15.** Prueba chi-cuadrado de Pearson para variable dislipidemia.
- Tabla 16.** Prueba chi-cuadrado de Pearson para variable HTA.
- Tabla 17.** Resumen de la Prueba U de Mann-Whitney comparando ambos grupos.
- Tabla 18.** Modelo conjunto del análisis multivariado.

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Formulario de recogida de datos de pacientes con OVR.

Anexo 2. Artículo científico Revista Clínica Española.

I - INTRODUCCIÓN

I – INTRODUCCIÓN

1.1 LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA.

1.1.1 Generalidades.

La trombosis venosa es la presencia de un trombo en el sistema venoso, ésta se produce por la coagulación intravascular que ocurre como consecuencia de la disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y el estasis que puede provocarse en el sistema venoso profundo(1). La trombosis venosa profunda (TVP) puede afectar a distintos territorios como las extremidades inferiores (EEII), las extremidades superiores (EESS) y localizaciones inusuales entre las que podemos destacar las abdominales y las retinianas. La TVP de EEII son las más frecuentes e importantes en cuanto a repercusión clínica y riesgo posterior de embolia pulmonar (EP). La EP es el enclavamiento en las arterias pulmonares de un trombo desprendido del territorio venoso en la mayoría de las ocasiones(2), por lo tanto, ésta se considera una complicación de la TVP, y hasta en un 90% de los casos el trombo procede de EEII.

1.1.2 Patogenia.

La patogenia de la enfermedad tromboembólica venosa ya se describió en 1856 por Rudolph Virchow que propuso la triada etiopatogénica, la cual describe que la trombosis se produce por la asociación de la activación de la coagulación, el estasis del flujo sanguíneo y la lesión en la pared vascular (figura 1).

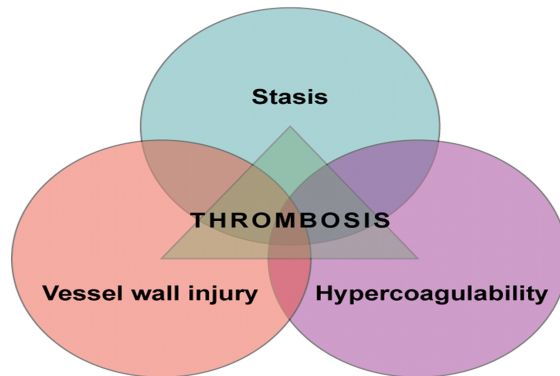


Figura 1 Triada de Virchow

El estado de hipercoagulabilidad(3) se puede producir en diferentes situaciones como son los traumatismos, las infecciones, el cáncer, después de una cirugía y en la trombofilia. El estasis venoso se relaciona con la disminución del flujo sanguíneo el cual favorece el acúmulo de factores activados de la coagulación impidiendo la acción de los inhibidores fisiológicos(4). Junto a lo anterior, se produce aumento de viscosidad, hipoxia local y lesión endotelial a nivel de las válvulas venosas dando como resultado final la formación del trombo(5). Dicho trombo se forma sobre el colágeno de una matriz subendotelial expuesta, ésta activa las plaquetas y la coagulación a través de la liberación de factor tisular (FT)(6). Las plaquetas y los neutrófilos se unen al trombo y se activan liberando mediadores procoagulantes y proinflamatorios (trombina, interleucina 6 y 8). Estas citocinas activan los neutrófilos liberando fragmentos de ADN, proteínas nucleicas y neutrophil extracellular traps (NET)(7) que son en última instancia las responsables del daño endotelial vascular.

1.1.3 Epidemiología.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) se manifiesta principalmente a través de dos entidades; TVP y la EP. La incidencia exacta de la ETE no es claramente conocida dada la disparidad de datos encontrados en los diferentes estudios y diferentes zonas geográficas, sin embargo, en nuestro país se realizó un estudio por parte del Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE) donde se estimó una incidencia de 116 casos / 100000 habitantes(8). En este estudio, la ETE representó un 0,82% del

total de las altas hospitalarias entre los años 1999-2005, con una tasa calculada de incidencia del total de las altas en el año 2005 de 103 / 100000 habitantes.

En otro estudio Europeo de gran envergadura (estudio VITAE)(9) se observó una tasa de incidencia de TVP de 148 casos / 100000 personas / año y de 95 / 100000 personas / año para EP. En EE.UU se describió una incidencia estimada de 100 casos / 100000 personas / año(10).

A pesar de que la incidencia real es desconocida, ésta es considerable en la población general, suponiendo la tercera causa de mortalidad tras el infarto de miocardio y los accidentes cerebrovasculares(9). En un estudio del grupo de trabajo de enfermedad tromboembólica(11) en el año 2005 se estimó alrededor de 124 casos / 100000 habitantes, lo que equivalía a 55000 nuevos casos y 30000 ingresos anuales por ETEV.

1.1.4 Repercusión clínica; morbi-mortalidad.

La TVP y la EP suponen un considerable problema de salud ya que afecta a millones de personas en todo el mundo cada año, lo que supone una importante morbimortalidad y un riesgo de complicaciones a corto y largo plazo no despreciable.

La EP se considera responsable del 3.5% de la mortalidad general de la población y del 10-25% de la mortalidad de los pacientes hospitalizados(12). En el estudio VITAE(9), 1 de cada 10 muertes son atribuidas a ETEV y más de 1,5 millones de personas tienen un evento trombótico, provocando unas 543000 muertes anuales (se estimaron unas 370012 muertes relacionadas con ETEV al año, llegando hasta 543454 muertes si se tenía en cuenta el resto de Europa). Llama la atención en este estudio que sólo el 7% había sido diagnosticada y tratada previamente y un 59% no se diagnosticó, y por tanto, no fue tratada. El resto de los casos presentaron una muerte súbita por EP fatal. El infradiagnóstico está influido por múltiples motivos, no obstante, para evitarlo y evadir las consecuencias que conlleva dicha enfermedad, deberíamos concienciarnos sobre la misma aumentando la sospecha clínica pudiendo de esta manera aumentar el diagnóstico, disminuir las complicaciones y la morbimortalidad consecuente.

En el primer mes, la mayor mortalidad ocurre en pacientes con EP que se estima hasta dieciocho veces más alta que pacientes con TVP(13)(14,15). Según un estudio en España(8), la mortalidad media de los pacientes hospitalizados por EP

por cualquier causa fue del 11.6% y en pacientes con TVP del 2.3%, con una mortalidad media en ETEV del 3.9%.

Otra repercusión clínica de la ETEV es la importante morbilidad secundaria. Destacamos la recurrencia trombótica, el sangrado, el síndrome postflebítico (SPF) que ocurre en un 20-50% tras la TVP(16) o la hipertensión pulmonar posttrombótica (HTPP) que ocurre en el 1% a los 6 meses y 3,8% a los 2 años(17). Ésta última es una de las peores complicaciones que ocurren tras una EP por la importante morbimortalidad, no siendo conocida su incidencia real, sin embargo, en los estudios donde se ha medido se describe que entre un 1-5% de los pacientes la padecen a largo plazo(18-20).

1.1.5 Repercusión económica.

Como se ha mencionado anteriormente, la ETEV es una entidad clínica con una importante repercusión, por su morbimortalidad, su incidencia y por los costes económicos que conlleva, siendo éste un punto relevante. No existen muchos datos acerca del aspecto económico, pero la estimación es de un gasto aproximado de 1.300 millones de dólares en Occidente para tratar y prevenir la ETEV. La mortalidad global por EP en España todavía se cifra en unos 30.000 pacientes/año, con un coste anual estimado de 50 millones de euros(21).

1.2 LA OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA.

1.2.1 Epidemiología.

La trombosis venosa retiniana, actualmente llamada oclusión venosa retiniana (OVR), fue descrita por primera vez en 1877 por *Leber*(22). Es un trastorno vascular retiniano que amenaza la visión y se define como la interrupción del flujo sanguíneo en la red vascular venosa retiniana. Es una causa común de pérdida de visión en personas mayores y la segunda causa más frecuente de retinopatía vascular después de la retinopatía diabética(23).

La prevalencia varía entre un 0,3-1,6% en la población general (24-26) y hasta un 4,6% en mayores de 80 años(23-25,27), su prevalencia estandarizada en edad y sexo para cualquier forma de oclusión venosa retiniana ha sido de 5,2%(28). Su incidencia real es difícil de establecer por el alto porcentaje de casos asintomáticos(29), pero algunos estudios han estimado una incidencia de

2.14/1.000 pacientes con edades entre 40 y 64 años y de 5.36/1.000 en pacientes mayores de 64 años(30,31). En un estudio poblacional(31), se encontró una incidencia general de OVR sintomática en el 0,21% de los pacientes de 40 años o más. En el estudio de Prisco et al. (26) se calculó una incidencia del 0,8% a los 5 años y un 1,7% a los 10 años. En total, se calcula que afecta a 16 millones de personas en el mundo(23,27) en al menos un ojo y unos 200000 casos anuales en Norteamérica(32), con una edad media de 60 años, no existiendo una clara diferencia de distribución por sexo, aunque algún estudio encuentra una discretísima mayor proporción en hombres que en mujeres(33-35). Es claramente más frecuente en mayores de 65 años(34,36) ya que hasta un 51% de los casos se producen en este grupo(34), aunque otros estudios discrepan en este porcentaje(37,38). Además, en el estudio "The Blue Mountains Eye Study" el incremento de la prevalencia con la edad es altamente significativo: 0,7% <60 años, 1,2% entre 60-69 años, 2,1% entre 70-79 años y hasta un 4,6% en los >80años(25). Es infrecuente encontrarlo en pacientes jóvenes, y sólo en aproximadamente un 10-15% de los casos ocurren en pacientes menores de 40 años(39).

Se ha estimado además, un 7-10% de probabilidad acumulativa de 2º episodio de oclusión venosa retiniana a los 4 años del primer evento(34,40).

1.2.2 Clasificación.

La localización anatómica de las venas retinianas juega un papel crucial en la patogenia de su oclusión(39), y en función de la misma, la podemos clasificar en tres tipos (figura 2). La trombosis venosa central de la retina (*central retinal vein occlusion* en inglés; CRVO) que ocurre proximal a la lámina cribosa del nervio óptico, cuando la vena central de la retina sale del ojo junto a la arteria central de la misma. Ésta tiene una prevalencia de 0.1-0.2% y afecta a toda la retina (figura 3); la trombosis venosa de rama (*branch retinal vein occlusion* en inglés; BRVO) cuya oclusión ocurre típicamente distal a la lámina cribosa, generalmente a nivel de los cruces arteriovenosos con una prevalencia de 0.5-2% y afecta a una porción distal de la retina (figura 4). Finalmente, la trombosis venosa hemirretiniana (*hemi-retinal vein occlusion* en inglés; hemi-CRVO) que es considerada una variante particular de la CRVO en la que sólo se ocluye un tronco de la vena central de la retina afectando a la parte superior o la inferior (figura 5). A su vez, se han descrito varios subtipos(41); variante isquémica y no isquémica en la CRVO y hemi-CRVO, alcanzando la variante no isquémica hasta un 75% de las CRVO, mientras que la BRVO se divide en variante macular cuando la oclusión se produce en la vénula macular (produciendo alteración de la visión central con

visión periférica conservada) y variante principal cuando la rama ocluida es una rama principal (suele cursar de forma asintomática o con un defecto en el campo visual afectado, siendo hasta en el 66% la región superotemporal la afecta debido a que esta zona es mas rica en cruces arteriovenosos).

La BRVO es cuatro veces más frecuente que la central, con una incidencia entre 0,5-1,2% aproximadamente(26,29,34,42-44) siendo la entidad más frecuente en jóvenes a diferencia de la CRVO que es más frecuente en personas mayores. Las BRVO bilaterales son poco frecuentes, ocurriendo en el 5% de los casos(28,41,42), y sólo el 10% de los afectados por esta patología en un ojo la sufren con el tiempo en el otro ojo. Las CRVO en gente joven es poco frecuente, sólo el 10-15% de los pacientes con CRVO son menores de 40 años.

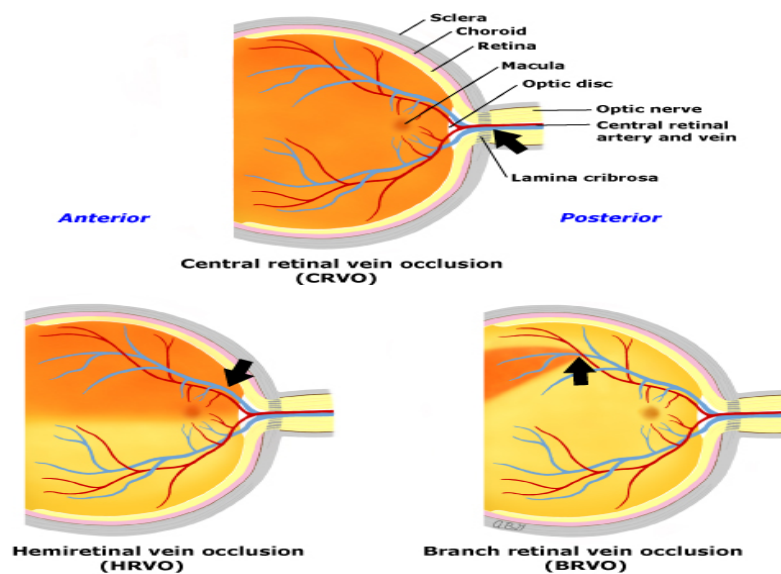


Figura 2. Clasificación anatómica de la trombosis venosa retiniana.

Figura 3. Imagen de oclusión venosa central de la retina.

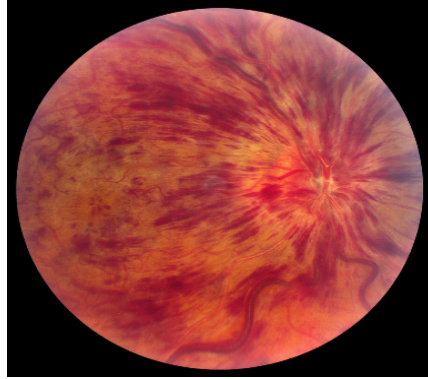
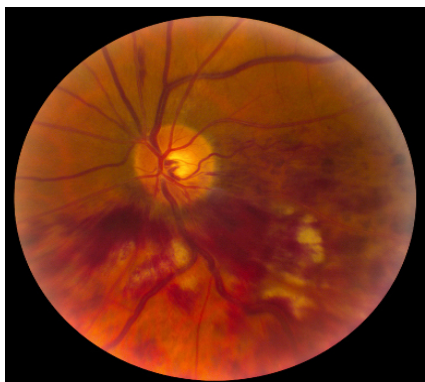


Figura 4. Imagen de oclusión venosa de rama de la retina.



Figura 5. Imagen de oclusión venosa hemirretiniana.



1.2.3 Patogenia.

La patogenia exacta de esta enfermedad, está poco esclarecida, aunque parece demostrado que la edad es un factor crucial, ya que la gran mayoría de los pacientes reportados en la literatura son mayores de 50 años y la incidencia aumenta conforme se incrementa la edad(45). Se cree, que al igual que en la ETEV clásica, en su fisiopatología se ve envuelta la famosa triada de trombogénesis de Virchow acuñada por éste a mediados del siglo XIX(46) donde ocurre una combinación de cambios hemodinámicos (estasis venoso), cambios degenerativos en las paredes de los vasos y un estado de hipercoagulabilidad(47). Frecuentemente el trombo asienta en una pared vascular anómala, alterada por fenómenos de proliferación endotelial y subendotelial, hialinosis de la pared, hiperplasia de la glia y del tejido conectivo periadventicial que ocasionan un enlentecimiento y pérdida del flujo laminar con turbulencia del flujo sanguíneo. Aparte de los fenómenos de pared, las modificaciones en la composición de la sangre pueden potenciar otros factores y entre todos alterar el equilibrio reológico preexistente haciendo fracasar la circulación de retorno. En las alteraciones de la pared, la arteria juega un papel protagonista, ya que tanto en la lámina cribosa como en los cruces arteriovenosos (cruces A/V) retinianos ésta permanece adyacente a la vena dentro de una misma vaina adventicia. Con la edad, el tejido colagenoso se hace más grueso y rígido, éste proceso degenerativo de la arteria central de la retina causa compresión de la vena de la retina, dado que ambas están muy cerca la una de la otra, y consecuentemente se produce un flujo turbulento que aumenta el riesgo de formación de un trombo intraluminal(39,48). Por tanto, cualquier patología arterial que conlleve aumento de tamaño o rigidez, conlleva un estrechamiento mecánico del lumen de la vena de pared delgada debido a una pared arterial rígida e hiperplásica. Esto hace que la vena se estrangule produciendo un enlentecimiento del flujo sanguíneo y pérdida de su conducción laminar, siendo ambas situaciones protrombóticas(23,49,50). Este último mecanismo parece ser el que provoca su asociación con los factores de riesgo cardiovascular(45,51) y es el más frecuente en CRVO. Por este mismo motivo, en los jóvenes con oclusión venosa la patogenia es menos conocida y algunos autores creen que la trombofilia puede jugar un papel importante.

Como se mencionó previamente, las BRVO son más frecuentes en los cruces A/V donde hay una combinación de factores por la compresión de la vena a este nivel por una arteria rígida dando lugar a un flujo turbulento produciendo un daño en endotelio venoso y, por último, factores hematológicos anormales(52-56). Además, también se ha postulado que estas arterias escleróticas aumentan la producción de endotelina-1 que difunde a venas contiguas estimulando la vasoconstricción venosa y finalmente hipoxia(57). La oclusión de la vena central

de la retina exacerba el éstasis venoso, aumentando la presión intraluminal unas 24 veces y regula mediadores inflamatorios como el factor de crecimiento endotelial vascular (vascular endotelial growth factor; VEGF) e interleukinas (IL) 6 y 8. Dichos mediadores inflamatorios producen alteraciones conformacionales de la proteína en las células endoteliales retinianas produciendo finalmente un aumento de la permeabilidad vascular. En diferentes estudios se ha objetivado un aumento de los niveles de VEGF e IL-6 en el humor acuoso retiniano(58,59). En última instancia, estos comprometen la barrera hematorretiniana dando lugar a una trasudación de sangre y plasma responsable del edema del nervio óptico y la hemorragia intrarretiniana afectando los 4 cuadrantes incluida la mácula. En la hemi-CRVO ocurre igual pero afectando solamente un hemisferio(60).

1.2.3.1 Los cruces arteriovenosos.

La relación entre BRVO y cruces A/V descrita por primera vez en 1928 por Koyanagi(53), actualmente está establecido que el estrechamiento mecánico del lumen venoso en estas intersecciones juega un papel importante en la patogénesis. Las características anatómicas de los cruces A/V y los consecuentes efectos de la esclerosis arteriolar podría explicar la vulnerabilidad de dichos cruces para la OVR(49,52). En condiciones normales, la vena de pared delgada se encuentra entre la arteria de paredes gruesas y la retina altamente celular. Si se suma un aumento de la rigidez de la pared arterial, el riesgo de oclusión es aún mayor. Por último, la posición anatómica de la arteria con respecto a la vena también es una cuestión relevante, dado que en varios estudios se ha objetivado en más del 90% de las BRVO la arteria situada anterior a la vena aunque influyen otros factores(54,55).

1.2.3.2 Cambios degenerativos de pared venosa.

En segundo lugar ocurren los cambios degenerativos en la pared venosa donde se demostró trombo organizado con una recanalización de diferente extensión en pacientes tras meses después del episodio de BRVO y además se observó alteración del endotelio e hipertrofia de la capa íntima. En un estudio se han sugerido estos cambios los responsables de la patogénesis(61,62).

1.2.3.3 Los desórdenes hematológicos.

Por último mencionaremos los desórdenes hematológicos; la hiperviscosidad y la trombofilia. Algunos estudios han revelado la relación entre BRVO e hiperviscosidad debido a un aumento del hematocrito (46,63). Una mayor viscosidad aumenta en condiciones de bajo flujo sanguíneo y agregación de eritrocitos. Ésta viscosidad depende principalmente del hematocrito (cuanto mayor es el número de eritrocitos, más fácilmente se agregan) y el fibrinógeno plasmático (necesario para que se produzca la agregación)(64). El estado de hipercoagulabilidad se produce por un aumento de los niveles del fragmento 1 y 2 de la protrombina, un factor VII activado y un aumento del dímero D(65). En cuanto a los trastornos hematológicos por disregulación en el balance de trombosis-fibrinólisis; los trastornos originados en los distintos puntos de la cascada de la coagulación(33), los resultados son inconsistentes(50) porque el número de pacientes de éstos no es suficiente, no hay estudios prospectivos multicéntricos y además los estudios publicados no tienen el suficiente poder estadístico. Se ha descrito una alta prevalencia de resistencia de proteína C activada en un rango entre 12-26% en pacientes con OVR, pero no está confirmado por otros autores(26). Sólo el Factor V Leiden ha evidenciado su importancia, sin embargo el efecto de este trastorno sobre la etiología de la RVO es sólo marginal(66) y hay resultados contradictorios(67-70). Un estudio muy reciente de 2017 ha concluido que no existe relación significativa entre trombofilia y OVR(71). Diversos estudios han demostrado que la presencia del anticoagulante lúpico y los niveles de anticuerpos anticardiolipinas aumentados se asocian con un aumento del riesgo de ETEV de 3-10 veces más(72). Por otra parte, la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo arterial y venoso bien conocido que parece tener un efecto deletéreo en el endotelio vascular, produciendo un incremento en la agregación plaquetaria y de la trombosis. El aumento de los niveles de homocisteína se ha aceptado para enfermedad sistémica vascular, así mismo varios meta análisis han confirmado que la homocisteína es un factor de riesgo independiente para RVO(33,73-77) aumentando el riesgo de CRVO en 2,5 veces(78), e incluso, se ha asociado con OVR recurrente(79).

En resumen, la patología arterial juega un papel importante dado que ha demostrado ser un mecanismo patogénico predominante(60,80).

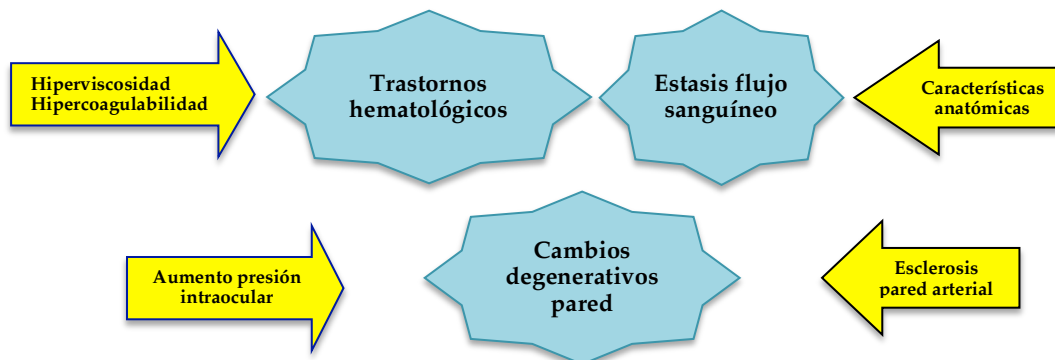


Figura 6. Patogenia de la oclusión venosa retiniana.

1.2.4 Factores de riesgo asociados.

Como en cualquier patología, existen una serie de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer una oclusión venosa retiniana. Varias condiciones cardiovasculares, sistémicas, trombofílicas y oculares han sido consideradas predisponentes para dicha patología, las más relevantes se describirán detalladamente a continuación. En la tabla 2 podemos ver un resumen de todos los factores de riesgo asociados.

1.2.4.1 Factores de riesgo cardiovascular.

La edad avanzada es uno de los factores etiológicos predisponentes más importantes que se han descrito. Su prevalencia es claramente más frecuente en mayores de 65 años(34,36) ya que hasta un 51% de los casos se produce en este grupo(34). Como se mencionó anteriormente, en el estudio "*The Blue Mountains Eye Study*" el incremento de la prevalencia con la edad es altamente significativo: 0,7% en menores de 60 años, 1,2% entre 60-69 años, 2,1% entre 70-79 años y hasta un 4,6% en los mayores de 80 años(25). Es infrecuente encontrarlo en pacientes jóvenes, sólo en aproximadamente un 10-15% de la OVR ocurren en pacientes menores de 40 años(39). Este dato también se advirtió en el estudio de Rogers et al(28).

Su naturaleza multifactorial se hace patente al objetivarse cuantiosos estudios que describen una fuerte evidencia del incremento de la oclusión venosa

retiniana en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica sistémica(32,81–85). O'Mahoney *et al.*(86) describieron en su metaanálisis la relación existente entre OVR y factores de riesgo cardiovascular sistémicos (FRCV). En éste se describió una prevalencia de hipertensión arterial (HTA) del 63,9% en pacientes afectados de OVR en comparación con los controles que la padecían un 36,2%. En cuanto a la dislipidemia (DLP) la padecían un 35,1% frente al 16,7% y la diabetes mellitus (DM) un 14,6% frente al 11'1%.

El principal factor de riesgo con el que se asocia la oclusión venosa retiniana es la HTA(26,39,44,81,82). Ésta continúa siendo el principal factor de riesgo conocido más importante, ya que entre el 50 y 75% de los pacientes con OVR padecen este trastorno(87). La HTA de reciente diagnóstico o mal controlada son hallazgos frecuentes, y ésta última situación se asocia con recurrencia de la OVR ya sea en el mismo ojo así como en el contralateral. La asociación entre OVR y HTA es a su vez más frecuente en pacientes mayores (hasta en un 60%), sin embargo, en jóvenes con OVR tan sólo un 25% de los mismos son hipertensos (significativamente menor que en los pacientes de mayor edad)(39). Incluso, en algunos pacientes se ha diagnosticado la hipertensión arterial tras el episodio de oclusión venosa retiniana (hasta un 14% no conocían esta condición), por lo tanto, la RVO puede ser la primera manifestación clínica de una HTA esencial desconocida(25,29). La HTA se asocia con mayor frecuencia a BRVO(88).

Además de la HTA, también se ha encontrado asociación con la DM, principalmente la de tipo 2 (probablemente no por la DM en si, sino por el incremento asociado de otros factores de riesgo cardiovascular), hasta un 3-9% de los menores de 50 años lo son frente a un 4-34% de los pacientes mayores(89). Si estamos ante una diabetes complicada con lesión de órgano diana, el riesgo de RVO es del doble, siendo más frecuente en CRVO(88). También se ha encontrado asociación con la dislipidemia (principal factor de riesgo en los menores de 50 años), el tabaquismo, y la enfermedad renal.

El estudio de Hayreh *et al.* (83) reveló una prevalencia significativamente mayor de HTA, enfermedad vascular periférica y enfermedad venosa, entre otras, en BRVO comparado con pacientes con CRVO. Dada la importante asociación descrita entre RVO y enfermedad cardiovascular, se calculó el riesgo de la escala Framingham en pacientes con RVO resultando todos ellos un riesgo cardiovascular moderado, por lo tanto, se evidenció que la RVO se puede interpretar como una manifestación ocular de una enfermedad sistémica cardiovascular más amplia y dichos pacientes tienen un riesgo aumentado de desarrollar futura enfermedad cardiovascular. Por este motivo, en estos pacientes

el control de los FRCV es tan sumamente importante para prevenir el desarrollo de enfermedad cardiovascular sistémica(90).

Un estudio Australiano describió una asociación significativa de OVR con HTA, ictus, angina de pecho y glaucoma(25). Algunos autores asocian la OVR a un elevado riesgo de tener enfermedades cardiovasculares así como a una mayor mortalidad, aunque los resultados en los distintos estudios son contradictorios(45,47,81,91–93). Christiansen *et al.* describieron OVR como factor independiente para el desarrollo o aparición de ictus, tromboembolismo sistémico y accidente isquémico transitorio(94), planteándose la hipótesis de que la presencia de OVR podría considerarse un evento tromboembólico previo a valorar en la estratificación de riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular. Parece existir una relación recíproca entre fibrilación auricular no valvular, factores de riesgo vascular (HTA y DM), edad y tipo de OVR(95). En otros 2 estudios observaron una mayor incidencia de ictus en pacientes con OVR así como de infarto agudo de miocardio(96,97).

Cabe destacar el estudio “*The Eye and the Heart*”(98) donde se pone de manifiesto que la vasculatura del ojo comparte rasgos con la vasculatura del corazón y está expuesta a las mismas influencias intrínsecas y ambientales. Se propone que el ojo podría ser una ventana al corazón por tener su vasculatura accesible al tratarse de un “órgano vascular” y las ventajas de representar la microvasculatura directamente ya que la retina es el único sitio donde se ve de forma inmediata la vascularización, por lo tanto, sus cambios estructurales podrían considerarse como marcador temprano de presencia y/o severidad de enfermedad arterial, aunque se precisan más estudios para confirmar esta premisa(99,100).

A pesar de la fuerte asociación con factores de riesgo vascular, la OVR no parece ser un factor de riesgo independiente para la muerte por esta causa(92,101,102), aunque la OVR se pueda considerar una complicación de arterioesclerosis más que una forma de trombosis venosa(47,81,91–93). Esta teoría, se corresponde con la creciente evidencia que sugiere un nexo entre aterosclerosis y ETEV con factores de riesgo común para ambas(33,45,45,92).

1.2.4.2 Factores de riesgo trombofílicos.

En los últimos años han aparecido nuevos factores trombofílicos, sin embargo, la evidencia de hipercoagulabilidad como mecanismo etiológico en pacientes con OVR es inconsistente por los datos publicados actualmente en la literatura. Parece lógico pensar que estos factores tengan un papel principal en

pacientes jóvenes y sin factores de riesgo cardiovascular. Algunos estudios aislados (la mayoría retrospectivos y con muestras muy limitadas) han comunicado asociación con la hiperhomocisteinemia, la mutación del factor V Leiden, la deficiencia de proteína C o S, la mutación del gen de la protrombina y los anticardiolipinas(103–105)(tabla 1), aunque un metaanálisis de 26 estudios presentado por Janssen *et al.* sugiere que sólo la hiperhomocisteinemia y los anticuerpos anticardiolipinas tienen una asociación independiente estadísticamente significativa con la OVR(33) y adquiere mayor importancia cuando hablamos de pacientes jóvenes, sin factores de riesgo cardiovascular y con OVR bilateral. Incluso, se ha descrito la OVR como primera manifestación del síndrome antifosfolípido(39). El estudio de Janssen *et al.*, parece motivo suficiente para que esté justificado no realizar el estudio sistemático de trombofilia completo en todas las oclusiones venosas retinianas, salvo en presencia de una historia familiar o personal de trombosis, pacientes jóvenes o que no tengan factores de riesgo conocidos(33,103,106). Muy recientemente se ha publicado otro estudio donde se evalúan concretamente los factores de riesgo trombofílicos siendo cada vez más controvertido su papel. La revisión en este estudio se realizó de pequeños estudios e informes de casos principalmente, donde la asociación entre RVO y las alteraciones en la coagulación es débil, todos ellos con un gran intervalo de confianza, son en general estudios de baja calidad, heterogéneos y sin grupo control. No hay en definitiva ningún estudio que muestre la asociación de estas mutaciones con un aumento del riesgo de desarrollar trombosis venosa retiniana, desconociéndose a su vez, si deben ser anticoagulados o no, por tanto, el cribado sistemático de trombofilia en pacientes con OVR no puede ser recomendado por falta de pruebas de alta calidad científica(71). Es en los pacientes jóvenes con OVR y sin arteriopatía subyacente, donde se postula este mecanismo patogénico como protagonista principal, y donde existen grandes lagunas de conocimientos para saber que actitud seguir en cuanto al estudio etiológico y su tratamiento.

Tabla 1. Trastornos trombofílicos asociados con OVR.

Síndrome antifosfolípido
Hiperhomocisteinemia
Mutación Factor V Leiden (resistencia proteína C activada)
Deficiencia de la proteína C y proteína S
Deficiencia de antitrombina III
Mutación gen protrombina (G20210A)

1.2.4.3 Factores de riesgo locales (oculares).

Dentro de las alteraciones oculares locales más frecuentes en la OVR, tenemos el glaucoma de ángulo abierto. Éste es el que más predispone a la OVR (presente en el 40% de los casos) debido al compromiso del flujo sanguíneo venoso que provoca el aumento de la presión intraocular. Esta situación produce una compresión externa de la vena central de la retina a medida que pasa por la lámina cribosa dando como resultado un flujo sanguíneo turbulento(39). Es preciso destacar que muchos son diagnosticados de hipertensión ocular tras el episodio de oclusión venosa retiniana (hasta un 7,6% según Martínez *et al.*(29)). La hipermetropía es otro factor local que se encuentra con frecuencia(31). La CRVO está más ligada al aumento de la presión intraocular mientras que BRVO se da con más frecuencia en hipermetropía, en pacientes hipertensos y con aterosclerosis(37).

1.2.4.4 Otros factores de riesgo.

También se ha encontrado asociación con el tratamiento hormonal sustitutivo y los anticonceptivos orales estrogénicos (éstos últimos asociado a mujeres jóvenes)(107). Los síndromes mieloproliferativos aparecen en el 1% de los pacientes con OVR(45,81,93). Otras raras asociaciones son las enfermedades que cursan con vasculitis retinianas (enfermedad de Behçet, poliarteritis nodosa, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener...etc) donde se han descrito signos inflamatorios no específicos, sin embargo ningún proceso definitivo se ha determinado(39). El tabaco y la deshidratación también se consideran factores de riesgo porque aumentan la viscosidad sanguínea dando lugar a una exacerbación del estasis del flujo venoso. En el estudio de Khan *et al.*(90) se recomienda en pacientes con bajo riesgo en la escala de Framingham, buscar otras alternativas como las descritas anteriormente, las drogas o un estado de hipercoagulabilidad adquirido/hereditario, como causas de la OVR.

Recapitulando, en el desarrollo de la OVR, más concretamente en la BRVO, la presencia de FRCV son importantes. Destacan especialmente aquellos factores de riesgo cardiovascular clásicos como son la HTA, la DM (se asocia con CRVO pero no tanto con BRVO) y la dislipidemia. En pacientes jóvenes, tienen más peso la HTA, DLP y el índice de masa corporal. Los asiáticos e hispanos tienen mayor incidencia de OVR dado que en estas poblaciones son más frecuentes los FRCV.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados con OVR.

Enfermedad cardiovascular y FRCV	HTA, DM, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento cLDL, incremento lipoproteína A, tabaquismo, aumento IMC, hiperhomocisteinemia, hiperuricemia, angina, infarto de miocardio.
Alteraciones de coagulación	Aumento Hto, mutación F.V Leiden, deficiencia proteína C/S/antitrombina III, mutación gen protrombina, anticuerpos antifosfolípidos, hemoglobinopatía células falciformes, porfiria aguda intermitente, policitemia vera, mieloma múltiple, leucemia y linfoma.
Patología sistémica	Fiebre mediterránea, retinitis HIV/CMV, tuberculosis, síndrome Churg-Strauss, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, sífilis, enfermedad Behcet, arteritis Takayasu.
Patología ocular	Glaucoma, drusas nervio óptico, previa OVR, compresión retrobulbar extrínseca por tumor orbitario/E. Graves, aumento presión intraocular, hipermetropía, longitud axial corta.
Fármacos y otras causas	Anticonceptivos orales, abuso esteroides anabólicos, inhibidores COX-2, interferón, diuréticos, deshidratación.

cLDL: colesterol low density lipoprotein; COX-2: ciclooxigenasa.2; DM: diabetes mellitus; FV: Factor V; HIV/CMV: human immunodeficiency virus/citomegalovirus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice masa corporal; Hto: hematocrito.

1.2.5 Clínica.

Los síntomas de la OVR dependen de la localización de la oclusión y la gravedad de la misma, incluso puede ser asintomática. La principal manifestación clínica de esta entidad es la pérdida de agudeza visual unilateral, repentina e indolora siendo el principal responsable de ésta el edema macular. Se ha descrito como predictor específico de CRVO el defecto pupilar aferente relativo(60). Los síntomas suelen ocurrir más frecuentemente por la mañana(108). El grado de pérdida visual depende de la extensión de retina afectada, el edema macular, la hemorragia retiniana y la neovascularización secundaria(109).

1.2.6 Diagnóstico.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la exploración oftalmológica. En el fondo de ojo encontraremos isquemia y exudados retinianos, edema macular y hemorragia intrarretiniana. Entre las pruebas complementarias que se realizan, destaca la angiografía con fluoresceína donde se confirma el retraso del llenado o las zonas de no perfusión en el área ocluida, además de objetivar la severidad del edema macular y el estado de perfusión. También se utiliza la

tomografía óptica que se efectúa para valorar cuantitativa y cualitativamente el edema macular y la respuesta al tratamiento.

1.2.7 Tratamiento.

En cuanto al tratamiento, los objetivos son actuar contra las complicaciones oftalmológicas que son causa de disminución de la agudeza visual y que amenazan con la pérdida parcial o total de la visión, y la identificación e intervención sobre factores de riesgo sistémicos modificables. Según las distintas sociedades especializadas se recomienda una valoración inicial y tratamiento por el especialista en retina en un tiempo no superior a 2-4 semanas desde la presentación del cuadro. Varias opciones terapéuticas han sido aplicadas en los últimos años, sin que exista evidencia clara sobre su utilidad porque dichos estudios no han sido concluyentes. Podemos distinguir un tratamiento local y otro sistémico. En la parte oftalmológica (local) destaca la fotocoagulación con láser, los glucocorticoides intraoculares, los agentes anti factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) intraoculares y la cirugía. La ausencia de ensayos clínicos aleatorizados comparando estos tratamientos hace que aun esté poco claro cuando utilizar cada uno de éstos, aunque las tendencias más actuales se decantan por los anti-VEGF. En los últimos años están proliferando los estudios y las publicaciones científicas al respecto. Para luchar contra el edema macular tenemos varias alternativas; la primera línea de tratamiento sigue siendo a día de hoy los anti-VEGF. Se ha demostrado un aumento de los niveles de VEGF en los vítreos de aquellos ojos con RVO, por ello se ha estudiado el beneficio del Bevacizumab intravítreo dada la mejoría del edema(58,110). También se han estudiado los esteroides (triamcinolona y dexametasona intravítrea), aunque su efecto en la patogenia de RVO es desconocida aunque eficaz(111-113). El principal problema que suponen es el aumento de la presión intraocular y la formación de cataratas. La fotocoagulación ha sido durante mucho tiempo el estándar del tratamiento del edema macular aunque para CRVO no ha demostrado ser mejor que los tratamientos anteriores. Por último, existe la vitrectomía, que es una medida invasiva y que requiere más estudios que reflejen suficientemente los beneficios frente a otros tratamientos. Otra causa de pérdida de visión en las OVR es la neovascularización que se produce, y para ella, la fotocoagulación sigue siendo actualmente el “gold standard”.

En cuanto al tratamiento sistémico se han valorado multitud de agentes con datos muy dispares, la mayoría con estudios muy heterogéneos y de muestras pequeñas. Destacan las terapias antiagregantes y fibrinolíticas donde se incluye el

tratamiento con acidoacetilsalicílico, heparinas de bajo peso molecular (HBPM) e incluso la trombolisis. También hay varios estudios donde se realiza hemodilución en pacientes con hematocrito por encima del 35%(40,42,47,50,114–118). En cuanto a la anticoagulación, uno de los estudios analizados en el metaanálisis de Lazo et al. (119) se investigó el tratamiento con HBPM (parnaparina 6400UI 90d y dalteraparina 20 d) con un grupo control con acidoacetilsalicílico 100mg/día, el cuál reveló una mejora de la agudeza visual a los 6 meses y una reducción de riesgo de eventos adversos oculares, demostrando ser un tratamiento seguro y sin relación con aumento de la hemorragia vítrea. Aunque uno de los inconvenientes es que no se comparó con placebo si no con acidoacetilsalicílico. Pero otro estudio que trató a los pacientes con HBPM hizo un seguimiento a 12 meses encontrando un 40,5% donde no había recanalización, éstos precisamente tenían 2 o más FRCV clásicos (refuerza relación OVR y daño arterial). Por otra parte confirmó la relación entre hiperagregabilidad plaquetaria, FRCV y RVO justificando la profilaxis con AAS(33,40,103,106). Un estudio español ha visto que a pesar del tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular, algunos de ellos presentaron OVR, por lo tanto pone en cuestión la eficacia de la anticoagulación (antivitaminas K y nuevos anticoagulantes orales) para evitar OVR, y sí plantea valorar la necesidad de mantener la antiagregación en pacientes que tengan FRCV, sobre todo si ya presentan lesiones arterioescleróticas(120).

Como ninguno de los tratamientos sistémicos ha demostrado ser totalmente efectivo, la prevención es mejor(29) y el control de los FRCV se consideran de vital importancia(45,83,85,86,121). El estudio de Marcucci *et al.*(39) ha propuesto para el manejo de la OVR los siguientes procedimientos; en primer lugar manejo del edema retiniano en fase aguda, posteriormente identificación y tratamiento de los FRCV (incluyendo el cese del tabaquismo, el tratamiento de la dislipidemia y la hipertensión), prevención de posibles complicaciones oculares (neovascularización), y por último, la prevención secundaria de complicaciones vasculares sistémicas. Ni el tratamiento anticoagulante ni el antiagregante han demostrado prevenir y/o alterar la historia natural, sin embargo, un uso profiláctico puede prevenir eventos trombóticos no oculares relacionados(122). La sociedad americana y británica de oftalmología no recomiendan el acidoacetilsalicílico como prevención secundaria de OVR salvo que exista otra causa que lo justifique por aumento de los eventos intraoculares hemorrágicos. Por todos estos motivos, parece que justifica la importancia de coordinar y evaluar esta patología por Medicina Interna.

1.2.8 Complicaciones y pronóstico.

La principal y más frecuente complicación de la OVR es el edema macular, que es el responsable de la pérdida de agudeza visual. La segunda por orden de frecuencia es la neovascularización retiniana, la hemorragia vítrea en tercer lugar, seguidas del desprendimiento de retina o vítreo, la maculopatía isquémica y glaucoma neovascular. Existen una serie de indicadores de mal pronóstico como son la edad avanzada, la duración y el grado de disminución de agudeza visual, extensión del edema macular, hemorragia y la isquemia(123,124).

El padecer una primera OVR unilateral predispone en un 10% a que ocurra en el contralateral(125), por este motivo, es importante su diagnóstico, control y tratamiento de factores de riesgo para prevenir su recurrencia ipsi o contralateral. De forma general la BRVO tiene un buen pronóstico, y la recuperación de la agudeza visual es bastante buena tras el episodio de OVR incluso en pacientes que no llevan tratamiento. Las oclusiones nasales tienen menor grado de disminución de la agudeza visual y complicaciones.

La agudeza visual deprimida se relaciona con un edema macular crónico y la isquemia de la mácula(50). El pronóstico de la CRVO difiere en los de etiología isquémica que es bastante peor, que los de naturaleza no isquémica que tiene mejor pronóstico. Raramente la CRVO recupera la agudeza visual sin tratamiento.

II- JUSTIFICACIÓN

II – JUSTIFICACIÓN

Al centrarnos en la oclusión venosa retiniana y su patogenia, parece que los factores de riesgo cardiovascular son los grandes protagonistas. No se han identificado estudios que evalúen si la modificación y control de los factores de riesgo cardiovascular, o de otro tipo, en pacientes con OVR, cambia su evolución o disminuye la recidiva de nuevos episodios. El trabajo conjunto y multidisciplinar entre Oftalmología y Medicina Interna parece estar más que justificado dado que se ha descrito una asociación significativa de OVR a un elevado riesgo de tener enfermedades cardiovasculares así como a una mayor mortalidad. Además es un factor independiente para la aparición de ictus, tromboembolismo sistémico, accidente isquémico transitorio e infarto de miocardio(94–97). También se ha descrito como la primera manifestación de enfermedad vascular (un estudio ha descrito un 65% de pacientes que tuvieron un nuevo evento cardiovascular arterial, venoso o recurrencia de RVO tras el diagnóstico de OVR)(45), por todo ello, está más que justificado el control y tratamiento de FRCV por un especialista adecuado(92,126).

Dada la patogenia tan compleja y característica de la OVR, desde las distintas sociedades y grupos de trabajo se aconseja que en estos pacientes se realice una valoración sistémica, cuya interpretación sirva para decidir el tratamiento más apropiado según el caso. El objetivo final es prevenir daños sistémicos asociados, la recurrencia de otra OVR (concretamente en el ojo contralateral) y la morbimortalidad asociada a esta patología(39,42,50,115,127).

Es conocida la visión global y multidisciplinar del especialista en Medicina Interna por ser versátil y completo en su manejo en la práctica clínica diaria, por este motivo, sería el más adecuado para elaborar una valoración exhaustiva y pertinente de estos pacientes y un apropiado control de los factores de riesgo cardiovascular modificables(39,50,115). Los datos concernientes a los parámetros que se deben estudiar son contradictorios, no existiendo en la literatura actual un consenso conjunto(39,47). Rehak *et al* y Marcucci *et al.* (39,50) propusieron el estudio protocolizado de estos pacientes llevando a cabo los siguientes pasos: el cribado de factores de riesgo cardiovascular como DM, HTA, hábito tabáquico, dislipidemia (incluyendo colesterol-LDL, colesterol-HDL, colesterol total y los triglicéridos) y de obesidad. Investigar también los factores de riesgo venosos y antecedentes personales y familiares de enfermedad vascular y/o ETEV. En los

documentos revisados se recomienda solicitar a todos los pacientes; glucemia, hemoglobina glicosilada, estudio de lípidos, hemograma completo, velocidad de sedimentación, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, fibrinógeno, proteinograma, urea, electrolitos y creatinina(39,42,47,115,127). Complementariamente se debe realizar un electrocardiograma (ECG), un ecocardiograma transtorácico sólo en determinadas situaciones y una ecografía Doppler de troncos supraaórticos porque se ha descrito una relación significativa entre presencia de placas en arteria carótida con OVR(81). Recomiendan también realizar el recuento sanguíneo, la homocisteína en sangre, el estudio inmunológico con anticuerpos antifosfolípidos (incluyendo los anti- β 2-glicoproteína-I y el anticoagulante lúpico, que si parecen imprescindibles tanto por su asociación con OVR como por las posibles complicaciones que su presencia implicaría(33,39,40,62,68–71,74,100,113,118,124,125). El estudio completo de trombofilia (antitrombina III, proteína S, Factor V Leiden, mutación de la protrombina) sólo en casos seleccionados donde esté justificado; pacientes menores de 50 años, sin factores de riesgo cardiovascular ni venosos, casos de OVR bilateral(26,33,69,71,74,79,79,104,106). Dado que no hay una asociación demostrada de la trombofilia hereditaria con OVR, el elevado coste de este estudio que asciende aproximadamente a 600euros y que no cambiaría el tratamiento de esta patología, parece poco útil incluirlo en el protocolo de valoración sistémica de estos pacientes(71).

Actualmente no existe ningún estudio publicado que compare los pacientes que han sufrido una OVR con los pacientes que han sufrido una TVP. Esta comparación es muy interesante para poder saber si los factores de riesgo, los estudios realizados y la evolución son iguales o distintos, y por tanto, si tiene sentido tratarlos de igual manera o no.

Se presenta en este estudio una relación de 50 pacientes diagnosticados de OVR y valorados en la consulta especializada de Medicina Interna junto a 150 pacientes diagnosticados de TVP. El propósito es aclarar la utilidad de la valoración y manejo de dichos pacientes por parte de Medicina Interna, así como describir los factores de riesgo más frecuentes y comparar nuestros resultados con los obtenidos en otras publicaciones. También se intentará dilucidar la utilidad de los diferentes parámetros estudiados en estos pacientes y si su utilidad está fundamentada estadísticamente.

III - OBJETIVOS

III – OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES: Analizar los principales factores de riesgo asociados a los pacientes con oclusión venosa retiniana y compararlos con los pacientes con TVP, con el fin de discriminar los más asociados a cada una y diferenciar su etiopatogenia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- ♦ Valorar la asociación de la OVR con los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa clásicos.
- ♦ Comparar los factores de riesgo en los pacientes con OVR con los diagnosticados de TVP.
- ♦ Comparar los resultados de las pruebas complementarias solicitadas en los pacientes con OVR con los diagnosticados de TVP.
- ♦ Valorar la asociación de la OVR con los factores de riesgo cardiovascular clásicos.
- ♦ Comparar los resultados obtenidos con los resultados de las principales publicaciones de la literatura científica sobre este tema.
- ♦ Valorar el resultado de realizar un estudio sistémico en la consulta de Medicina Interna de los pacientes con oclusión venosa retiniana y establecer la utilidad de las pruebas complementarias solicitadas.

IV – MATERIAL Y MÉTODOS

IV – MATERIAL Y MÉTODO

4.1 PARTICIPANTES.

4.1.1 PACIENTES CON OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA.

Los pacientes seleccionados e incluidos en este trabajo son un total de 50 pacientes mayores de 18 años, que fueron diagnosticados de OVR en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia en el periodo de 3 años, desde Enero del 2009 hasta Enero del 2012. Tras el diagnóstico de oclusión venosa retiniana, todos ellos fueron derivados en un plazo aproximado de 30 días, a la consulta monográfica de Enfermedad Tromboembólica Venosa para realizar una valoración sistémica.

4.1.2 PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.

Los pacientes seleccionados e incluidos como controles en este trabajo son, un total de 150 pacientes, diagnosticados de TVP que ingresaron en la Unidad de Corta estancia (UCE) del Servicio de Medicina Interna en las mismas fechas anteriormente referidas. Durante el ingreso se les realizó el oportuno estudio y evaluación clínica y fueron seguidos posteriormente en la misma consulta monográfica. Fueron excluidos aquellos pacientes con TEP concomitante y/u oclusión venosa retiniana previa y pacientes donde faltaban datos importantes en la historia clínica.

4.2 MATERIALES

Para la realización de este trabajo, hemos precisado de la consulta número 4 del Edificio Policlínico del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, lugar donde se ubica la consulta monográfica de Enfermedad Tromboembólica Venosa del Servicio de Medicina Interna. Los pacientes

diagnosticados de TVP estuvieron ubicados en la 2ª planta centro del mismo hospital. En dicha consulta se han evaluado los pacientes con oclusión venosa retiniana y los pacientes diagnosticados de TVP, realizándose las revisiones de éstos durante un tiempo aproximado de 2 años. Para los pacientes de OVR se ha utilizado un formulario en papel (anexo número 1) donde se recogen los principales factores de riesgo asociados y los resultados de las pruebas complementarias solicitadas. Todos los datos obtenidos de los pacientes con TVP han sido recogidos de las historias clínicas en versión papel y versión digital (la mayoría de ellas) del programa informático Selene del Servicio Murciano de Salud.

Con respecto a las pruebas complementarias de laboratorio, las muestras analíticas del total de 200 pacientes fueron analizadas en el Servicio de Análisis clínicos, Hematología e Inmunología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. El mencionado servicio está acreditado según la normativa vigente de la ISO 15189:2007 por la Entidad Nacional de Acreditación.

El electrocardiograma de los pacientes con OVR fue realizado por una enfermera de la consulta monográfica con el electrocardiógrafo de 12 derivaciones de la marca *Philips* modelo *Page Writer TC30*. La mayoría de los pacientes con TVP realizaron el ECG en la puerta de urgencias del mismo hospital, y los restantes (que fue una minoría) en la planta de hospitalización de la UCE con el mismo modelo electrocardiógrafo antes mencionado.

La ecografía Doppler de troncos supraaórticos se realizó por un radiólogo del Servicio de Radiología de nuestro hospital con un ecógrafo de la marca *Philips* modelo *iu22* con sonda lineal de 9 mHz con Doppler color espectral.

4.3 MÉTODOS Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

4.3.1.- Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión de pacientes con OVR para este estudio fueron aquellos pacientes mayores de 18 años diagnosticados de oclusión venosa retiniana fondo de ojo y confirmada por angiografía con fluoresceína por el Servicio de Oftalmología.

Los pacientes con TVP debían ser pacientes mayores de 18 años que fueron diagnosticados de forma objetiva con ecografía Doppler de miembros inferiores venosos.

4.3.2.- Criterios de exclusión.

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que hubieran tenido un episodio de OVR previo o concomitante y aquellos a los que no tuvieran alguna de las variables estudiadas en este trabajo (factores de riesgo, parámetros analíticos y/o pruebas complementarias).

4.3.3.- Procedimiento.

A los sujetos incluidos en el estudio con OVR se les realizó una anamnesis detallada buscando principalmente factores de riesgo cardiovascular y factores de riesgo venosos, antecedentes personales y familiares de enfermedad arterial y/o ETEV y tratamiento médico actual. Se procedió a una exploración física completa estructurada por aparatos y sistemas con toma de constantes habituales básicas (tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura y saturación de oxígeno con aire ambiente). Por último, se solicitaron las siguientes pruebas complementarias; analítica ordinaria con hemograma, una bioquímica general (incluyendo perfil hepático, lipídico con colesterol total, "high density lipoprotein" (cHDL), "low density lipoprotein" (cLDL) y triglicéridos (TG), función renal y glucemia basal), hemoglobina glicosilada (HbA1C), coagulación básica ("International Normalized Ratio" (INR) y fibrinógeno), dímero D (IL test) y homocisteína plasmática. Además se solicitaron los anticuerpos anticardiolipina IgM, IgG, β 2-glicoproteína I y anticoagulante lúpico. También se le solicitó un electrocardiograma y una ecografía Doppler de troncos supraaórticos. En la revisión posterior (aproximadamente en 2-3 semanas) de estos pacientes se analizaron los resultados de las pruebas solicitadas y se valoró el inicio de tratamiento médico si estaba indicado en cada caso. Posteriormente eran remitidos de nuevo a Oftalmología con un informe detallado de todo el estudio realizado para tratamiento oftalmológico específico.

En los 150 sujetos controles incluidos, se realizó una revisión retrospectiva de los informes de alta de la UCE elaborados siempre por un especialista en Medicina Interna, recabando los datos tanto de los antecedentes personales y familiares, así como los resultados de las exploraciones analíticas y electrocardiográficas realizadas en dicho ingreso hospitalario o posteriormente en la consulta monográfica.

4.3.4.- Variables analizadas y definición de las mismas.

A continuación se enumeran las diferentes variables recogidas en la anamnesis e historia clínica de los pacientes y se define adecuadamente cada una de ellas:

- Sexo y edad: hombre o mujer, edad del paciente en años con la que presenta el evento OVR o TVP.
- Embarazo/Puerperio: toda mujer que en el momento del diagnóstico de OVR/TVP se encuentra embarazada (confirmado por el servicio de Ginecología) o está en las 6 semanas posteriores al parto o cesárea.
- Accidente cerebrovascular (ACV): todo evento isquémico cerebral de cualquier localización confirmado mediante pruebas de imagen (TAC y/o RMN cerebral) con informe de un médico que lo acredite.
- Trombofilia conocida: diagnóstico de trombofilia congénita/adquirida mediante estudio hematológico pertinente y adecuadamente acreditado.
- Abortos previos: antecedente de aborto en cualquier semana de la gestación referido por la paciente.
- Antecedentes familiares de ETEV: cualquier antecedente de TVP, EP o trombosis en lugar inusual referido por el paciente en familiares de primer (padres e hijos) o segundo grado (abuelos y hermanos).
- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz: antecedente de cardiopatía isquémica con cualquiera de sus manifestaciones mediante los criterios habituales en familiares de primer grado menores de 60 años.
- Antecedentes personales de cardiopatía isquémica previa: antecedente de cardiopatía isquémica con cualquiera de sus manifestaciones diagnosticada por un médico con los criterios clásicos y con informe que lo acredite.
- EP previa: antecedente de embolia de pulmón diagnosticada mediante prueba de imagen (tomografía computerizada con contraste de arterias pulmonares y/o gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión) y confirmada por un médico a través de un informe que lo acredite.

- TVP previa: antecedente de TVP diagnosticada mediante ecografía Doppler venosa de miembros inferiores por un médico con un informe médico/radiológico que lo acredite.
- Arteriopatía periférica previa: antecedente de enfermedad arterial periférica o claudicación intermitente diagnosticada por un médico mediante los criterios habituales con informe que lo acredite.
- Antecedente de insuficiencia cardiaca (IC): antecedente de insuficiencia cardiaca diagnosticada por un médico con los criterios clásicos y con informe que lo acredite.
- Hemorragia previa: haber tenido en los dos meses previos una hemorragia mayor definida como cualquier hemorragia producida en un órgano crítico, precisase intervención quirúrgica o implicara una caída brusca de, al menos, 2g/dL en la cifra de hemoglobina o hubiera requerido transfusión de dos o más concentrados de hematíes con informe médico que lo acredite.
- Tabaquismo: ser o haber sido fumador diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluyendo uno.
- Ex fumador: fumador previo que no haya consumido tabaco en los últimos 6 meses.
- Tratamiento hormonal: tratamiento activo hormonal estrogénico con cualquier indicación durante el episodio trombótico actual.
- Cirugía reciente: antecedente de cualquier tipo de intervención quirúrgica en los dos meses previos al evento.
- Inmovilización reciente: haber precisado cualquier tipo de inmovilización hospitalaria o domiciliaria mayor de 3 días en los dos meses previos al diagnóstico.
- Ingreso hospitalario reciente: haber precisado ingreso hospitalario por cualquier causa mayor de 3 días en los dos meses previos al diagnóstico.

- Enfermedad inflamatoria intestinal: antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal, en cualquiera de sus versiones (Colitis Ulcerosa o Enfermedad de Crohn) diagnosticada por un médico por los criterios clásicos con informe que lo acredite.
- Síndrome nefrótico: antecedente de síndrome nefrótico diagnosticado por un médico por los criterios clásicos con informe que lo acredite.
- Traumatismo reciente: haber presentado un episodio de traumatismo craneoencefálico en cualquiera de sus variedades en los dos meses previos al diagnóstico.
- Diabetes mellitus: estar diagnosticado de diabetes (tipo 1 o tipo 2) por un médico por los criterios clásicos con informe que lo acredite.
- Metadiabetes: presencia de microangiopatía o macroangiopatía en el paciente diabético en cualquiera de sus versiones diagnosticada adecuadamente y acreditada mediante informe médico.
- Dislipidemia: estar diagnosticado de dislipidemia (mixta o no) por un médico con informe que lo acredite.
- Hipertensión arterial: padecer hipertensión arterial por un médico con un informe que lo acredite.
- Neoplasia: haber tenido una neoplasia maligna en cualquier territorio anatómico acreditado por un informe médico clínico.
- Tratamiento previo: haber llevado o estar en tratamiento con antiagregantes (cualquier tipo), heparinas de bajo peso molecular, dicumarínicos o pentoxifilina.

4.3.5.- Variables analíticas analizadas y referencia de valores.

A continuación se recogen todos los parámetros analíticos recogidos en pacientes junto con la referencia de valores habituales;

- Glucosa: 74-106 mg/dL.
- Colesterol: < 190mg/dL.
- Triglicéridos: <150mg/dL.
- cHDL colesterol: 40-60 mg/dL.
- cLDL colesterol: 50-200 mg/dL.
- Hemoglobina glicosilada: < 6.5%
- Hemoglobina: 13.5-17.5 g/dL.
- Leucocitos: 4.500-11.000/uL.
- Plaquetas: 150.000-350.000/uL.
- Fibrinógeno derivado: 276-471mg/dL
- INR: 0.9-1.2.
- Dímero D (IL Test): 0-500ng/mL.
- Homocisteína: 5-15 μ mol/L.
- Anticoagulante lúpico: negativo. Si positivo; confirmado con 2ª muestra.
- Anticuerpos anticardiolipina Ig M: 0-10 U-MPL/mL.
- Anticuerpos anticardiolipina Ig G: 0-10 U-GPL/mL.
- Anticuerpos anti β 2-glicoproteína I: 0-7 GPL-U/mL.

4.3.6.- Datos ecográficos y electrocardiográficos recogidos.

- Ecografía Doppler de troncos supraaórticos: se catalogaba de estenosis significativa aquella área de estrechamiento focal de la luz arterial mayor o igual al 50%.
- Electrocardiograma: era valorado en la consulta monográfica e historia clínica del paciente clasificándolo como ritmo sinusal, fibrilación auricular o cualquier otro ritmo.

4.3.7.- Análisis estadístico.

Se ha realizado un estudio retrospectivo, observacional. La recopilación y manejo de datos y variables recogidas se ha realizado mediante una hoja de cálculo (programa "Excel" contenido en el grupo de programas "Office-2000" de

la marca "Microsoft"). Posteriormente se ha realizado un análisis descriptivo básico de la muestra de pacientes con OVR y TVP con las principales variables de interés.

Las variables continuas o categóricas se han analizado utilizando la prueba t de Student y el test de Chi-cuadrado (o la prueba exacta de Fisher) para comparar las mismas. Se ha realizado test no paramétricos calculando la Prueba de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y la chi-cuadrado para las variables categóricas cuando las frecuencias esperadas son iguales o mayores a 5 y la prueba exacta de Fisher si son menores de 5. Se ha utilizado la U de Mann Withney como prueba no paramétrica para la comparación de las dos muestras independientes. Se ha considerado un nivel de significación estadística de p-valor <0.05. Para el análisis multivariado se ha utilizado la regresión logística binaria.

Los diferentes análisis estadísticos se han realizado con el paquete estadístico software Social Sciences SPSS (versión 20, SPSS Inc. Chicago, Illinois).

V - RESULTADOS

V – RESULTADOS

5.1 ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

En el estudio presente se incluyeron 200 pacientes en total (50 con oclusión venosa retiniana y 150 con trombosis venosa profunda). A continuación se describen las características basales de las variables estudiadas de ambos grupos.

5.1.1 Características basales pacientes con oclusión venosa retiniana.

Los resultados obtenidos de los 50 pacientes con oclusión venosa retiniana son los siguientes; la edad media de los pacientes fue de 66 ± 15 años, 32 (64%) fueron varones y 18 (36%) fueron mujeres. De todos ellos 25 (50%) tenían HTA, 20 (40%) tenían dislipidemia, 14 (28%) DM y sólo 4 (8%) con metadiabetes. Tabaquismo activo 12 (24%), exfumadores 11 (22%) y 27 (54%) no fumadores. Sobre los antecedentes personales, ninguno de los pacientes tenía ETEV previa ni trombofilia conocida, 1 (2%) tenía antecedentes familiares de ETEV y 2(4%) de cardiopatía precoz, sólo 2 (4%) tenía enfermedad arterial periférica, 2 (4%) insuficiencia cardíaca, 3 (6%) cardiopatía isquémica, 3 (6%) ACV previo, 5 (10% del total y 27% de las mujeres) tenían historia de abortos previos y ninguna estaba embarazada. Ninguno de los pacientes tomaba ningún tipo de tratamiento hormonal, tenía ingreso hospitalario, traumatismo ni inmovilización reciente y sólo 1 (2%) había sufrido una intervención quirúrgica en los dos meses previos. Ninguno tenía EII ni síndrome nefrótico, ni hemorragia previa y 6 (12%) tenía neoplasia, siendo activa sólo en 1 caso (17%). Entre las pruebas que se hicieron la glucosa fue de 103 ± 39 mg/dL, HbA1C $6.1\pm 2\%$, Colesterol 209 ± 49 mg/dL, triglicéridos 130 ± 119 mg/dL, cLDL 128 ± 37 mg/dL, cHDL 50 ± 14 mg/dL, hemoglobina 14.8 ± 2 g/dL, leucocitos 7420 ± 3075 /uL, plaquetas 212000 ± 116500 /uL, fibrinógeno 364 ± 130 mg/dL, homocisteína 11 ± 4 umol/L, únicamente 7 pacientes (15%) tenían hiperhomocisteinemia (estos datos son de 45 pacientes y no 50 porque 5 de ellos no obtuvieron las cifras de homocisteína por error del laboratorio), INR $0,9\pm 0$, Ac anticardiolipinas IgG $1\pm 0,5$ U-GPL/mL teniendo un 4,3% (2 de 46) los niveles por encima de la normalidad, IgM 2 ± 4 U-MPL/mL teniendo un 2,1% (1 de 46) los valores elevados, Ac anti B2GPI 1 ± 1 GPL-U/mL y un 4,5% (2 de 44) los niveles por encima del valor superior. En la ecografía Doppler de troncos supraaórticos 35 (70%) fue normal, 14 (28%) con estenosis no

significativa y 1 (2%) con estenosis significativa. El ECG fue normal en 48 (96%) de los pacientes, 2 (4%) mostraron una fibrilación auricular. En cuanto al tratamiento antiagregante o anticoagulante previo, 35 (70%) no tomaban nada, 12 (24%) estaban con antiagregantes, 1 (2%) con HBPM, 2 (4%) con dicumarínicos y ninguno con pentoxifilina. Todos los intervalos de estas variables son al 95%.

5.1.2 Características basales pacientes con trombosis venosa profunda.

Los resultados obtenidos de los 150 pacientes con trombosis venosa profunda son los siguientes; la edad media de los pacientes fue de $52,5 \pm 26$ años, 73 (48,7%) son varones y 77 (51,3%) mujeres. Tenían HTA 53 (35,3%), 35 (23,3%) tenían dislipidemia, 12 (8%) DM y de ellos 1 (0,7%) con metadiabetes. Eran fumadores activos 42 (28%), exfumadores 27 (18%) y 81 (54%) no fumadores. Tenían antecedentes de ETEV 29 (19,3%), 2 (1,3%) tenían trombofilia conocida, 29 (19,3%) tienen antecedentes familiares de ETEV y 2 (1,3%) de cardiopatía precoz, sólo 1 (0,7%) tenían enfermedad arterial periférica, 4 (2,7%) insuficiencia cardíaca, 4 (2,7%) cardiopatía isquémica, 3 (2%) ACV previo, 14 (9,3% del total y 18,2% de las mujeres) tenían historia de abortos previos y 15 (10%) estaban embarazadas o se encontraban en el puerperio. Tenían hemorragia 2 pacientes (1,3%) previa al evento clínico. De todos ellos 17 pacientes (11,3%) tomaba algún tipo de tratamiento hormonal, 26 (17,3%) había tenido ingreso hospitalario previo, 7 (4,7%) tenía traumatismo previo y 49 (32,7%) había sufrido una inmovilización reciente y sólo 22 (14,7%) había sufrido una intervención quirúrgica en los dos meses previos. Ninguno tenía EII, 9 (6%) tenían síndrome nefrótico, 6 (4%) tenía neoplasia, en ningún caso activa. De las pruebas analíticas realizadas; los resultados obtenidos son los que se describen a continuación; glucosa 92 ± 15 mg/dL, Colesterol 186 ± 57 mg/dL, triglicéridos 123 ± 74 mg/dL, leucocitos 7155 ± 2990 /uL, hemoglobina 14.5 ± 4.1 g/dL, plaquetas 225000 ± 64897 /uL, fibrinógeno 442 ± 134 mg/dL, homocisteína $11 \pm 4,4$ umol/L, 18 pacientes de 119 (del resto hasta 150 no tenemos los datos por error de laboratorio), un 15,12% tenían hiperhomocisteinemia, Ac anticardiolipinas IgG 1 ± 3 U-GPL/mL teniendo un 4% (6) los niveles elevados, IgM 1 ± 2 U-MPL/mL teniendo un 3,33% (5) los niveles elevados, Ac anti B2GPI $0,0 \pm 1$ GPL-U/mL con un 6% de los pacientes (9) los niveles por encima de la normalidad. El ECG fue normal en 132 (88%) de los pacientes, 4 (2,6%) mostraban una fibrilación auricular. En cuanto al tratamiento previo, 121 (80,7%) no tomaba nada, 8 (5,3%) estaban antiagregados, 6 (4%) con HBPM, 15 (10%) con venotónicos y ninguno con dicumarínicos. Todos los intervalos de estas variables son al 95%.

Las tabla 3 muestra los datos anteriormente descritos:

Tabla 3. Descriptivos de variables cualitativas.

VARIABLE	TVP	OVR
Mujeres	77 (51,3)	18 (36)
Hombres	73 (48,7)	32 (64)
Embarazadas	15 (10)	0
Antecedente ACV	3 (2)	3 (6)
Trombofilia	2 (1,3)	0
Aborto previo	14 (9,3)	5 (10)
Ant. Familiares ETEV	29 (19,3)	1 (2)
Ant. Familiares C.isquemica precoz	2 (1,3)	2 (4)
Anteced. TEP	0	0
Anteced. TVP	16 (10,7)	0
Enf. Art. periferica	1 (0,7)	2 (4)
Insuf. Cardiaca	4 (2,7)	2 (4)
Card. Isquemica	4 (2,7)	3 (6)
Hemorragia	2 (1,3)	0
Tabaco activo	42 (28)	12 (24)
No fumadores	81 (54)	27 (54)
Exfumadores	27 (18)	11 (22)
Trat. Hormonal	17 (11,3)	0
Cirugía reciente	22 (14,7)	1 (2)
Inmovilización reciente	49 (32,7)	0
Hospitalización reciente	26 (17,3)	0
Traumatismo reciente	7 (4,7)	0
Diabetes mellitus	12 (8)	14 (28)
Metadiabetes	1 (0,7)	4 (8)
Enfermedad inflamatoria intestinal	0	0
Síndrome nefrótico	9 (6)	0

ACV: accidente cerebrovascular; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa;

TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

A continuación los valores obtenidos de las variables cuantitativas (tabla 4):

Tabla 4. Descriptivos de variables cuantitativas.

VARIABLE		TVP	OVR
Edad	Media	54,05	64,88
	95% IC media	50,77-57,34	57,74-72,02
	Mediana	52,5	66
	Varianza	301,391	192,86
	Desviación estándar	17,361	13,887
	Rango intercuartílico	26	15
Glucosa	Media	97,21	111,71
	95% IC media	92,99-101,43	96,62-126,79
	Mediana	92,5	103
	Varianza	498,222	860,346
	Desviación estándar	22,321	29,332
	Rango intercuartílico	15	39
Colesterol	Media	188,71	197,71
	95% IC media	179,75-197,67	177,31-218,1
	Mediana	186,5	209
	Varianza	2248,483	1573,096
	Desviación estándar	47,418	39,662
	Rango intercuartílico	57	49
Triglicéridos	Media	147,61	146,88
	95% IC media	129,51-165,71	97,47-196,3
	Mediana	123	130
	Varianza	9171,378	9236,735
	Desviación estándar	95,767	96,108
	Rango intercuartílico	74	119
Leucocitos	Media	7605,64	8233,53
	95% IC media	7160,53-8050,74	6137,2-10329,86
	Mediana	7155	7420
	Varianza	5547775,279	16623986,76
	Desviación estándar	2355,372	4077,252
	Rango intercuartílico	2990	3075
Plaquetas	Media	234270	233705,88
	95% IC media	221615,28-246924,72	202730,72-264681,05
	Mediana	225000	212000
	Varianza	4484406156	3629470588
	Desviación estándar	66965,709	60245,088
	Rango intercuartílico	90500	116500
Homocisteína	Media	11,46	11,176
	95% IC media	10,48-12,44	9,479-12,874
	Mediana	11	11
	Varianza	26,91	10,904
	Desviación estándar	5,1875	3,3022
	Rango intercuartílico	4,4	4
Fibrinógeno	Media	446,34	370,76
	95% IC media	424,87-467,80	328,53-413
	Mediana	442,50	364
	Varianza	12901,381	6747,566
	Desviación estándar	113,584	82,144
	Rango intercuartílico	134	130
ACL IgG	Media	2,458	1,176
	95% IC media	1,631-3,285	0,802-1,551

	Mediana	1	1	
	Varianza	19,161	0,529	
	Desviación estándar	4,3773	0,7276	
	Rango intercuartílico	3	0,5	
ACL IgM	Media	2,933	3,294	
	95% IC media	1,291-4,575	0,232-6,356	
	Mediana	1	2	
	Varianza	75,498	35,471	
	Desviación estándar	8,6889	5,9557	
	Rango intercuartílico	2	4	
	Ac AntiB2 GPI	Media	6,015	1,176
	95% IC media	0,925-11,104	0,282-2,071	
	Mediana	0	1	
	Varianza	725,32	3,029	
	Desviación estándar	26,9318	1,7405	
	Rango intercuartílico	1	1	
	cLDL	Media	--	118,24
	95% IC media	--	102,97-133,5	
	Mediana	--	128	
	Varianza	--	881,441	
	Desviación estándar	--	26,689	
	Rango intercuartílico	--	37	
	cHDL	Media	--	50,18
	95% IC media	--	44,56-55,8	
	Mediana	--	50	
	Varianza	--	119,529	
	Desviación estándar	--	10,933	
	Rango intercuartílico	--	10	
	Hemoglobina	Media	14,9	15,15
	95% IC media		14,59-15,7	
	Mediana	14,5	14,8	
	Varianza		1,160	
	Desviación estándar		1,077	
	Rango intercuartílico	4,1	2	
	INR	Media		0,93
	95% IC media		0,89-0,97	
	Mediana		0,9	
	Varianza		0,006	
	Desviación estándar		0,076	
	Rango intercuartílico		0	
	HbA1c	Media	--	6,47
	95% IC media	--	5,81-7,13	
	Mediana	--	6,1	
	Varianza	--	1,653	
	Desviación estándar	--	1,286	
	Rango intercuartílico	--	2	

Ac: anticuerpos; ACL: anticuerpos anticardiolipinas; cHDL: colesterol high density lipoprotein; cLDL: colesterol low density lipoprotein; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IC: intervalo de confianza; INR: *international normalized ratio*; OVR: oclusión venosa retiniana; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

5.2.- TEST DE NORMALIDAD Y TEST NO PARAMÉTRICOS.

Se realizó el test de normalidad (tabla 5) con la prueba de Kolmogorov-Smirnov con el fin de determinar si los datos de la muestra provienen de una Normal con parámetros conocidos.

Tabla 5. Pruebas de normalidad de variables cuantitativas.

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Gl	Sig.	Estadístico	Gl	Sig.
TVP	Edad	,090	110	,030	,976	110	,046
	Glucosa	,222	110	,000	,758	110	,000
	Colesterol	,073	110	,195	,988	110	,437
	Tiglicéridos	,185	110	,000	,645	110	,000
	Leucocitos	,100	110	,009	,971	110	,017
	Plaquetas	,093	110	,022	,959	110	,002
	Homocisteína	,163	110	,000	,770	110	,000
	Fibrinógeno	,070	110	,200 [*]	,942	110	,000
	ACLlgG	,287	110	,000	,545	110	,000
	ACLlgM	,368	110	,000	,326	110	,000
	AntiB2GPI	,447	110	,000	,225	110	,000
OVR	Edad	,157	37	,022	,914	37	,007
	Glucosa	,255	37	,000	,780	37	,000
	Colesterol	,096	37	,200 [*]	,980	37	,725
	Triglicéridos	,226	37	,000	,725	37	,000
	Leucocitos	,166	37	,011	,800	37	,000
	Plaquetas	,104	37	,200 [*]	,978	37	,679
	Homocisteína	,219	37	,000	,922	37	,013
	Fibrinógeno	,098	37	,200 [*]	,956	37	,149
	ACLlgG	,356	37	,000	,307	37	,000
	ACLlgM	,297	37	,000	,646	37	,000

AntiB2GPI	,385	37	,000	,440	37	,000
-----------	------	----	------	------	----	------

ACL: anticuerpos anticardiolipinas; Gl: grados de libertad; Sig: significación; TVP: trombosis venosa profunda; OVR: oclusión venosa retiniana.

Tabla 6. Prueba exacta de Fisher para variable embarazo/puerperio.

Pruebas de chi-cuadrado embarazo/puerperio

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,405 ^a	1	,020		
Corrección de continuidad ^b	4,060	1	,044		
Razón de verosimilitud	9,029	1	,003		
Prueba exacta de Fisher				,025	,011
Asociación lineal por lineal	5,378	1	,020		
N de casos válidos	200				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,75. b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Df: *degrees of freedom* (grados de libertad); N: número.

Tabla 7. Prueba exacta de Fisher para variable Antecedentes Familiares de ETEV.

Pruebas de chi-cuadrado Ant. Familiares de ETEV

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,837 ^a	1	,003	
Corrección de continuidad ^b	7,529	1	,006	
Razón de verosimilitud	11,974	1	,001	
Prueba exacta de Fisher				,002
Asociación lineal por lineal	8,792	1	,003	
N de casos válidos	200			

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7,50.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Ant.: antecedentes; Df: *degrees of freedom* (grados de libertad); N: número.

Tabla 8. Prueba exacta de Fisher para variable tratamiento hormonal.**Pruebas de chi-cuadrado tratamiento hormonal**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,193 ^a	1	,013		
Corrección de continuidad ^b	4,822	1	,028		
Razón de verosimilitud	10,297	1	,001		
Prueba exacta de Fisher				,008	,006
Asociación lineal por lineal	6,162	1	,013		
N de casos válidos	200				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,25.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Df: *degrees of freedom* (grados de libertad); N: número.

Tabla 9. Prueba exacta de Fisher para variable antecedentes de TVP.**Pruebas de chi-cuadrado TVP**

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,797 ^a	1	,016		
Corrección de continuidad ^b	4,438	1	,035		
Razón de verosimilitud	9,661	1	,002		
Prueba exacta de Fisher				,013	,008
Asociación lineal por lineal	5,768	1	,016		
N de casos válidos	200				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,00. b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Df: *degrees of freedom* (grados de libertad); N: número.

Tabla 10. Prueba exacta de Fisher para variable cirugía reciente.**Pruebas de chi-cuadrado cirugía reciente**

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,912 ^a	1	,015		
Corrección de continuidad ^b	4,733	1	,030		
Razón de verosimilitud	7,868	1	,005		
Prueba exacta de Fisher				,018	,008
Asociación lineal por lineal	5,882	1	,015		
N de casos válidos	200				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,75. b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Df: *degrees of freedom* (grados de libertad); N: número.

Tabla 11. Prueba exacta de Fisher para variable inmovilización reciente.**Pruebas de chi-cuadrado inmovilización reciente**

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	21,634 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	19,904	1	,000		
Razón de verosimilitud	33,172	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	21,525	1	,000		
N de casos válidos	200				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 12,25. b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Df: *degrees of freedom* (grados de libertad); N: número.

Tabla 12. Prueba exacta de Fisher para variable hospitalización reciente.**Pruebas de chi-cuadrado hospitalización reciente**

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,962 ^a	1	,002		
Corrección de continuidad ^b	8,488	1	,004		
Razón de verosimilitud	16,215	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	9,912	1	,002		
N de casos válidos	200				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,50. b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Df: *degrees of freedom* (grados de libertad); N: número.

Tabla 13. Prueba exacta de Fisher para variable anticoagulante lúpico.**Pruebas de chi-cuadrado Anticoagulante lúpico**

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,831 ^a	1	,001		
Corrección de continuidad ^b	9,302	1	,002		
Razón de verosimilitud	17,359	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	10,770	1	,001		
N de casos válidos	179				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,83.

Df: *degrees of freedom* (grados de libertad); N: número.

Las variables embarazo/puerperio (p 0,025), antecedentes familiares de ETEV (p 0,002), antecedente personal de TVP (p 0,013), tratamiento hormonal activo (p 0,008), inmovilización reciente (p 0,000), hospitalización reciente (p 0,000) y anticoagulante lúpico positivo (p 0,000) resultaron más frecuentes en los pacientes con TVP de forma significativa.

Tabla 14. Prueba chi-cuadrado de Pearson para variable diabetes mellitus.

Pruebas de chi-cuadrado diabetes mellitus

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,263 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	11,553	1	,001		
Razón de verosimilitud	11,629	1	,001		
Prueba exacta de Fisher				,001	,001
Asociación lineal por lineal	13,196	1	,000		
N de casos válidos	200				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,50. b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Df: *degrees of freedom* (grados de libertad); N: número.

Tabla 15. Prueba chi-cuadrado de Pearson para variable dislipidemia.

Pruebas de chi-cuadrado dislipidemia

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,225 ^a	1	,022		
Corrección de continuidad ^b	4,422	1	,035		
Razón de verosimilitud	4,985	1	,026		
Prueba exacta de Fisher				,028	,019
Asociación lineal por lineal	5,199	1	,023		
N de casos válidos	200				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 13,75. b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Df: *degrees of freedom* (grados de libertad); N: número.

Tabla 16. Prueba chi-cuadrado de Pearson para variable HTA.

Tabla cruzada HTA*trombosis

		Trombosis		Total	
		TVP	OVR		
HTA	No	Recuento	97	25	122
		% dentro de trombosis	64,7%	50,0%	61,0%
	Si	Recuento	53	25	78
		% dentro de trombosis	35,3%	50,0%	39,0%
Total		Recuento	150	50	200

Pruebas de chi-cuadrado para HTA

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,391 ^a	1	,066		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 19,50.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Df: *degrees of freedom* (grados de libertad); N: número.

Las variables diabetes mellitus (p 0,000) y dislipidemia (p 0,022) fueron más frecuentes en pacientes con oclusión venosa retiniana de forma significativa. Sin embargo, se pudo observar que la variable hipertensión arterial no tuvo significación estadística suficiente tras haber obtenido una p 0,066, pero cabe destacar que en la tabla de porcentajes anterior a la prueba de chi-cuadrado hay una tendencia de mayor porcentaje de pacientes hipertensos en el grupo de OVR (50%) frente al 35,3% de los pacientes con TVP.

5.3.- U DE MANN WITHNEY.

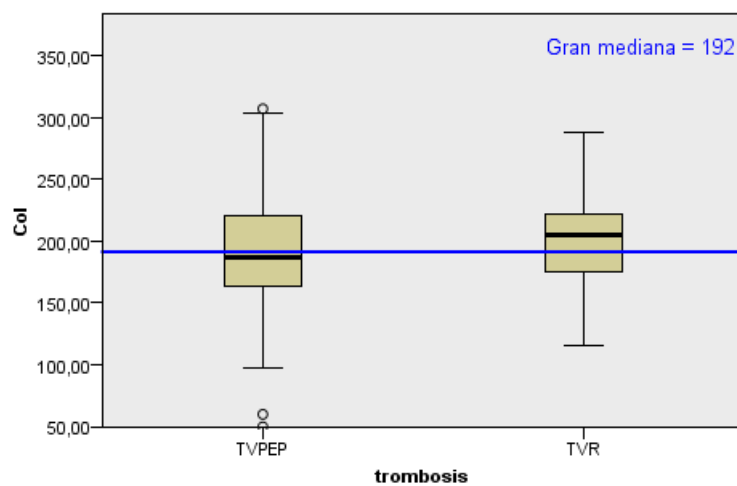
Se utilizó la U de Mann Withney como prueba no paramétrica para la comparación de las dos muestras independientes (tabla 17).

Tabla 17. Resumen de la Prueba U de Mann-Withney comparando ambos grupos.

VARIABLE	TVP	OVR	p
Edad	52±26	65±18	0,001
Glucosa	93±17	103±32	0,001
Colesterol	187±58	204,5±48	0,021
Fibrinógeno	440±141	357±118	0,000

Las variables edad, glucosa, colesterol y fibrinógeno tuvieron una mediana significativamente diferente entre los pacientes con TVP y OVR . La edad, glucosa y colesterol estaban más asociadas a oclusión venosa retiniana, sin embargo, el fibrinógeno estaba más relacionado con los pacientes con trombosis venosa profunda.

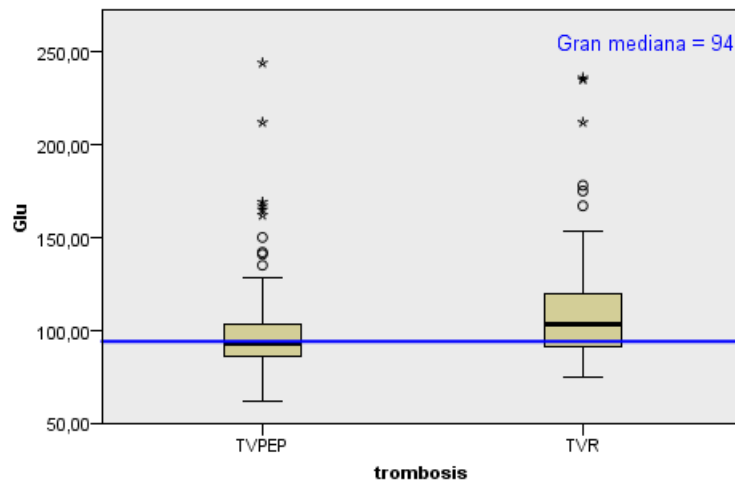
A continuación se resume la prueba de hipótesis desglosando concretamente aquellas variables anteriormente descritas donde los resultados fueron estadísticamente significativos incluyendo los correspondientes diagramas de cajas.

COLESTEROL (p 0,021)

N total	188
Mediana	191,500
Estadístico de contraste	5,340
Grados de libertad	1
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,021

Figura 7. Diagrama de cajas para variable colesterol.

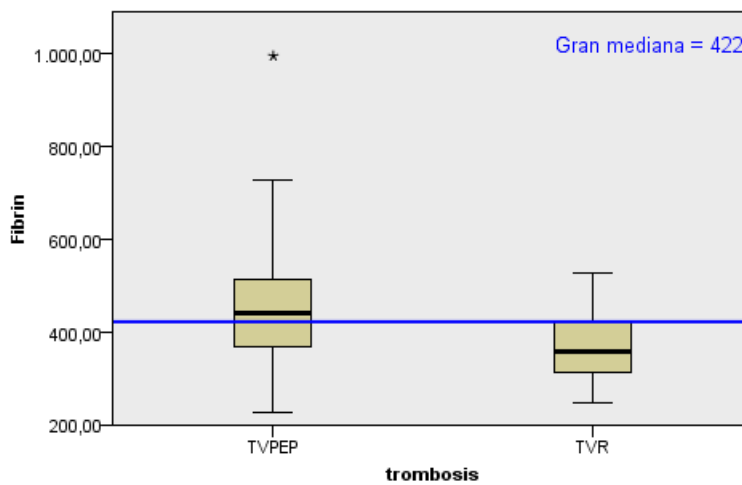
GLUCOSA (p 0,001)



N total	198
Mediana	94,000
Estadístico de contraste	10,199
Grados de libertad	1
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,001

Figura 8. Diagrama de cajas para variable glucosa.

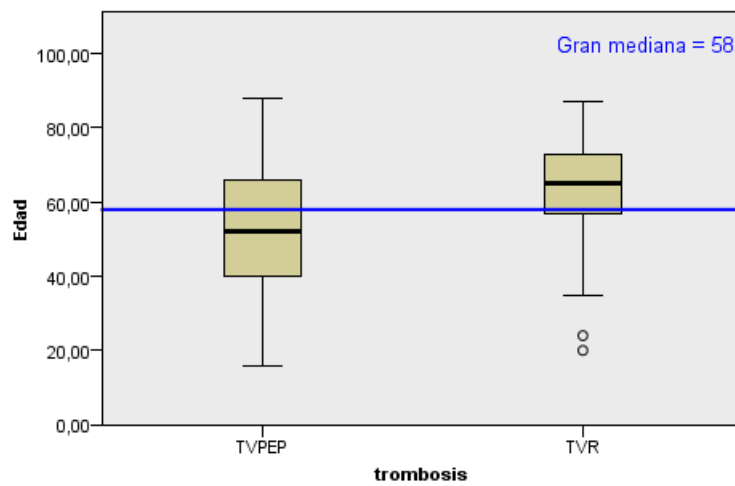
FIBRINÓGENO (p 0,000)



N total	195
Mediana	422,000
Estadístico de contraste	17,126
Grados de libertad	1
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,000

Figura 9. Diagrama de cajas para variable fibrinógeno.

EDAD (p 0,001)



N total	200
Mediana	58,000
Estadístico de contraste	11,765
Grados de libertad	1
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,001

Figura 10. Diagrama de cajas para variable edad.

5.4.- ANÁLISIS MULTIVARIADO.

A la hora de realizar el análisis multivariado no se pudieron usar las variables embarazo, tratamiento hormonal, inmovilización reciente y hospitalización reciente. Dado que hubo 0 casos de estas variables en pacientes OVR, por lo tanto se distorsiona el modelo (hay pocos pacientes).

Se realizó un modelo (tabla 18) donde se incluyeron las siguientes variables; antecedentes de ETEV, cirugía reciente, dislipidemia, glucosa, edad y fibrinógeno mayor de 350. Las variables seleccionadas para ello fueron las más interesantes clínicamente y que fueran además significativas en los test no paramétricos. Las siguientes variables descritas son las que tienen resultados estadísticamente significativos; antecedentes personales de ETEV (p 0,022) con OR 11,425 (IC 95% 1,425-91,603), fibrinógeno mayor de 350mg/dl (p 0,001) con OR 3,729 (IC 95% 1,71-8,136) y tener glucemia menor de 100 (p 0,005) con OR 2,843 (IC 95% 1,363-5,928). La variable cirugía reciente no tiene valor estadísticamente significativo aunque tiene OR 7,813 (IC 95% 0,846-72,122) así como tener edad menor de 65 años (p 0,079) con OR 1,943 (IC 95% 0,925-4,081).

Tabla 18. Modelo conjunto del análisis multivariado.

	Variables en la ecuación			
	Sig.	OR	I.C. 95%	
			Inferior	Superior
Ant. Personales de ETEV	,022	11,425	1,425	91,603
Cirugía reciente	,070	7,813	,846	72,122
Fibrinógeno >350	,001	3,729	1,710	8,136
Edad < 65 años	,079	1,943	,925	4,081
No Dislipidemia	,050	2,200	,999	4,844
Glucemia <100	,005	2,843	1,363	5,928

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; I.C.: intervalo de confianza; O.R: *odds ratio*; Sig.: significación.

VI - DISCUSIÓN

VI – DISCUSIÓN

6.1 OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA.

La oclusión venosa retiniana es un trastorno vascular retiniano muy frecuente (la 2ª en frecuencia tras la retinopatía diabética), poco conocida y una importante causa de pérdida de visión. Su prevalencia varía de un 0,3-1,6%(24-26), y aumenta claramente con la edad, sobre todo a partir de los 65 años(23-25,27,28,34,36,45).

En cuanto a su patogenia, aún poco esclarecida, sabemos que la triada de trombogénesis de Virchow tiene un papel importante, pero en la OVR, la arteria juega un papel protagonista por su proximidad a la vena retiniana, estando ambas dispuestas dentro de una misma vaina adventicia. Por este motivo, cualquier patología arterial que conlleve aumento de su tamaño o su rigidez, implica un estrechamiento mecánico del lumen de la vena dando lugar a un enlentecimiento del flujo sanguíneo y pérdida de la conducción laminar, siendo el resultado un ambiente protrombótico(23,49,50). Éste mecanismo parece ser el que asocia la OVR con los FRCV(45,51). El principal y más importante factor de riesgo con el que se asocia es la hipertensión arterial(26,39,44,82,83), ya que entre el 50-75% de los pacientes padecen este trastorno. Incluso la OVR podría considerarse la primera manifestación clínica de una HTA esencial desconocida(25,29). Otros factores de riesgo destacados son la dislipidemia, la diabetes mellitus y el tabaquismo.

Esta asociación con FRCV y su mayor prevalencia en pacientes mayores de 65 años parece lógica, teniendo en cuenta que el tejido colagenoso se hace más grueso y rígido con la edad, mientras que en los pacientes jóvenes y sin FRCV parece que el papel de la trombofilia podría tener una mayor relevancia(33,103,106,130). La trascendencia de la trombofilia es más discutida en la literatura por la falta de datos y estudios prospectivos, pero si se ha descrito

asociación de la OVR con hiperhomocisteinemia y los anticuerpos anticardiolipinas(33,39,77,103–106,130). Parece que cada vez hay más datos publicados donde se demuestra la falta de asociación de las alteraciones de la coagulación con la OVR, y teniendo en cuenta el alto coste económico que supone su cribado, no se recomienda su realización de forma rutinaria por falta de evidencia científica(71).

Otro dato de gran importancia es la asociación con los factores de riesgo cardiovascular y las enfermedades cardiovasculares(32,54,81,85,90). Se han descrito cuantiosos estudios donde hay una fuerte evidencia del incremento de la oclusión venosa retiniana en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica sistémica(25,32,81–83,83–85,94) como son el ictus/accidente isquémico transitorio, angina de pecho y tromboembolismo sistémico. Existe un estudio donde se calculó un riesgo cardiovascular moderado (según la escala Framingham) en los pacientes con OVR, por lo que se podría interpretar la OVR, como una manifestación ocular de una enfermedad sistémica cardiovascular más amplia y el futuro desarrollo de otras enfermedades cardiovasculares. Todo lo anterior justifica la importancia del control de los factores de riesgo vascular en dichos pacientes para prevenir enfermedades cardiovasculares futuras(90) y/o su recidiva ipsi o contralateral(34,125).

La OVR implica unas consecuencias para el paciente como son la morbilidad en forma de pérdida de agudeza visual(22,23) así como de mortalidad(45,47,81,91–93,102), aunque a pesar de su fuerte asociación con FRCV, según los distintos estudios no puede considerarse un factor de riesgo independiente para la muerte por esta causa(92,101,102).

Finalmente, en cuanto al tratamiento, como ninguno de los tratamientos sistémicos ha demostrado ser totalmente efectivo, la prevención (29) y el control de los FRCV se consideran de vital importancia(45,83,85,86,121). Y es en este punto donde el médico internista toma transcendencia.

6.2 . CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

En el estudio realizado se objetivó una edad media mayor (66 ± 15 años) en pacientes con OVR, respecto a los pacientes con TVP ($52,5\pm 26$ años), al igual que se ha descrito en la literatura(25,28,30,31,34,36,37,39,82) y como cabe esperar teniendo en cuenta que los factores de riesgo cardiovasculares son más frecuentes en pacientes con OVR y su clara relación con la edad. Aunque en la literatura no se ha descrito diferencia entre sexos(33–35), en nuestra muestra la OVR resultó más frecuente en hombres, y aunque esto debería profundizarse en un futuro, probablemente esté en relación a que las enfermedades cardiovasculares son más prevalentes en los hombres y su relación con la OVR.

En cuanto a los FRCV, la hipertensión arterial es claramente más frecuente en la OVR que en la TVP, la mitad de los pacientes con OVR (50%) la tuvieron, lo cual concuerda con los estudios publicados(24,25,39,84,87,93,117) aunque la cifra es discretamente menor que en otros estudios(40,45,46,86). Los pacientes con OVR tuvieron con mayor frecuencia dislipidemia (40% frente a 23,3% en TVP) y diabetes mellitus (un 28% frente al 8% en pacientes con TVP), estos datos también concuerdan con los de otros estudios(40,86–89) aunque nuestras cifras de pacientes OVR con diabetes es algo mayor que en los estudios donde se ha descrito un 15% aproximadamente. En cuanto al tabaquismo, factor de riesgo principal para aterosclerosis y trombosis arterial (aunque también existe cierta evidencia de su vínculo con la trombosis venosa), los datos son algo más dispares, no obstante, los pacientes con OVR de nuestro estudio eran fumadores en un 24% de los casos, cifra parecida en los pacientes con TVP (28%) y similares a los estudios de Rodríguez et al, Martín et al y Sofi et al(87,93,117). Cabe destacar que ningún paciente con OVR tenía antecedente de ETEV, trombofilia conocida, ingreso previo, traumatismo o intervención quirúrgica reciente, siendo todos ellos factores de riesgo para TVP y que obviamente, sí presentaron los pacientes con TVP. Un bajo porcentaje de pacientes con OVR tenía antecedentes familiares de ETEV y neoplasia previa mientras que en los pacientes con TVP llegaba casi al 20% y 12% respectivamente. Tampoco hubo ninguna paciente de la serie de OVR embarazada ni con tratamiento hormonal, sin embargo, sí las hubo en la serie de TVP (10% y 11,3% respectivamente), estando ambas condiciones claramente asociadas con la ETEV clásica. En cambio, y en concordancia con la literatura y la patogénesis propuesta para oclusión venosa retiniana, los antecedentes familiares

de enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y de accidente cerebrovascular previo fueron más frecuentes en los pacientes con OVR al igual que los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz. En cuanto al aborto, el porcentaje fue muy parecido en ambos grupos, sin embargo, no existe actualmente descrita en la literatura ninguna correlación con oclusión venosa retiniana, aunque la relación de la OVR con el síndrome antifosfolípido (SAF) y del SAF con el aborto podría ser una explicación que debería corroborarse en futuros estudios .

Dentro de los parámetros analíticos objetivados, los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos fueron más elevados en pacientes con oclusión venosa retiniana en comparación con pacientes con TVP, resultados que concuerdan con los publicados en la literatura(40,46,87). Las cifras de hemoglobina fueron discretamente más elevadas en pacientes con OVR ($14,8\pm 2$) en comparación con los pacientes con TVP ($14,5\pm 4,1$) cifras prácticamente similares a otros estudios(45,46,117,131). En cuanto al fibrinógeno si hay una clara diferencia ya que la cifra en los pacientes con TVP fue mayor que en los que tenían OVR, de hecho, esta diferencia fue estadísticamente significativa(42,46,132). En el estudio de la homocisteinemia, nuestra media en ambos grupos fue muy parecida (11 ± 4), cifra muy similar a la de otros estudios(45,87,104). Sin embargo, únicamente 7 (15%) pacientes con OVR tenían hiperhomocisteinemia, cifras por debajo de las publicadas en otros estudios(22,33,40,74,77,104), mientras que en los pacientes con TVP 18 (15,12%) pacientes la tuvieron. Por último, los anticuerpos anticardiolipina y anti beta2-GPI tuvieron medias muy similares en ambos grupos, así como los porcentajes de pacientes con anticuerpos positivos (menor del 5% en ambos grupos), cifras menores a aquellas recogidas en los estudios que contemplaron esta variable(40,45,70,104,116).

La hemoglobina glicosilada, los niveles de cLDL-cHDL y la ecografía Doppler de TSA no han sido recogidos en pacientes con TVP porque no son datos que se soliciten de forma rutinaria en pacientes con esta patología, y al ser datos recogidos de forma retrospectiva, nos basamos en los parámetros ya solicitados.

6.3 . DISCUSIÓN DE LA COMPARACIÓN DE AMBOS GRUPOS MUESTRALES.

Una vez estudiados los datos que han resultado estadísticamente significativos en la comparación de las variables cualitativas de ambos grupos, cabe destacar los siguientes: las variables embarazo/puerperio (p 0,025), antecedentes familiares de ETEV (p 0,002), antecedente personal de TVP (p 0,013), tratamiento hormonal activo (p 0,008), inmovilización reciente (p 0,000), hospitalización reciente (p 0,000) y anticoagulante lúpico positivo (p 0,000) resultaron más frecuentes en los pacientes con TVP de forma significativa, como era esperable y como está evidenciado reiteradamente en la literatura(1,5,11,133–136) y en total concordancia con la patogenia claramente descrita.

En el caso de la oclusión venosa retiniana; las variables diabetes mellitus (p 0,000) y dislipidemia (p 0,022) fueron más frecuentes en este grupo de forma significativa. Sin embargo, se pudo observar que la variable hipertensión arterial no tuvo significación estadística suficiente tras haber obtenido una p 0,066 a diferencia de todos los estudios previamente publicados(39,45,46,62,91,137). No obstante, cabe destacar que, en la tabla de porcentajes anterior a la prueba de chi-cuadrado hay una tendencia de mayor porcentaje de pacientes hipertensos en el grupo de OVR (50%) frente al 35,3% de los pacientes con TVP. Lo cual deja ver la mayor proporción de pacientes con OVR que tienen este factor de riesgo, pero quizás el bajo número de pacientes incluidos en este trabajo, sea el responsable de que no haya sido un dato estadísticamente significativo como se esperaba.

Con respecto al análisis comparativo de las variables cuantitativas; las variables edad, glucosa, colesterol y fibrinógeno tuvieron una mediana significativamente diferente entre los pacientes con TVP y OVR. La edad, glucosa y colesterol estuvieron más asociadas a oclusión venosa retiniana de forma significativa (p=0,001; p=0,001; p=0,021), dato que concuerda con la literatura, por su asociación con la patología arterial y ser ampliamente conocidos como factores de riesgo cardiovascular. Por otra parte, el fibrinógeno estaba más relacionado de forma significativa (p=0,000) con los pacientes con trombosis venosa profunda. Esto concuerda con numerosos estudios previos que relacionan la elevación del fibrinógeno y la hiperviscosidad como mecanismo patogénico de la ETEV y en

mucha menor medida con la OVR, ya que existen datos dispares en cuanto la elevación de este parámetro y la oclusión venosa retiniana.

6.4. DISCUSIÓN DEL ANÁLISIS MULTIVARIADO.

Tras realizar el análisis multivariado se observa como el factor de riesgo más importante para padecer una TVP es el antecedente de ETEV(OR: 11,42 [IC 95% 1,425-91,603]), así mismo un fibrinógeno mayor de 350 aumenta de manera significativa el riesgo de TVP(OR: 3,729 [IC 95% 1,71-8,136]). Se eligió el valor 350 mg/dl porque es el que mejor sensibilidad y especificidad ofrece (sensibilidad: 0,77 y especificidad: 0,46), habría por lo tanto, un valor predictivo negativo mayor y menos falsos positivos.

En este modelo el antecedente quirúrgico no alcanza la significación pero muestra también una tendencia en el mismo sentido. Del resto de variables cabe destacar que en este modelo tener una glucosa menor de 100 se asocia con un riesgo significativo de tener TVP, aunque con una OR moderada (2,843). Esto probablemente se deba a la asociación que existe entre valores altos de glucosa entre los pacientes OVR descrita previamente, de forma paralela ocurre para la dislipidemia, siendo esta también mas frecuente entre los pacientes con TVR como también se ha expuesto previamente.

6.5. REFLEXIÓN FINAL.

Las premisas anteriormente descritas en los resultados y discusión de este trabajo, refuerzan, por tanto, que la oclusión venosa retiniana tiene mayor relación con los factores de riesgo cardiovascular, con la patología y daño sobre la pared arterial a pesar de que la trombosis se produzca en la vena retiniana, y no parece ser una manifestación distinta de la misma enfermedad tromboembólica venosa, sino, que podrían tratarse de diferentes entidades clínicas. Aunque algunos datos del estudio no resultan estadísticamente significativos, como es por ejemplo la hipertensión arterial, principal factor de riesgo y con significación estadística en la mayoría de los estudios ya publicados en la literatura, el resto de datos creemos, son relevantes y aclaran algo más sobre su patogenia. En este

sentido cabe nombrar que tras estos resultados, el tratamiento sistémico anticoagulante en la oclusión venosa retiniana quizás no sea el más apropiado aunque para ello deberían de realizarse estudios prospectivos más amplios y concretos.

Con respecto al estudio de trombofilia, en este trabajo no se ha realizado un cribado del mismo por las características del estudio (retrospectivo-observacional), por el esfuerzo económico que hubiera supuesto, y por la evidencia científica previa, por lo tanto no tenemos datos estadísticos para poder ofrecer una conclusión al respecto. No obstante, los datos aportados hasta la actualidad en la literatura aclaran que este estudio no está justificado en todos los pacientes con oclusión venosa retiniana. A favor de esto, nuestro estudio aclara algo más las diferencias obvias entre los factores de riesgo de ambas patologías, y por este motivo, el realizar un estudio de trombofilia de rutina en el estudio de una patología más relacionada con FRCV y patología arterial, tendría dudoso sentido.

Parece importante destacar, que dada la reforzada asociación con los factores de riesgo cardiovascular, la importancia del papel del médico internista en el manejo de estos pacientes, para poder realizar un adecuado control de estos factores y evitar en la medida de lo posible la aparición de nuevos eventos o la recurrencia de los mismos, y por lo tanto, evitar la morbimortalidad secundaria.

Por supuesto, sería interesante seguir estudiando sobre este campo con estudios donde se incluya mayor número de pacientes así como diseños con mayor potencia estadística.

VII - CONCLUSIONES

VII – CONCLUSIONES

- No hemos encontrado asociación entre oclusión venosa retiniana y los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, lo que refuerza la hipótesis de que podría existir diferencias en su etiopatogenia.
- Existen diferencias en cuanto a los factores de riesgo asociados con cada una de las entidades estudiadas. Los pacientes con OVR tienen con mayor frecuencia factores de riesgo cardiovascular mientras que los pacientes con TVP tienen predominantemente factores de riesgo venosos.
- No hemos obtenido significación estadística en los resultados analíticos de anticuerpos anticardiolipinas ni tampoco de homocisteína en ninguno de los grupos. Sin embargo, los valores elevados de fibrinógeno sí están asociados de forma significativa con mayor riesgo de TVP mientras que los niveles de glucemia elevados están asociados con riesgo de OVR.
- En la asociación de la OVR con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, hemos encontrado asociación estadísticamente significativa con la dislipidemia, la edad mayor de 65 años y la diabetes mellitus.
- Esta asociación apoya la hipótesis de que la enfermedad aterosclerótica de la arteria retiniana inducida por los factores de riesgo cardiovascular es una condición predisponente y mecanismo patogénico predominante para la oclusión venosa retiniana.
- Los resultados del presente estudio son parecidos a los publicados en la literatura salvo por el dato de la hipertensión arterial que no fue estadísticamente significativo en nuestro estudio.
- El estudio sistémico de los pacientes con OVR por parte del médico internista tiene sentido con el fin de disminuir la morbimortalidad a través del control de FRCV como prevención primaria y secundaria.

**VIII – LIMITACIONES,
PUNTOS FUERTES Y
FUTURAS LÍNEAS DE
INVESTIGACIÓN**

VIII – LIMITACIONES, PUNTOS FUERTES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.

8.1.- Limitaciones del estudio.

En cuanto a las limitaciones de este trabajo, se debe remarcar las propias de un estudio observacional donde la falta de aleatorización está patente y, por tanto, exige riesgo de confusión para las variables medidas. Por lo tanto, nuestros resultados solo pueden ser generadores de hipótesis. Puede ser que sean una base útil para futuros ensayos clínicos controlados que comparen entre otras cosas, diferentes estrategias terapéuticas.

Se trata de un estudio retrospectivo, por lo que los resultados hay que interpretarlos con prudencia, siendo necesaria la realización de estudios prospectivos para una mayor validez interna de los mismos.

Otra limitación es el tamaño muestral de nuestro estudio, el cual no es muy grande, lo que podría hacer dudar de la representatividad de la población incluida. Sería necesario incluir los pacientes recogidos durante muchos años o de diferentes centros para obtener una muestra más representativa. Esta limitación se solventará con los datos obtenidos del registro RIETE en un futuro inmediato, proyecto en el que colaboran los investigadores y directores de este trabajo.

Por último, destacar que otra debilidad de nuestro trabajo sería no desglosar los resultados obtenidos en función de si la oclusión venosa retiniana era central o de rama, con el fin de saber si existe un tipo que se asocia más a los factores de riesgo vascular que otro. El pequeño tamaño muestral impidió este análisis y esperamos que se realice en futuros estudios con una mayor población.

8.2.- Puntos fuertes del estudio.

Es un trabajo español que compara directamente pacientes con oclusión venosa retiniana y trombosis venosa profunda. No existe en la literatura ninguna publicación que haga esta comparación directa. Dicha comparación, deja patente que hay claras diferencias en cuanto a los factores de riesgo de ambas entidades y

por tanto, lleva a pensar que hay diferencias en su etiopatogenia. Todo lo anterior, nos ayuda a dilucidar un poco más en las diferencias de ambas patologías, y que a pesar de tratarse de trombosis venosa, puede hacer pensar que el tratamiento debe ser distinto para cada una de ellas.

En nuestro trabajo se recogen de forma consecutiva todos los pacientes diagnosticados por oftalmología de oclusión venosa retiniana, realizándose el mismo protocolo diagnóstico y de seguimiento en cada uno de ellos. Además se ha puesto de manifiesto la utilidad de las pruebas complementarias solicitadas a dichos pacientes y cuáles debemos evitar por su poco rendimiento y exceso de costes.

8.3.- Futuras líneas de investigación.

A pesar de los datos que aporta este estudio, se debería seguir investigando sobre esta patología. Es necesario esclarecer y confirmar su asociación con los factores de riesgo cardiovascular y por tanto, definir cuál es el mejor tratamiento para estos pacientes, con el fin de mejorar la morbilidad causada por la pérdida de agudeza visual secundaria y por la asociación al desarrollo de futuras enfermedades cardiovasculares. En este sentido los investigadores tiene una línea de trabajo en el registro RIETE como se ha nombrado con anterioridad, con la intención de obtener una muestra de más de 800 pacientes con OVR y un seguimiento mínimo de 12 meses.

En cuanto al tratamiento anticoagulante y/o antiagregante en este tipo de trombosis, aún quedan muchas dudas al respecto, debido a la falta de ensayos clínicos y de estudios prospectivos. Se va a iniciar en breve, por parte de los miembros directores de este trabajo y la investigadora principal, un estudio prospectivo que pretende evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con HBPM en la OVR.

Además se está llevando a cabo un seguimiento de los pacientes con OVR evaluados para este trabajo con el objetivo de filiar los eventos cardiovasculares desarrollados posteriormente al diagnóstico de OVR durante un periodo de tiempo determinado y a así poder investigar su morbimortalidad a largo plazo.

**IX – REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

IX – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet Lond Engl*. 1999;353(9159):1167-73.
2. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Española Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH). Spanish Society of Cardiology (ESC). Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES). Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV). *Arch Bronconeumol*. 2013;49(12):534-47.
3. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(6):958-65.
4. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359(9):938-49.
5. Malone PC, Agutter PS. The aetiology of deep venous thrombosis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2006;99(9):581-93.
6. Szotowski B, Antoniak S, Poller W, Schultheiss H-P, Rauch U. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. *Circ Res*. 2005;96(12):1233-9.
7. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-5.
8. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiology of venous thromboembolic disease in Spain. *Med Clínica*. 2008;131 Suppl 2:2-9.

9. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756-64.
10. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23):I4-8.
11. Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. [Internet]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/estudio-etv.pdf>
12. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2010;363(3):266-74.
13. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117(1):19-25.
14. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):452-63.
15. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):445-53.
16. Stain M, Schönauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost JTH*. 2005;3(12):2671-6.
17. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2011;364(4):351-60.

18. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica*. 2010;95(6):970-5.
19. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537.
20. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-22.
21. Bonal de Fagas J. Comité de profilaxis de la enfermedad tromboembólica. Estudio económico de la E.T.E.V. Incidencia de TVP y costos de los tratamientos. *Boletín del Comité de Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica*. 1992;4:3-25.
22. Leber T. Die Krankheite der Netzhaut und des Sehnerven. In: Graefe – Saemisch. *Handbuch der Gesamten Augenheikunde*. 1877.
23. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2006;124(5):726-32.
24. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:133-41.
25. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1996;114(10):1243-7.

26. Prisco D, Marcucci R, Bertini L, Gori AM. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for central retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med.* 2002;13(3):163-9.
27. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2008;126(4):513-8.
28. 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.* 010;117(2):313-9.
29. Martínez F, Furió E, Fabiá MJ, Pérez AV, González-Albert V, Rojo-Martínez G, et al. Risk factors associated with retinal vein occlusion. *Int J Clin Pract.* 2014;68(7):871-81.
30. Fontenla JR, Aranda A, Ferren M, Pita D. Obstrucción venosa retiniana. 2004; 3-19.
31. David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 1988;197(2):69-74.
32. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1996;114(5):545-54.
33. Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, Wollersheim H, Bredie SJH. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost.* 2005;93(6):1021-6.
34. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol.* 1994;117(4):429-41.

35. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1113-23.
36. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology*. 1996;103(4):551-60.
37. Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated with branch vs. central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol*. 1989;21(4):153-5, 157.
38. Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology*. 1992;99(4):509-14.
39. Marcucci R, Sofi F, Grifoni E, Sodi A, Prisco D. Retinal vein occlusions: a review for the internist. *Intern Emerg Med*. 2011;6(4):307-14.
40. Turello M, Pasca S, Daminato R, Dello Russo P, Giacomello R, Venturelli U, et al. Retinal vein occlusion: evaluation of «classic» and «emerging» risk factors and treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29(4):459-64.
41. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(4):493-519.
42. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2135-44.
43. Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983;90(5):458-74.
44. Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(5-6):308-11.

45. Di Capua M, Coppola A, Albisinni R, Tufano A, Guida A, Di Minno MND, et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(1):16-22.
46. McGrath MA, Wechsler F, Hunyor AB, Penny R. Systemic factors contributory to retinal vein occlusion. *Arch Intern Med*. 1978;138(2):216-20.
47. Yau JWY, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J*. 2008;38(12):904-10.
48. Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, Chelazzi P, Venco L, Ghirarduzzi A, et al. Parnaparin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion. A randomized, double blind, controlled study. *Thromb Res*. 2010;125(2):137-41.
49. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*. 2008;33(2):111-31.
50. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost JTH*. 2010;8(9):1886-94.
51. Meschengieser SS. Retinal vein occlusion: a venous complication in an «arterial» patient? *Thromb Haemost*. 2005;93(6):1013.
52. Jefferies P, Clemett R, Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1993;21(4):213-7.
53. Koyanagi Y. The role of arteriovenous crossing for occurring of retinal branch vein occlusion. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1928;81:219-31.
54. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology*. 1993;100(3):423-8.

55. Duker JS, Brown GC. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960.1989;107(7):998-1000.
56. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2054-62.
57. Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J. Retinal vein occlusions: The potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA J*. 2010;1(2):253-61.
58. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye Lond Engl*. 2008;22(1):42-8.
59. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M. Cytokine Kinetics after Monthly Intravitreal Bevacizumab for Retinal Vein Occlusion Associated with Macular Oedema. *Ophthalmic Res*. 2016;56(4):207-14.
60. MacDonald D. The ABCs of RVO: a review of retinal venous occlusion. *Clin Exp Optom*. 2014;97(4):311-23.
61. Seitz R. [The retinal blood vessels. Comparative ophthalmoscopic and histological studies on the healthy and pathologically changed eye]. *Buch Augenarzt*. 1962;40:1-175.
62. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1982;100(7):1132-40.
63. Trope GE, Lowe GD, McArdle BM, Douglas JT, Forbes CD, Prentice CM, et al. Abnormal blood viscosity and haemostasis in long-standing retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1983;67(3):137-42.
64. Chen HC, Wiek J, Gupta A, Luckie A, Kohner EM. Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(2):162-7.

65. Bandello F, Viganò D'Angelo S, Parlavecchia M, Tavola A, Della Valle P, Brancato R, et al. Hypercoagulability and high lipoprotein(a) levels in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost.* 1994;72(1):39-43.
66. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med.* 1986;314(20):1298-304.
67. Graham SL, Goldberg I, Murray B, Beaumont P, Chong BH. Activated protein C resistance--low incidence in glaucomatous optic disc haemorrhage and central retinal vein occlusion. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1996;24(3):199-205.
68. Linna T, Ylikorkala A, Kontula K, Puska P, Tervo T. Prevalence of factor V Leiden in young adults with retinal vein occlusion. *Thromb Haemost.* 1997;77(1):214-6.
69. Albisinni R, Coppola A, Loffredo M, Cerbone AM, Di Minno G, Greco GM. Retinal vein occlusion and inherited conditions predisposing to thrombophilia. *Thromb Haemost.* 1998;80(4):702-3.
70. Glueck CJ, Bell H, Vadlamani L, Gupta A, Fontaine RN, Wang P, et al. Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1999;117(1):43-9.
71. Kirkegaard K, Heegaard S, Hvas A-M. No evidence for thrombophilia in patients with retinal venous occlusion: a systematic GRADE-based review. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2017;95(1):12-9.
72. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus.* 1998;7(1):15-22.
73. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1149-55.

74. McGimpsey SJ, Woodside JV, Cardwell C, Cahill M, Chakravarthy U. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1778-87.
75. Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(6):1136-50.
76. McGimpsey SJ, Woodside JV, Cardwell C, Cahill M, Chakravarthy U. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1778-87.
77. Ghaznavi H, Soheili Z, Samiei S, Soltanpour MS. Plasma homocysteine levels, methylene tetrahydrofolate reductase A1298C gene polymorphism and risk of retinal vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2016;27(6):679-83.
78. Stem MS, Talwar N, Comer GM, Stein JD. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013;120(2):362-70.
79. Sodi A, Giambene B, Marcucci R, Sofi F, Fedi S, Abbate R, et al. Atherosclerotic and thrombophilic risk factors in patients with ischemic central retinal vein occlusion. *Retina Phila Pa*. 2011;31(4):724-9.
80. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina Phila Pa*. 2013;33(5):901-10.
81. Wong TY, Larsen EKM, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BEK, et al. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*. 2005;112(4):540-7.

82. Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology*. 1992;99(4):509-14.
83. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(1):61-77.
84. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(3):286-96.
85. Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AFM, Klein BEK, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4297-302.
86. O'Mahoney PRA, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2008;126(5):692-9.
87. Rodríguez Gaspar M, Borregero León JM, González Reimers E, Viña Rodríguez J-J, Serrano García M, Santolaria Fernández F. [Vascular risk factors and retinal occlusive disease]. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(3):95-100.
88. Hattenbach L-O, Friedrich Arndt C, Lerche R, Scharrer I, Baatz H, Margaron F, et al. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina Phila Pa*. 2009;29(7):932-40.
89. Dodson PM, Kritzinger EE. Underlying medical conditions in young patients and ethnic differences in retinal vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1985;104:114-9.
90. Khan Z, Almeida DRP, Rahim K, Belliveau MJ, Bona M, Gale J. 10-Year Framingham risk in patients with retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2013;48(1):40-5.

91. Rodríguez Gaspar M, Borregero León JM, González Reimers E, Viña Rodríguez J-J, Serrano García M, Santolaria Fernández F. [Vascular risk factors and retinal occlusive disease]. *Med Clínica*. 2010;134(3):95-100.
92. Tsaloumas MD, Kirwan J, Vinall H, O'Leary MB, Prior P, Kritzinger EE, et al. Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. *Eye Lond Engl*. 2000;14(Pt 6):821-7.
93. Martin SC, Butcher A, Martin N, Farmer J, Dobson PM, Bartlett WA, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(7):774-6.
94. Christiansen CB, Lip GYH, Lamberts M, Gislason G, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Retinal vein and artery occlusions: a risk factor for stroke in atrial fibrillation. *J Thromb Haemost JTH*. 2013;11(8):1485-92.
95. Plunkett O, Lip PL, Lip GYH. Atrial fibrillation and retinal vein or artery occlusion: looking beyond the eye. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1141-3.
96. Park SJ, Choi N-K, Yang BR, Park KH, Woo SJ. Risk of stroke in retinal vein occlusion. *Neurology*. 2015;85(18):1578-84.
97. Zhong C, You S, Zhong X, Chen G-C, Xu T, Zhang Y. Retinal vein occlusion and risk of cerebrovascular disease and myocardial infarction: A meta-analysis of cohort studies. *Atherosclerosis*. 2016;247:170-6.
98. Flammer J, Konieczka K, Bruno RM, Virdis A, Flammer AJ, Taddei S. The eye and the heart. *Eur Heart J*. 2013;34(17):1270-8.
99. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(8):1107-9.
100. Michelson EL, Morganroth J, Nichols CW, MacVaugh H. Retinal arteriolar changes as an indicator of coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 1979;139(10):1139-41.

101. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2054-62.
102. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, Rochtchina E, Klein R, Klein BEK, et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology*. 2007;114(3):520-4.
103. Rehak M, Rehak J, Müller M, Faude S, Faude F, Siegemund 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(5):925-9.
104. Marcucci R, Bertini L, Giusti B, Brunelli T, Fedi S, Cellai AP, et al. Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*. 2001;86(3):772-6.
105. Cobo-Soriano R, Sánchez-Ramón S, Aparicio MJ, Teijeiro MA, Vidal P, Suárez-Leoz M, et al. Antiphospholipid antibodies and retinal thrombosis in patients without risk factors: a prospective case-control study. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(6):725-32.
106. Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Luchtenberg M, Hattenbach L-O. Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):299-305.
107. Larsson J, Olafsdottir E, Bauer B. Activated protein C resistance in young adults with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(3):200-2.
108. Oh J, Oh IK, Huh K. Diurnal variation of the incidence of symptomatic branch retinal vein occlusion. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 2007;221(4):251-4.
109. Hahn P, Fekrat S. Best practices for treatment of retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol*. 012;23(3):175-81.

110. Funk M, Kriechbaum K, Prager F, Benesch T, Georgopoulos M, Zlabinger GJ, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(3):1025-32.
111. Cekiç O, Chang S, Tseng JJ, Barile GR, Del Priore LV, Weissman H, et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina Phila Pa.* 2005;25(7):851-5.
112. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2005;15(6):751-8.
113. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(3):419-25.
114. Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, Wong TY. Interventions for central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2007;114(3):507-19, 524.
115. Gómez-Ulla F, Abralde MJ, Basauri E, Fernández M, García-Layana A, Gili P, et al. [SERV clinical practice guidelines: management of retinal vein occlusion. Sociedad Española de Retina y Vitreo]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2010;85(9):294-309.
116. Carbone J, Sánchez-Ramón S, Cobo-Soriano R, Seoane E, Aparicio MJ, Ruiz-Tíscar JL, et al. Antiphospholipid antibodies: a risk factor for occlusive retinal vascular disorders. Comparison with ocular inflammatory diseases. *J Rheumatol.* 2001;28(11):2437-41.
117. Sofi F, Mannini L, Marcucci R, Bolli P, Sodi A, Giambene B, et al. Role of haemorheological factors in patients with retinal vein occlusion. *Thromb Haemost.* 2007;98(6):1215-9.

118. Hansen LL, Wiek J, Wiederholt M. A randomised prospective study of treatment of non-ischaemic central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution. *Br J Ophthalmol.* 1989;73(11):895-9.
119. 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(9):1587-93.
120. Lisa Gracia M, Córdoba Alonso A, Hernández Hernández JL, Pérez Montes R, Napal Lecumberri JJ. Cardiovascular risk factors, nonvalvular atrial fibrillation and retinal vein occlusion. *Rev Clin Esp.* 2017;217(4):188-92.
121. Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(6):1136-50.
122. Mruthyunjaya P, Wirostko WJ, Chandrashekhar R, Stinnett S, Lai JC, Deramo V, et al. Central retinal vein occlusion in patients treated with long-term warfarin sodium (Coumadin) for anticoagulation. *Retina Phila Pa.* 2006;26(3):285-91.
123. Recchia FM, Carvalho-Recchia CA, Hassan TS. Clinical course of younger patients with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2004;122(3):317-21.
124. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, Hartnett ME, et al. Baseline predictors of visual acuity and retinal thickness outcomes in patients with retinal vein occlusion: Standard Care Versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion Study report 10. *Ophthalmology.* 2011;118(2):345-52.
125. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1986;104(1):34-41.

126. Ho J, Liou S-W, Lin H-C. Retinal vein occlusion and the risk of stroke development: a five-year follow-up study. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(2):283-90.
127. Kiire CA, Chong NV. Managing retinal vein occlusion. *BMJ.* 2012;344:499.
128. Day HM, Thiagarajan P, Ahn C, Reveille JD, Tinker KF, Arnett FC. Autoantibodies to beta2-glycoprotein I in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid antibody syndrome: clinical correlations in comparison with other antiphospholipid antibody tests. *J Rheumatol.* 1998;25(4):667-74.
129. Gelfand YA, Dori D, Miller B, Brenner B. Visual disturbances and pathologic ocular findings in primary antiphospholipid syndrome. *Ophthalmology.* 1999;106(8):1537-40.
130. Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Lüchtenberg M, Hattenbach LO. [Selective thrombophilia screening of young patients with retinal vein occlusion]. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd.* 2009;226(9):768-73.
131. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood.* 2006;107(5):1747-50.
132. Karska-Basta I, Kubicka-Trzaska A, Pogrzebielski A, Romanowska-Dixon B. A new insight into retinal vein occlusion pathogenesis. *Klin Oczna.* 2013;115(4):269-74.
133. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-15.
134. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245-8.

135. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9610):387-94.
136. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23):I9-16.
137. Koizumi H, Ferrara DC, Bruè C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):858-63.

X - ANEXOS

ANEXO 1: Formulario de recogida de datos de pacientes con OVR.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS PERSONALES Y DEMOGRÁFICOS

Nombre y apellidos:
 Número de historia clínica:
 Fecha de nacimiento (edad):
 Sexo: M / V

DATOS OVR

Localización oclusión venosa retiniana: DERECHA / IZQUIERDA / BILATERAL
 Fecha del diagnóstico:
 Fecha de 1ª consulta en Medicina Interna:

ANTECEDENTES PERSONALES

Antecedente de oclusión venosa retiniana:	SI / NO	
Hipertensión arterial:	SI / NO	
Diabetes mellitus:	SI / NO	
Dislipidemia:	SI / NO	
Tabaquismo:	SI / NO	/ Exfumador
Insuficiencia cardíaca:	SI / NO	
Cardiopatía isquémica:	SI / NO	
Antecedente familiar cardiop. Isquémica precoz	SI / NO	
Enfermedad cerebrovascular:	SI / NO	
Enfermedad arterial periférica:	SI / NO	
Cáncer activo:	SI / NO	
Cirugía reciente (2 meses previos):	SI / NO	
Inmovilización reciente:	SI / NO	
Síndrome nefrótico:	SI / NO	
ETEV previa:	SI / NO	Especificar:
Antecedente familiar ETEV:	SI / NO	
Enfermedad inflamatoria intestinal:	SI / NO	
Embarazo/puerperio:	SI / NO	
Abortos previos:	SI / NO	
Hemorragia reciente:	SI / NO	
Traumatismo reciente:	SI / NO	
Tratamiento hormonal:	SI / NO	
Tratamiento antiagregante:	SI / NO	Especificar:
Tratamiento anticoagulante:	SI / NO	Especificar:
Trombofilia conocida:	SI / NO	Especificar:

ANALÍTICA

Hemoglobina:	Colesterol total:
Plaquetas:	Colesterol HDL:
Leucocitos:	Colesterol LDL:
Creatinina:	HbA1c:
Urea:	Fibrinógeno:
Na:	INR:
K:	Homocisteína:
GOT:	Anticoagulante lúpico:
GPT:	Anticardiolipina IgM:
Proteínas totales:	Anticardiolipina IgG:
Triglicéridos:	Anti beta 2GPI:

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Electrocardiograma:	RS / FA / Otros ritmos	Especificar:
Doppler TSA:	No estenosis / E. no significativa / E. significativa	

OTROS DATOS:

SEGUNDA VISITA:

Fecha de la 2ª visita:
Tratamiento pautado Medicina Interna:
Tratamiento pautado Oftalmología:
Pruebas solicitadas:
Incidencias:
Otros:

ANEXO 2: Artículo científico Revista Clínica Española.

Rev Clin Esp. 2017;217(4):210-211



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce


EDITORIAL

Trombosis venosa retiniana: mucho trabajo por hacer



Retinal vein thrombosis: A lot of work to do

En la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) existe un porcentaje no despreciable de pacientes que tienen trombosis venosas en territorios inusuales, entre las que destacan las de miembros superiores, de senos venosos cerebrales, del territorio esplácnico y de las venas retinianas (TVR). Estas últimas afectan a unos 16 millones de personas en el mundo, con una edad media de 60 años, y sin diferencias de distribución por sexo¹. La patogenia de la TVR es poco conocida, aunque parece demostrado que la edad es un factor crucial, ya que la gran mayoría de los pacientes son mayores de 50 años y la incidencia aumenta con la edad². Se cree que al igual que en la ETE clásica, en su fisiopatología está implicada la triada de Virchow³. Aquí la arteria desempeña un papel protagonista, ya que tanto en la lámina cribosa como en los cruces arteriovenosos retinianos permanece adyacente a la vena compartiendo adventicia y tejido glial. Por tanto, cualquier enfermedad arterial que conlleve un aumento de tamaño de la arteria origina un estrechamiento de la vena, ralentización del flujo sanguíneo y pérdida de la conducción laminar, situaciones que se consideran protrombóticas^{4,5}. Este mecanismo parece ser el que provoca su asociación con la enfermedad arterial y lo diferencia de la ETE convencional, por lo que se podría considerar la TVR como una complicación de la arterioesclerosis más que una forma de ETE. Algunos autores asocian la TVR a un elevado riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, aunque los resultados sobre TVR y mortalidad por enfermedades cardiovasculares en los distintos estudios son contradictorios^{4,6-8}.

La hipertensión arterial supone el factor de riesgo de TVR más importante, ya que está presente en más del 50% de los pacientes, como se demuestra en el estudio de Gracia et al., publicado en este número de REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA⁹, y en otros trabajos¹⁰⁻¹². Asimismo, se ha encontrado asociación con el tratamiento hormonal sustitutivo, los anticonceptivos

orales estrogénicos y los síndromes mieloproliferativos^{2,8}. Otras asociaciones menos frecuentes son las enfermedades que cursan con vasculitis retinianas. Sin embargo, la evidencia de la hipercoagulabilidad como mecanismo etiológico en pacientes con TVR es menos consistente, aunque puede ser un factor principal en pacientes menores de 45 años sin factores de riesgo cardiovascular. Aunque algunos estudios (la mayoría retrospectivos y con muestras pequeñas) han descrito una asociación de la TVR con distintas trombofilias^{13,14}, un metaanálisis de 26 estudios sugirió que solo la hiperhomocisteinemia y los anticuerpos anticardiolipina lo hacían de forma independiente¹⁵. Sobre la base de este metaanálisis no parece justificado realizar un estudio sistemático y completo de trombofilia en todas las obstrucciones venosas retinianas, máxime teniendo en cuenta que no hay datos disponibles sobre la actitud, el tratamiento a seguir ni el efecto de la anticoagulación como profilaxis secundaria de la TVR con datos de trombofilia¹⁵. En definitiva, como no hay una asociación demostrada de la trombofilia hereditaria con la TVR, parece poco útil incluirla en el protocolo de valoración sistémica de estos pacientes⁴.

En cuanto al tratamiento sistémico se han valorado multitud de agentes con datos dispares, en estudios heterogéneos de escaso tamaño muestral. Destacan los antiagregantes plaquetarios, pentoxifilina, troxerutina, prostaciclina, fibrinolíticos, anticoagulantes (warfarina, heparinas de bajo peso molecular), e incluso la hemodilución. Como se muestra en el estudio de Gracia et al.⁹ no existe evidencia sobre el beneficio de la anticoagulación en la TVR^{4,5,16-18}.

Dada la compleja patogenia de la TVR se aconseja que en estos pacientes se realice una valoración sistémica, que sirva para decidir el tratamiento más apropiado, con el objetivo de prevenir daños sistémicos asociados y recurrencias^{4,16,19,20}. No existe consenso sobre los parámetros que se deben estudiar^{4,10}. Marcucci et al. propusieron los siguientes: electrocardiograma, ecocardiograma (solo en determinadas situaciones), ecografía doppler de troncos supraaórticos, valoración de los antecedentes familiares de aterotrombosis y ETE, y antecedentes personales de diabetes mellitus, hipertensión arterial, hábito tabáquico,

Véase contenido relacionado en DOI:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.10.013>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2017.01.009>

0014-2565/© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

dislipidemia (incluyendo colesterol-LDL, colesterol-HDL, colesterol total y triglicéridos) y obesidad¹⁰. También se recomienda un hemograma, medición de la homocisteína en sangre, anticuerpos antifosfolípidos (otros estudios inmunológicos en casos seleccionados) y, aunque controvertido, un estudio completo de trombofilia en pacientes menores de 50 años^{10,13}.

En la literatura científica en español solo existen publicados alrededor de 40 artículos sobre TVR (WOK y PubMed; palabras clave *retinal vein occlusion*, idioma español), de los que en menos de 10 se realizó una valoración sistémica, y solo en 3^{6,9,21} la muestra de pacientes fue mayor de 20. La medicina interna y el grupo de trabajo de ETEV deben ayudar a esclarecer las dudas existentes en este tipo de trombosis, quizás con los datos de los registros ya existentes como RIETE²²: ¿hasta qué punto es importante realizar el estudio sistémico?, ¿qué peso tiene cada factor de riesgo?, ¿son tan prevalentes los factores de riesgo vascular?, ¿son igual de prevalentes los factores de riesgo de la ETEV?, ¿qué papel tiene la anticoagulación?, y ¿es necesario el estudio de trombofilia en los menores de 50 años?

Bibliografía

1. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1990;117:429-41.
2. Di Capua M, Coppola A, Albinini R, Tufano A, Guida A, Di Minno MN, et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:16-22.
3. McGrath MA, Wechsler F, Hunyor ABL, Penny R. Systemic factors contributory to retinal vein occlusion. *Arch Intern Med*. 1978;138:216-20.
4. Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: An approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J*. 2008;38:904-10.
5. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: Pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1886-94.
6. Rodríguez M, Borregero JM, González E, Viña JJ, Serrano M, Santolaria F. Factores de riesgo vascular y enfermedad obstructiva microvascular de la retina. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:95-100.
7. Tsaloumas MD, Kirwan J, Vinal H, O'Leary MB, Prior P, Kritzing EE, et al. Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. *Eye*. 2000;14:821-7.
8. Martin SC, Butcher A, Martin N, Farmer J, Dobson PM, Bartlett WA, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:774-6.
9. Lisa Gracia M, Córdoba Alonso A, Hernández Hernández JL, Pérez Montes R, Napal Lecumberri JJ. Factores de riesgo vascular, fibrilación auricular no valvular y obstrucción venosa retiniana. *Rev Clin Esp*. 2017;217:182-6.
10. Marcucci R, Sofi F, Grifoni E, Sodi A, Prisco D. Retinal vein occlusions: A review for the internist. *Intern Emerg Med*. 2011;6:307-14.
11. Prisco D, Marcucci R, Bertini L, Gori AM. Cardiovascular and thrombotic risk factors for central retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med*. 2002;13:163-9.
12. Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: Risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32:308-11.
13. Kuhl-Hattenbach C, Scharer I, Luchtenberg M, Hattenbach LO. Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*. 2010;103:299-305.
14. Nogueira Goriba A, Martín Sánchez MD. Manifestaciones oftalmológicas del síndrome antifosfolípido primario. *Rev Clin Esp*. 2001;201:39-40.
15. 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 thrombotic factors. *Thromb Haemost*. 2005;93:1021-6.
16. Wong TY, Scott IU. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med*. 2010;363:2135-44.
17. 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.
18. Squizzato A, Manfredi E, Bozzato S, Dentali F, Ageno W. Antithrombotic and fibrinolytic drugs for retinal vein occlusion: A systematic review and a call for action. *Thromb Haemost*. 2010;103:271-6.
19. Hykin P, Amoaku W, Sivaprasad S, Dodson P. Interim guidelines for management of retinal vein occlusion. London: The Royal College of Ophthalmologists; 2010.
20. Kiire CA, Chong NV. Managing retinal vein occlusion. *BMJ*. 2012;344:e499.
21. Napal Lecumberri JJ, Sedano Balbas C, Cañal Villanueva J, Hernández Hernández JL. Trombofilia y factores de riesgo vascular en la obstrucción venosa retiniana. *Rev Clin Esp*. 2013;213:229-34.
22. Fernández S, Monreal M. Los registros de pacientes y la investigación clínica. *Rev Clin Esp*. 2017;217:23-4.

L. Guirado Torrecillas^a y V. Rosa Salazar^{b,*}

^a Unidad de Investigación de Patología Venosa y Arterial, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Unidad de Corta Estancia/Trombosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: vladimedic@gmail.com
(V. Rosa Salazar).

