



# UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Oclusión Venosa Retiniana: Factores de  
Riesgo, Tratamiento y Evolución Clínica en  
Comparación con la Trombosis Venosa  
Profunda de Miembros Inferiores**

**D. Miguel Martín Romero**

**2022**





**OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA: FACTORES DE  
RIESGO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA  
EN COMPARACIÓN CON LA TROMBOSIS VENOSA  
PROFUNDA DE MIEMBROS INFERIORES**

Tesis para optar al grado de  
**Doctor en Medicina y Cirugía**

Presentada por  
**D. Miguel Martín Romero**

Dirigida por  
**Dr. Vladimir Salazar Rosa**  
**Dr. Manuel Monreal Bosch**  
**Dr. Bartolomé García Pérez**

**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
Escuela Internacional de Doctorado

Murcia 2022



---

# **AGRADECIMIENTOS**

---



## AGRADECIMIENTOS

*Este trabajo está dedicado a todas aquellas personas que han contribuido, directa o indirectamente, a que un 20 de abril de 2022 lograra poner su punto final.*

*Al Dr. Vladimir Salazar Rosa, por haberme confiado este proyecto y apoyarme durante todas las fases de su realización. Por ser un ejemplo a nivel profesional, docente y personal. Por enseñarnos a afrontar la adversidad y convertirla en oportunidad. #vladiatorneversurrender*

*Al Dr. Manuel Monreal Bosch, por su sabiduría y su paciencia al contestar mis múltiples dudas. Por contribuir a ampliar nuestro conocimiento sobre enfermedad tromboembólica liderando una herramienta única, el registro RIETE, logrando con ello mejorar la atención que reciben millones de personas en todo el mundo.*

*Al Dr. Bartolomé García Pérez, por haber confiado en mí desde el primer momento. Por contagiar su pasión por la Medicina Interna a todos los que le rodean.*

*A los colaboradores del registro RIETE, porque la ciencia avanza gracias al esfuerzo desinteresado de profesionales como ellos.*

*A mis compañeros del servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, porque de ellos he aprendido lo que significa ser médico. Porque gracias a ellos voy a trabajar cada día con una sonrisa. Por los amigos que tengo la suerte de haber encontrado.*

*A mis padres, porque son el espejo en que me miro cada día. Por su amor incondicional. Por haberme enseñado el valor del esfuerzo y del trabajo. Y porque sin ellos nunca hubiera acabado (ni empezado) esta tesis.*

*A Anto, por estar siempre a mi lado. Por compartir los momentos buenos y alegrarme los no tan buenos. Por los años vividos y por los que vendrán.*



# ÍNDICE GENERAL

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	5
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	13
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	17
<b>ABREVIATURAS</b> .....	21
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	25
1.1. Enfermedad tromboembólica venosa.....	27
1.1.1. Perspectiva histórica.....	27
1.1.2. Generalidades .....	28
1.1.2.1. Definiciones.....	28
1.1.2.2. Fisiopatología .....	29
1.1.2.3. Epidemiología .....	32
1.1.3. Factores de riesgo .....	36
1.1.3.1. Factores de riesgo adquiridos .....	36
1.1.3.2. Factores de riesgo hereditarios .....	44
1.1.4. Tratamiento de la ETV.....	45
1.1.4.1. Fármacos parenterales .....	47
1.1.4.2. Fármacos orales .....	49
1.1.4.3. Otros .....	52
1.2. Oclusión venosa retiniana .....	54
1.2.1. Definición, perspectiva histórica y clasificación .....	54
1.2.2. Epidemiología .....	59
1.2.2.1. Prevalencia e incidencia .....	59
1.2.2.2. Impacto económico .....	63
1.2.3. Patogenia .....	65
1.2.4. Factores de riesgo .....	67
1.2.4.1. Factores de riesgo cardiovascular .....	68
1.2.4.2. Trombofilia .....	71
1.2.4.3. Patología oftalmológica .....	73

1.2.4.4. Otras .....	74
1.2.5. Manifestaciones clínicas y complicaciones locales .....	75
1.2.6. Diagnóstico .....	78
1.2.7. Historia natural de la enfermedad y pronóstico.....	82
1.2.7.1. Pronóstico visual .....	82
1.2.7.2. Morbimortalidad de origen cardiovascular .....	83
1.2.8. Prevención .....	86
1.2.9. Tratamiento .....	87
1.2.9.1. Tratamiento local .....	87
1.2.9.2. Tratamiento sistémico .....	93
1.3. Trombosis venosa profunda de miembros inferiores .....	101
1.3.1. Clínica .....	101
1.3.2. Diagnóstico .....	103
1.3.2.1. Escalas de probabilidad clínica.....	104
1.3.2.2. Dímero D.....	105
1.3.2.3. Ecografía venosa .....	106
1.3.2.4. Otras técnicas diagnósticas .....	107
1.3.2.5. Algoritmo diagnóstico.....	108
1.3.3. Tratamiento .....	110
1.3.3.1. Fase aguda .....	110
1.3.3.2. Tratamiento a largo plazo .....	111
1.3.3.3. Tratamiento extendido .....	113
1.3.3.4. Terapia compresiva .....	114
1.3.3.5. Tratamiento en situaciones especiales .....	115
1.3.4. Tromboprofilaxis .....	121
<b>2. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>123</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>129</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>133</b>
4.1. Fuente documental: registro RIETE.....	135
4.1.1. Características de RIETE .....	135
4.1.2. Objetivos de RIETE.....	138

---

4.1.3. Criterios de inclusión y exclusión .....	138
4.1.4. Variables analizadas .....	139
4.1.5. Manejo de datos y confidencialidad .....	140
4.1.6. Requisitos éticos .....	142
4.1.7. Miembros del proyecto .....	142
4.2. Diseño del estudio.....	143
4.2.1. Tipo de estudio.....	143
4.2.2. Criterios de inclusión.....	143
4.2.3. Criterios de exclusión .....	144
4.2.4. Pacientes y procedimientos .....	144
4.2.5. Variables analizadas .....	146
4.2.6. Definición de las variables.....	151
4.2.7. Análisis estadístico .....	155
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>157</b>
5.1. Características basales de los pacientes diagnosticados de OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores .....	159
5.1.1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.....	161
5.1.2. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y otras patologías de origen arterial .....	162
5.1.3. Pruebas de laboratorio.....	164
5.1.4. Tratamiento concomitante.....	165
5.1.5. Estudio de trombofilia .....	166
5.2. Estrategia terapéutica empleada en los pacientes con OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores.....	168
5.3. Evolución clínica a lo largo del seguimiento de los pacientes diagnosticados de OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores .....	171
5.3.1. Eventos clínicos registrados durante el seguimiento de los pacientes diagnosticados de OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores .....	171
5.3.2. Mortalidad registrada durante el seguimiento de los pacientes diagnosticados de OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores .....	173

5.4. Análisis univariado y multivariado para OVR recurrente en pacientes con diagnóstico inicial de OVR.....	175
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	177
6.1. Características basales de los pacientes diagnosticados de OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores .....	179
6.2. Estrategia terapéutica empleada en los pacientes con OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores.....	187
6.3. Evolución clínica a lo largo del seguimiento de los pacientes diagnosticados de OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores .....	196
6.4. Análisis univariado y multivariado para OVR recurrente en pacientes con diagnóstico inicial de OVR.....	203
6.5. Limitaciones y fortalezas del estudio .....	208
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	211
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	215
<b>9. ANEXOS</b> .....	267
Anexo 1: Documento de información al paciente .....	269
Anexo 2: Modelo de consentimiento informado .....	274

---

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

---



## FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Imagen de fondo de ojo de una OVCR. Se observan hemorragias intrarretinianas (cabezas de flecha) y exudados algodonosos (flechas) en los 4 cuadrantes. ....	56
<b>Figura 2:</b> Imagen de fondo de ojo de una ORVR (rama superotemporal). ....	57
<b>Figura 3:</b> Imagen de fondo de ojo de una OVHR. La línea de puntos separa la hemirretina afectada, en que se aprecian abundantes zonas hemorrágicas, de la no afectada.....	57
<b>Figura 4:</b> Clasificación anatómica de la OVR. Las flechas negras muestran el lugar de la oclusión en cada subtipo. ....	58
<b>Figura 5:</b> Proyección futura del número total de casos esperados de OVR en la población de la Unión Europea (cálculo estimado en base a los datos poblacionales de Eurostat). ....	61
<b>Figura 6:</b> Costes estimados al cabo de 1 y 3 años en pacientes con OVR (ORVR y OVCR) en comparación con aquellos con HTA y glaucoma (154)...	64
<b>Figura 7:</b> Oclusión venosa retiniana de rama localizada en el cuadrante superotemporal del ojo derecho (138). ....	80
<b>Figura 8:</b> Oclusión venosa central de la retina de tipo isquémico (138).....	81
<b>Figura 9:</b> Algoritmo diagnóstico de la TVP de miembros inferiores (327). ....	108
<b>Figura 10:</b> Distribución por países de los centros hospitalarios colaboradores con el registro RIETE.....	136
<b>Figura 11:</b> Mapa de los centros hospitalarios colaboradores del grupo RIETE en España (actualizado a 3 de diciembre de 2019). ....	137
<b>Figura 12:</b> Mapa de los centros hospitalarios colaboradores del grupo RIETE en el resto de Europa (actualizado a 3 de diciembre de 2019). ....	137
<b>Figura 13:</b> Captura de pantalla del portal electrónico de recogida de datos del registro RIETE.....	141



---

# ÍNDICE DE TABLAS

---



## TABLAS

<b>Tabla 1:</b>	Prevalencia global de la OVR, OVCR y ORVR ajustada por edad y sexo, estimada en base a la estructura demográfica del año 2015 .....	62
<b>Tabla 2:</b>	Modelo clínico de Wells .....	105
<b>Tabla 3:</b>	Características basales de los pacientes con diagnóstico de OVR y TVP de miembros inferiores.....	159
<b>Tabla 4:</b>	Factores de riesgo de ETV en los pacientes con diagnóstico de OVR y de TVP de miembros inferiores .....	161
<b>Tabla 5:</b>	FRCV y otras patologías de origen arterial en los pacientes con diagnóstico de OVR y TVP de miembros inferiores .....	162
<b>Tabla 6:</b>	Pruebas de laboratorio en los pacientes con OVR y TVP de miembros inferiores .....	164
<b>Tabla 7:</b>	Tratamiento concomitante empleado en los pacientes con diagnóstico de OVR y TVP de miembros inferiores.....	165
<b>Tabla 8:</b>	Estudio de trombofilia en los pacientes con diagnóstico de OVR y TVP de miembros inferiores.....	166
<b>Tabla 9:</b>	Estrategias terapéuticas empleadas en los pacientes con OVR y TVP de miembros inferiores .....	168
<b>Tabla 10:</b>	Eventos clínicos registrados durante el seguimiento de los pacientes con OVR y TVP de miembros inferiores.....	171
<b>Tabla 11:</b>	Mortalidad registrada durante el seguimiento de los pacientes con OVR y TVP de miembros inferiores.....	173
<b>Tabla 12:</b>	Factores asociados a episodios recurrentes de OVR. Análisis univariado y multivariado.....	175



---

## **ABREVIATURAS**

---



## ABREVIATURAS

<b>AAS:</b>	Ácido acetilsalicílico
<b>ACCP:</b>	<i>American College of Chest Physicians</i>
<b>ACHO:</b>	Anticonceptivos hormonales orales
<b>ACOD:</b>	Anticoagulantes orales de acción directa
<b>AGF:</b>	Angiografía con fluoresceína
<b>AVK:</b>	Antagonistas de la vitamina K
<b>CICr:</b>	Aclaramiento de creatinina
<b>DE:</b>	Desviación estándar
<b>DLP:</b>	Dislipemia
<b>DD:</b>	Dímero D
<b>DM:</b>	Diabetes mellitus
<b>EMA:</b>	Agencia Europea del Medicamento
<b>EP:</b>	Embolia pulmonar
<b>EPOC:</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>ERC:</b>	Enfermedad renal crónica
<b>ETV:</b>	Enfermedad tromboembólica venosa
<b>FA:</b>	Fibrilación auricular
<b>FDA:</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FRCV:</b>	Factor de riesgo cardiovascular
<b>FVCI:</b>	Filtro de vena cava inferior
<b>HBPM:</b>	Heparina de bajo peso molecular
<b>HNF:</b>	Heparina no fraccionada
<b>HPTC:</b>	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>HTA:</b>	Hipertensión arterial

<b>IAM:</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>IC95%:</b>	Intervalo de confianza del 95%
<b>ICC:</b>	Insuficiencia cardiaca crónica
<b>IL:</b>	Interleucina
<b>INR:</b>	Índice internacional normalizado
<b>LES:</b>	Lupus eritematoso sistémico
<b>OCT:</b>	Tomografía de coherencia óptica
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>ORVR:</b>	Oclusión de rama venosa de la retina
<b>OVCR:</b>	Oclusión de la vena central de la retina
<b>OVHR:</b>	Oclusión venosa hemirretiniana
<b>OVR:</b>	Oclusión venosa retiniana
<b>RI:</b>	Rango intercuartílico
<b>RIETE:</b>	Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica
<b>RM:</b>	Resonancia magnética
<b>rtPA:</b>	Activador del plasminógeno tisular recombinante
<b>SAF:</b>	Síndrome antifosfolipídico
<b>SAOS:</b>	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
<b>SERV:</b>	Sociedad Española de Retina y Vítreo
<b>SPT:</b>	Síndrome postrombótico
<b>TC:</b>	Tomografía computerizada
<b>TTPA:</b>	Tiempo de tromboplastina parcial activada
<b>TVP:</b>	Trombosis venosa profunda
<b>TVS:</b>	Trombosis venosa superficial
<b>UCI:</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>VEGF:</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular
<b>VIH:</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana

---

# 1. INTRODUCCIÓN

---



## **1.1. Enfermedad tromboembólica venosa**

### **1.1.1. Perspectiva histórica**

Las referencias iniciales sobre la formación de trombos datan del siglo IV a.C. Hipócrates y Aristóteles postularon entonces que su formación se debía a que la sangre, que se encontraba caliente en el interior del cuerpo, pasaba del estado líquido al sólido tras exponerse al frío externo (1). Sin embargo, no fue hasta el siglo XIII cuando Guillaume de Saint Pathus documentó el primer caso de trombosis venosa profunda (TVP) al describir el cuadro de un joven con edema de tobillo derecho que progresó hasta afectar a todo el muslo. Tres siglos después, A. Paré reseñó por primera vez una tromboflebitis superficial por la complicación de una vena varicosa. Desde el punto de vista fisiopatológico, J. L. Petit señaló en 1730 que las hemorragias derivadas de una amputación se detenían gracias a la formación de coágulos, tratándose por tanto de un mecanismo natural. La teoría dominante hasta entonces de que se debían a la exposición al aire frío se mantuvo hasta que, sesenta años después, J. Hunter, M. Baillie y W. Hewson propusieron que el origen de la trombosis radicaba en la oclusión de una vena por un coágulo de sangre. No fue hasta la segunda mitad del siglo XIX cuando K. Rokitansky y R. Virchow describieron por separado la conocida tríada compuesta por enlentecimiento del flujo sanguíneo, daño en la pared venosa e hipercoagulabilidad, que constituye la base de la fisiopatología de la trombosis y continúa vigente a día de hoy (2).

Respecto a la descripción de los factores de riesgo de trombosis venosa, su asociación con el embarazo y el parto fue la primera en documentarse. En la segunda mitad del siglo XVII, R. Wiseman describió el primer episodio de TVP tras un parto, lo que se considera la referencia primigenia de un estado de hipercoagulabilidad (3). En 1810 Ferrier observó que la inmovilidad favorecía el desarrollo de trombosis, y en 1866 A. Trousseau y S. Wells descubrieron su asociación con el cáncer y las intervenciones quirúrgicas respectivamente (2). No fue hasta la segunda mitad del siglo XX cuando se

empezó a documentar la existencia de predisponentes genéticos a partir del descubrimiento de las primeras trombofilias. En 1965 Egeberg publicó la existencia de un déficit de antitrombina III como factor de riesgo de trombosis venosa (4). En 1980 Griffin y Esmon hicieron lo propio con los déficit de proteínas C y S respectivamente (5,6). En 1994 Bertina y sus colaboradores describieron una mutación en el gen que codifica el factor V, que denominaron factor V Leiden (7), y ya de forma más reciente se han publicado nuevos factores trombofílicos como el anticoagulante lúpico o los anticuerpos anticardiolípidinas, entre otros (2).

Los primeros avances en el tratamiento de la trombosis venosa se produjeron a principios del siglo XX. A partir de extractos de hígado de perro, J. McLean aisló en el año 1916 la heparina, fármaco que empezaría a utilizarse en la década de 1930 y que progresivamente se convertiría en la base del manejo terapéutico de esta enfermedad. En los años 70 se extendió su uso para la prevención de las trombosis postoperatorias, y en la década de los 80 se empezaron a comercializar las heparinas de bajo peso molecular, que supusieron una auténtica revolución por su mejor perfil de seguridad y su administración más cómoda (8). Paralelamente se desarrollaron tratamientos anticoagulantes orales gracias a la identificación por el Dr. K. Link del dicumarol, presente en los tréboles enmohecidos que ingerían las vacas produciéndoles una elevada mortalidad por hemorragias graves. A partir de esta sustancia se desarrolló la warfarina, patentada inicialmente como raticida hasta que empezó a utilizarse en humanos a partir del año 1955 (9). El avance más reciente en esta enfermedad se produjo con la comercialización de los anticoagulantes orales de acción directa en el año 2008.

### **1.1.2. Generalidades**

#### ***1.1.2.1. Definiciones***

El término enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba dos entidades clínicas estrechamente relacionadas entre sí: la embolia pulmonar (EP) y la TVP. Am-

bas comparten mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo y pautas de tratamiento, considerándose a día de hoy dos manifestaciones clínicas de una misma enfermedad.

La TVP se define como la ocupación de la luz venosa por un trombo a nivel del sistema venoso profundo. Aunque potencialmente puede afectar a cualquier territorio del organismo, alrededor del 90-95% de los trombos asientan en la circulación venosa profunda de las extremidades inferiores. El porcentaje restante corresponde a localizaciones menos habituales, como los miembros superiores, los senos venosos cerebrales, la circulación espleno-portal, las venas ováricas, renales, mesentéricas o retinianas. La TVP de miembros inferiores se divide a su vez en proximal o distal en función de a qué nivel se produce la afectación. Se considera TVP distal aquella cuya extensión proximal no llega a la vena poplítea. Entre las venas profundas distales se encuentran las siguientes: troncos tibioperoneos, peronea, tibial anterior, tibial posterior y musculares (gemelar, sólea). Por su parte, las venas profundas proximales incluyen: poplítea, femoral superficial, femoral profunda, femoral común e iliaca; la formación de un trombo a este nivel implica una mayor repercusión clínica, peor pronóstico y mayor riesgo de EP (10).

Cuando un trombo se desprende de su territorio de origen y circula por el sistema venoso se denomina émbolo. La EP se define como el enclavamiento de uno de estos émbolos a nivel de la circulación arterial pulmonar (11,12). Constituye la manifestación clínica más grave de la ETV, contando con una importante morbimortalidad. Se origina en un 90-95% de casos a partir de una TVP de miembros inferiores habitualmente asintomática (13). De ahí que la EP sea considerada más como una complicación de la TVP que como una entidad clínica independiente (12).

### ***1.1.2.2. Fisiopatología***

La formación de un coágulo y de un trombo en el organismo está determinada por un conjunto de mecanismos fisiopatológicos prácticamente idénticos. Sin embargo, existe entre ellos una diferencia fundamental. El coágulo se va a constituir a partir de una

lesión vascular sin ocluir el vaso ni extenderse a lo largo del mismo, de forma perfectamente regulada hasta ser finalmente reemplazado por tejido conectivo, resolviéndose así el daño inicial. El trombo, por el contrario, es un coágulo que se desarrolla en el lugar y momento equivocados a consecuencia de un desajuste del sistema de la coagulación del individuo, dando lugar a una obstrucción local del flujo sanguíneo en el vaso afectado, ya sea arterial o venoso, que se denomina trombosis. Esto provoca que los tejidos y células irrigados por dicho vaso sufran daño celular e isquemia. En definitiva, la formación de trombos o trombosis es un proceso siempre patológico, producido por una activación desbordada de la hemostasia que sobrepasa los mecanismos de regulación del organismo (un desequilibrio entre los factores protrombóticos y antitrombóticos fisiológicos) cuya repercusión clínica dependerá del vaso obstruido.

En la segunda mitad del siglo XIX se postuló la clásica tríada de Virchow, que determina las tres principales situaciones que predisponen a la ETV: lesión del endotelio vascular, alteración del flujo sanguíneo y estado de hipercoagulabilidad. A día de hoy esta tríada fisiopatológica sigue vigente y la alteración o desequilibrio de cualquiera de sus componentes favorece la aparición de un estado protrombótico. El enlentecimiento del flujo sanguíneo a nivel de la circulación venosa, denominado estasis, es habitual en las zonas perivalvulares y es donde generalmente se empieza a formar el trombo causante de las TVP. Esta situación se puede ver favorecida por inmobilizaciones prolongadas o por patología venosa. Constituye una importante causa de trombosis a nivel venoso, ya que favorece el estancamiento del flujo sanguíneo y un aumento de su viscosidad, el acúmulo de factores activados de la coagulación, hipoxia local y lesión endotelial a nivel de las válvulas venosas (14). El estado de hipercoagulabilidad aparece en diversas situaciones clínicas como el cáncer, procesos infecciosos activos, trombofilias, cirugías, etc. Se caracteriza por un aumento en sangre de las sustancias protrombóticas como el fibrinógeno y la protrombina y/o una disminución de los factores plasmáticos de la coagulación, generando una activación descontrolada de la cascada de la coagulación que favorece la

aparición de trombos (15). Por último, la lesión endotelial conlleva una secreción excesiva de factores procoagulantes, lo que altera su capacidad de mantener una superficie anticoagulante. Puede deberse a traumatismos, cirugías, arterioesclerosis, inflamación, catéteres, etc. El trombo se forma sobre el colágeno de la matriz subendotelial expuesta, que activa a las plaquetas y la coagulación mediante la liberación del factor tisular. Las plaquetas y los neutrófilos se adhieren al trombo y se activan liberando mediadores procoagulantes y proinflamatorios como la trombina y las interleucinas (IL) 6 y 8 (16,17). Otro factor que interviene en la aparición de ETV es la inflamación, habiéndose observado una mayor incidencia en pacientes con patologías inflamatorias como vasculitis o enfermedad inflamatoria intestinal (18,19). Este es uno de los motivos que justifica que la clásica diferenciación realizada durante décadas entre trombosis venosa y trombosis arterial esté siendo reconsiderada. En efecto, en los últimos años se ha observado que ETV y aterosclerosis comparten factores de riesgo, como los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos o el tratamiento hormonal, así como mecanismos patogénicos entre los que se encuentran la inflamación, la lesión endotelial y la hipercoagulabilidad (20).

Las características del flujo sanguíneo en la circulación venosa de los miembros inferiores y su elevada carga gravitacional hacen que la ETV se desarrolle con mayor frecuencia a dicho nivel, iniciándose en torno a las válvulas venosas en las que existe un flujo turbulento. Si además se produce un enlentecimiento del mismo o estasis, ya sea por una inmovilización prolongada o por cualquier otra circunstancia, se pueden desencadenar cambios en el sistema de la coagulación, como disminución de los factores anticoagulantes y de la fibrinólisis o activación plaquetaria. Esta situación puede verse favorecida en caso de traumatismos o lesiones vasculares, que dan lugar a la liberación de sustancias protrombóticas. Una vez formado el trombo a nivel de la circulación venosa profunda de un miembro inferior pueden ocurrir dos cosas: o bien que el sistema fibrinolítico fisiológico del organismo logre mediante lisis su resolución, o bien que esto no suceda y se extienda por la extremidad, produciendo en última instancia una

obstrucción completa del flujo venoso dando así lugar a una TVP. Además, en esta fase el trombo es especialmente friable, por lo que se puede fragmentar y embolizar. Dicho émbolo tiene la capacidad de viajar a través de la circulación venosa desde su punto de origen, en este caso un miembro inferior, pudiendo alcanzar la vena cava y las cavidades derecha del corazón hasta alojarse finalmente en el sistema vascular pulmonar. Dado que el diámetro arterial a este nivel disminuye a medida que se aleja del corazón, el sistema arterial pulmonar actúa como un filtro que atrapa al émbolo, dando así lugar al cuadro clínico de EP. Por este motivo gran parte de las EP son secundarias a una TVP y se las considera dos manifestaciones clínicas distintas de una misma enfermedad, la ETV. Además, la trombosis provoca desestructuración y pérdida de función del aparato valvular venoso, que se vuelve incompetente en la zona afectada e incluso algunas válvulas llegan a destruirse. Si esto sucede el individuo afectado puede desarrollar la complicación más habitual de la TVP, el denominado síndrome postrombótico.

### ***1.1.2.3. Epidemiología***

La ETV constituye una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial. Conocer su impacto real no es sencillo, pues es una enfermedad que puede discurrir de forma asintomática o cuya presencia en ocasiones se desconoce en el momento del fallecimiento del paciente, sin que se lleguen a realizar estudios de autopsia de forma rutinaria. A pesar de estas limitaciones, se ha estimado una incidencia anual de entre 79 y 269 casos por cada 100.000 habitantes; al disgregar estos datos en función de la presentación clínica, se obtienen unas cifras de incidencia anual de 39-115 por cada 100.000 personas para la EP y de 53-162 por cada 100.000 para la TVP (21,22). A partir de modelos predictivos se estimó que en el año 2005 en Estados Unidos se produjeron unos 600.000 episodios de ETV no mortales (370.000 de TVP y 270.000 de EP); de todos ellos, alrededor de dos tercios estaban relacionados con hospitalizaciones actuales o recientes (23). En otro trabajo realizado empleando los códigos de diagnóstico al alta

de la *National Hospital Discharge Survey* de 2007-2009, se estimó que en la población norteamericana mayor de 18 años se producía anualmente una media de 548.000 ingresos hospitalarios por ETV, de los cuales 349.000 fueron por TVP y 278.000 por EP (24). En cuanto a la evolución de la enfermedad en las últimas décadas, estudios longitudinales muestran que su incidencia se mantuvo relativamente constante o aumentó en el periodo comprendido entre los años 1981 y 2000; sin embargo, entre 2001 y 2009 se ha producido un incremento mucho más marcado, especialmente a expensas de la EP. Esto podría deberse en parte a que en los últimos años se ha generalizado el uso de técnicas de imagen más sofisticadas (25,26).

Además, se trata de una enfermedad que predomina en edades avanzadas. La incidencia de la ETV se incrementa paulatinamente con el paso de los años, considerándose que es hasta 8 veces mayor en individuos con edades por encima de los 80 años en comparación con aquellos que se encuentran en la quinta década de la vida (22). También existen ciertas diferencias entre géneros, pues mientras que esta enfermedad es discretamente más frecuente en mujeres en edad fértil, a partir de los 45 años son los varones los que presentan una cifra superior. Asimismo, se estima que la proporción de episodios idiopáticos oscila entre el 25% y el 40% según las series (25). La ETV se caracteriza también por presentar un riesgo elevado de recurrencias; se estima que aproximadamente el 30% de los pacientes desarrollarán un nuevo episodio en los siguientes 10 años. Implica una tasa de recidiva anual de 19-39 casos por cada 100.000 personas (25). Este riesgo es mayor en el primer año desde el evento inicial. Además se han descrito varios factores que aumentan de forma independiente la probabilidad de desarrollar recidivas, entre los que destacan los siguientes: edad avanzada, obesidad, sexo masculino, neoplasia activa, enfermedad neurológica con paresia de miembros inferiores, ETV idiopática (especialmente en caso de persistencia de niveles elevados de dímero D en plasma), hiperhomocisteinemia y trombofilias (27,28). Además de las recurrencias, la morbilidad secundaria a la ETV se traducirá también en otras posibles complicaciones como las

hemorragias, el síndrome postrombótico, que se produce en un 20-50% de los pacientes tras una TVP (29), o la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

La EP constituye la tercera causa de mortalidad en el mundo occidental, solo superada por el síndrome coronario agudo y los accidentes cerebrovasculares, y el primer motivo de muerte evitable en pacientes hospitalizados. En Estados Unidos se considera que es responsable de unos 300.000 fallecimientos al año (21), mientras que en los seis países europeos participantes en el estudio VITAE, que aglutinan una población total de 454 millones de habitantes, se calcula que más de 370.000 muertes estuvieron relacionadas con la ETV en el año 2004 (30). Al contrario de lo que sucede con la incidencia, las tasas de letalidad anual por ETV están disminuyendo progresivamente. Este mejor pronóstico de la enfermedad se debe probablemente a la utilización de terapias e intervenciones más efectivas y a una mayor adherencia a las guías clínicas, aunque también puede influir una tendencia al sobrediagnóstico (fundamentalmente a expensas de EP segmentarias) (22). Se han identificado varios factores asociados a un mayor riesgo de mortalidad por ETV. Destaca en primer lugar la forma de presentación, pues la probabilidad de fallecer de individuos con EP es 18 veces mayor que la de aquellos que presentan TVP aislada. Otros factores de mal pronóstico son los siguientes: tiempo transcurrido desde el diagnóstico (mayor mortalidad en los primeros 3 meses), edad avanzada, sexo masculino, obesidad, neoplasia activa, insuficiencia cardíaca crónica (ICC), patología pulmonar o neurológica grave, afectación de ventrículo derecho, elevación de enzimas de daño cardíaco, hipotensión arterial y síncope (31).

De lo mencionado previamente, se deduce que la ETV conlleva un considerable impacto económico para los sistemas nacionales de salud. A partir de estudios poblacionales, se ha calculado que la previsión de gasto medio en pacientes con ETV relacionada con una hospitalización por proceso agudo fue 2,5 veces superior a la del grupo control de pacientes hospitalizados con similares características durante los 5 años siguientes (\$62.838 vs \$24.464); en aquellos con ETV en contexto de un ingreso por cirugía ma-

yor fue más de 1,5 veces superior (\$55.956 vs \$32.718); y en aquellos que presentaron un episodio asociado a un cuadro oncológico fue más de 2 veces mayor (\$49.351 vs \$26.529). En todos los casos las diferencias de gasto entre casos y controles fueron especialmente marcadas durante los 3 primeros meses tras el episodio (32–34). A nivel europeo, un estudio publicado en 2016 afirma que el gasto derivado de la atención a los pacientes con ETV tiene un gran impacto financiero en los sistemas sanitarios de la Unión Europea, con unos costes totales que oscilaron entre 1,5 y 13,2 billones de euros al año. Los autores sugieren asimismo que un porcentaje considerable de dicho gasto sería evitable, calculando un ahorro mínimo de entre 0,7 y 7,3 billones de euros anuales si los hospitales contaran con medidas de prevención más adecuadas (35).

A nivel nacional, se publicó un estudio a partir de los datos obtenidos del Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE) en que se analizaron las altas hospitalarias codificadas por el Sistema Nacional de Salud. En base a ello, en España durante el periodo comprendido entre 1999 y 2005, la ETV representó el 0,82% del total de altas hospitalarias. La tasa calculada de diagnósticos para el total de altas hospitalarias en 2005 fue de 103/100.000 habitantes, y la de diagnósticos totales (hospitalizados o no) de 154/100.000. El 53% fueron EP, con tendencia ascendente y una mortalidad del 11,6%; el 47% restante fueron TVP con tendencia descendente y una mortalidad del 2,3%. Además, el 4% de los pacientes hospitalizados por cualquier causa padecieron una ETV durante el ingreso, destacando el hecho de que tres cuartas partes de los episodios afectaron a individuos ingresados por patologías médicas (36). Desde el punto de vista económico, en España el coste total anual (directo e indirecto) para el sistema sanitario de la ETV se estima en 75,5 millones de euros, de los cuales dos tercios corresponden a la EP. Además, la mayor parte del mismo se corresponde con la atención hospitalaria. Esta cifra supone un incremento anual de un 8-9% durante el periodo 1999-2002 (37). En conclusión, tanto en España como en el resto del mundo la ETV representa un problema de salud pública de primer orden, con una elevada tasa

de morbimortalidad, de hospitalizaciones y de recurrencias, además de generar un gran impacto económico y contar con una incidencia en tendencia ascendente. Resulta por tanto imprescindible intensificar el esfuerzo destinado a mejorar la identificación de los pacientes de alto riesgo y la aplicación de protocolos de prevención.

### **1.1.3. Factores de riesgo**

Un factor de riesgo se define como toda aquella condición clínica que, de estar presente en un paciente, aumenta la probabilidad de que se desarrolle una determinada enfermedad. A lo largo de los años son varios los que se han asociado con la ETV. Conocerlos es de gran importancia ya que permite mantener un elevado nivel de sospecha clínica, realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad e indicar pautas de tromboprolifaxis cuando sea preciso. Se considera que los factores de riesgo más importantes en ETV son los siguientes: inmovilización, ingreso hospitalario, intervención quirúrgica reciente, procesos infecciosos y neoplasias (38).

Estos factores predisponentes pueden clasificarse de varias formas. Lo más habitual es dividirlos entre permanentes y transitorios, o entre hereditarios y adquiridos. Esto tiene relevancia desde el punto de vista clínico pues permite establecer la duración más adecuada de la terapia anticoagulante, ya que los individuos que presenten factores permanentes precisarán por lo general mantener el tratamiento de forma indefinida. En aquellos pacientes en que no se detecte ninguno de ellos, se considerará el episodio de ETV como idiopático o no provocado (39). A continuación, se detallan algunos de los factores de riesgo más habituales en ETV.

#### ***1.1.3.1. Factores de riesgo adquiridos***

##### ***1.1.3.1.1. Episodios de ETV previos***

El antecedente personal de ETV constituye uno de los principales factores de riesgo independientes de desarrollar un nuevo evento en el futuro (40,41), especialmen-

te si dicho cuadro viene asociado a otro factor considerado como de alto riesgo (una neoplasia activa por ejemplo) o permanente. La localización del cuadro también tiene importancia, ya que se ha observado que en los casos en que el primer episodio fue una EP lo más probable es que la recidiva también lo sea, mientras que si debutó como una TVP lo más habitual será que la recurrencia sea de nuevo una TVP (42). La historia familiar de ETV, especialmente en familiares de primer grado, también ha demostrado elevar significativamente el riesgo trombótico (40).

#### *1.1.3.1.2. Intervenciones quirúrgicas*

Las cirugías recientes constituyen uno de los principales factores predisponentes de ETV. Aquellos procedimientos quirúrgicos con mayor riesgo de trombosis son: la cirugía ortopédica mayor, la cirugía abdomino-pélvica por patología oncológica, la neurocirugía y la cirugía cardiovascular (43). No obstante también influyen otros factores, como el tipo de anestesia empleada, la duración de la hospitalización u otros intrínsecos al paciente (edad superior a 65 años, obesidad, neoplasias, antecedente de ETV, etc.) (25). Debido a la cuantiosa tasa de trombosis en estos casos, de las cuales más de la mitad de ellos suceden tras el alta hospitalaria (43), es imperativo aplicar unas correctas pautas de tromboprofilaxis, cuya duración dependerá de la intervención realizada y de las características del paciente. De hecho se ha demostrado que en los últimos años, gracias al uso generalizado de la tromboprofilaxis farmacológica, la incidencia de ETV en el postoperatorio inmediato de cirugías ortopédicas mayores ha disminuido significativamente (44). La herramienta de estimación de riesgo trombótico en pacientes quirúrgicos más empleada es la escala de Caprini, que en base a la puntuación obtenida en diferentes ítems establece cuatro categorías de riesgo de ETV, por lo que permite identificar aquellos individuos con indicación de terapia tromboproláctica (45). En un estudio reciente publicado en 2020 a partir de los datos de RIETE, se observó que de 3.296 pacientes analizados que fueron sometidos a una intervención quirúrgica no oncológica, el 54%

debutó con EP, de los cuales el 15% presentó una evolución desfavorable y el 4% falleció. El riesgo de ETV seguía siendo elevado en el segundo mes tras la cirugía (27% de casos diagnosticados tras las primeras 4 semanas). Además, sólo el 44% recibieron una pauta de tromboprofilaxis de alrededor de una semana de duración (46).

### *1.1.3.1.3. Inmovilización*

Una inmovilización prolongada favorece la estasis del flujo sanguíneo y dificulta el retorno venoso, lo que aumenta la probabilidad de presentar eventos trombóticos (25). Esto se puede producir a raíz de condiciones médicas como el encamamiento prolongado, la necesidad de reposo o la limitación funcional (parálisis de extremidades, etc.). Pero también se ha demostrado en situaciones cotidianas como los viajes prolongados, especialmente en aquellos pacientes que ya presenten algún otro factor de riesgo (47).

### *1.1.3.1.4. Ingresos hospitalarios*

Las hospitalizaciones también implican un aumento del riesgo de desarrollar ETV, independientemente de si se producen por causas médicas o quirúrgicas. Se considera que alrededor de la mitad de pacientes que ingresan en un hospital están en riesgo de padecer un evento trombótico, e incluso en un porcentaje elevado de casos son varios los factores de riesgo que se presentan de forma simultánea. Por ello es fundamental insistir en una adecuada terapia profiláctica siempre que esté indicada (48). Además, durante los ingresos hospitalarios puede ser necesario llevar a cabo determinados intervencionismos que multiplican el riesgo de ETV, entre los que destaca fundamentalmente la colocación de un catéter venoso central (49).

### *1.1.3.1.5. Cáncer*

Las neoplasias constituyen uno de los principales factores predisponentes de ETV, calculándose que aumentan el riesgo entre 1,6 y 6,7 veces respecto a la población

general (50). Esto se debe a diversas causas, como la liberación de factores procoagulantes que dan lugar a un estado de hipercoagulabilidad o al daño endotelial. Cualquier tipo de tumor puede favorecer la formación de trombos, aunque se ha observado que esto sucede con mayor frecuencia en adenocarcinomas (especialmente a nivel de páncreas, pulmón, próstata, colorrectal, ovario y mama) y en neoplasias hematológicas (51). Otras circunstancias que han demostrado influir en el riesgo de ETV son: el grado de extensión de la enfermedad, siendo mayor en caso de diseminación metastásica; el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, pues se considera que hay más riesgo en los primeros 6 meses (51); y si el paciente se encuentra en tratamiento quimioterápico activo (52). Para poder determinar el riesgo trombótico en los pacientes oncológicos, se han elaborado y validado herramientas como la escala de Khorana (53). Cabe también señalar que una ETV puede incluso constituir el síntoma de debut de una neoplasia oculta (54). A pesar de ello, existe controversia sobre si es pertinente realizar cribados de forma sistemática; actualmente se considera que la prevalencia de cáncer oculto es baja y por tanto no se recomienda su realización. Con el objetivo de identificar a aquellos individuos que podrían beneficiarse de un cribado, se diseñó un estudio de casos y controles en una cohorte de pacientes con ETV incluidos en el registro RIETE entre 2001 y 2014. Los casos incluyeron el cáncer detectado después de los primeros 30 días y hasta 24 meses después del diagnóstico de ETV. De 5.863 pacientes elegibles, 444 (7,6%) fueron diagnosticados de neoplasia oculta. Las variables asociadas a un mayor riesgo de cáncer fueron las siguientes: género masculino, edad superior a 70 años, enfermedad pulmonar crónica, anemia, trombocitosis, ETV previa y cirugía reciente. A partir de estas variables, se elaboró la primera escala pronóstica de neoplasia oculta en pacientes con ETV aguda, asignando 1 punto al género masculino, enfermedad pulmonar crónica y aumento del recuento plaquetario; 2 puntos a la edad > 70 años y la anemia; y 2 puntos negativos a la ETV postoperatoria o previa. La proporción de pacientes con enfermedad oncológica que obtuvo una puntuación inferior o igual a 2 fue del 5,8% (241 de 4.150), mientras que

en aquellos que obtuvieron una puntuación de 3 o superior fue del 12% (203 de 1.713). Además, las localizaciones más frecuentes de neoplasia oculta en varones fueron: pulmón (26%), próstata (17%) y colorrectal (10%); por su parte, en las mujeres fueron las siguientes: colorrectal (19%), mama (12%), útero (9,1%) y hematológicos (8,6%) (55).

### *1.1.3.1.6. Embarazo y puerperio*

El aumento de riesgo de trombosis venosa que ocurre durante el embarazo se debe fundamentalmente a dos mecanismos: en primer lugar, la gestación se considera un estado de hipercoagulabilidad *per se*; en segundo lugar, el aumento del tamaño uterino produce una dificultad para el retorno venoso. A consecuencia de ello, la incidencia de ETV en mujeres embarazadas es superior a la de mujeres no gestantes a la misma edad, estimándose un riesgo entre 4 y 5 veces superior (56). En cuanto al momento de aparición, en un estudio publicado en 2007 a partir de los datos de RIETE se observó que los eventos sucedieron con mayor frecuencia durante los trimestres primero (40% de casos) y tercero (42%), siendo menos habitual en el segundo (18%) (57). El periodo de puerperio es considerado el de mayor riesgo, especialmente para EP. La importancia de esta patología en este perfil de pacientes es tal que a día de hoy la EP constituye una de las principales causas de muerte materna en los países desarrollados, con una tasa de mortalidad de 2-3 casos por cada 100.000 nacidos vivos en Estados Unidos (58).

### *1.1.3.1.7. Fármacos*

Son varios los grupos de fármacos que se han asociado con un aumento del riesgo de ETV. Probablemente los que han alcanzado mayor repercusión sean los anticonceptivos hormonales orales (ACHO), que constituyen la principal causa de ETV en mujeres en edad fértil. La incidencia de eventos trombóticos es mayor en los primeros meses de tratamiento, con los ACHO de tercera generación, o en pacientes que además son obesas y fumadoras (59,60). No obstante, el riesgo absoluto de ETV en mujeres en edad fértil

que los emplean sigue siendo relativamente bajo. La terapia hormonal sustitutiva también se asocia a un riesgo entre 2 y 3 veces mayor respecto a la población general (25).

La utilización de agentes antipsicóticos también aumenta significativamente el riesgo de presentar eventos trombóticos, destacando especialmente los de baja potencia, seguidos de los atípicos; los de alta potencia como el haloperidol parecen ser los más seguros (61). Otros fármacos que acrecientan el riesgo de ETV son los agentes antineoplásicos (como tamoxifeno, lenalidomida o talidomida), el acetato de megestrol (62) o los glucocorticoides (63).

#### *1.1.3.1.8. Factores de riesgo cardiovascular*

Cada vez se dispone de mayor evidencia acerca de la asociación que existe entre la arterioesclerosis y la ETV. A raíz de ello se ha analizado el papel que desempeñan los distintos FRCV como posibles factores predisponentes de trombosis venosa. De todos ellos, la obesidad es la condición clínica en la que de forma más nítida se ha constatado un incremento del riesgo de ETV, tal y como se recoge en varios estudios. No obstante, otras entidades que clásicamente estaban relacionadas con patología arterial, como la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), la edad avanzada, el tabaquismo o la dislipemia (DLP), también han demostrado más recientemente contribuir al desarrollo de eventos trombóticos en la circulación venosa (64–67).

#### *1.1.3.1.9. Síndrome antifosfolipídico*

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es la principal trombofilia adquirida a nivel mundial. Se define por la presencia de criterios clínicos (episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos y/o morbilidad prenatal, como abortos espontáneos no explicables por otras causas) junto con criterios de laboratorio (presencia de anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas o anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína-I, en 2 determinaciones separadas al menos 12 semanas). Puede ser primario o secundario a

enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, etc. Es más frecuente en mujeres jóvenes. En cuanto a la trombosis, la afectación venosa es más habitual que la arterial. Su presentación clínica más frecuente es la TVP de miembros inferiores. De los distintos anticuerpos, el anticoagulante lúpico es el que tiene mayor grado de asociación con la ETV (68,69).

### *1.1.3.1.10. Patologías infecciosas*

Existe también abundante literatura científica en que se subraya la relación entre procesos infecciosos agudos y el desarrollo de ETV, produciéndose en estos casos un aumento transitorio del riesgo de trombosis independientemente del foco de la infección (70,71). Merece la pena destacar de forma particular la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que se ha descrito que los pacientes afectados presentan un riesgo significativamente superior respecto a la población general, especialmente si están recibiendo tratamiento antirretroviral (72).

Desde el primer brote surgido en China a finales de 2019, la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha desencadenado una pandemia global de devastadoras consecuencias. Entre su amplio abanico de manifestaciones clínicas, pronto se observó un importante aumento de incidencia de complicaciones tromboembólicas en los individuos afectados, incluyendo tanto episodios de EP como de TVP. Constituyen además una importante causa de morbimortalidad en estos pacientes. Dicho incremento se vio refrendado en numerosas revisiones publicadas desde entonces, afectando especialmente a aquellos pacientes con cuadros graves o que precisaron ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Fisiopatológicamente se ha asociado a la suma de varios mecanismos, como la respuesta inflamatoria desencadenada en respuesta a la viremia, la disfunción endotelial que se produce tanto a nivel pulmonar como fuera de ellos, o al estado de hipercoagulabilidad descrito en los sujetos con Covid-19 (73–75).

#### *1.1.3.1.11. Otras patologías*

La patología específica del territorio venoso también se asocia con un mayor riesgo de desarrollar ETV. Es el caso de la trombosis venosa superficial (TVS), que favorece la aparición de TVP (76), así como de la insuficiencia venosa crónica o de las venas varicosas (77).

Se ha publicado asimismo la asociación de la ETV con diversas patologías originadas en otros aparatos. A nivel del sistema cardiopulmonar, se ha observado que en pacientes con ICC aumenta moderadamente el riesgo de trombosis venosa, especialmente en individuos con fracción de eyección de ventrículo izquierdo reducida (78). Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) también parecen presentar un mayor riesgo, sobre todo durante las exacerbaciones (79). La enfermedad renal crónica (ERC) favorece a su vez la aparición de ETV, fundamentalmente en sus estadios finales, incluida la hemodiálisis, o en presencia de albuminuria (80). Lo mismo sucede en el síndrome nefrótico, que induce de forma más marcada el desarrollo de TVP de miembros inferiores (81). En la cirrosis hepática se produce una disminución de factores de la coagulación como las proteínas C y S, antitrombina o plasminógeno, además de hipoalbuminemia, lo que favorece la aparición de complicaciones tromboembólicas, aunque en estos pacientes existe simultáneamente un mayor riesgo de sangrado (82). Finalmente, otros cuadros que se han asociado con un incremento del riesgo de ETV son: patologías de origen gastrointestinal como la enfermedad inflamatoria intestinal (83); cuadros reumatológicos o autoinmunes como la artritis reumatoide, la enfermedad de Behçet, etc. (84); procesos hematológicos como el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, la coagulación intravascular diseminada, la policitemia vera, la anemia de células falciformes o la trombocitemia esencial; y metabolopatías como la homocistinuria o la hiperhomocisteinemia.

### ***1.1.3.2. Factores de riesgo hereditarios***

#### *1.1.3.2.1. Trombofilias congénitas*

Las trombofilias hereditarias se definen como aquellas alteraciones congénitas de la coagulación originadas por mutaciones genéticas y alteraciones de proteínas que predisponen a la aparición de ETV. A continuación, se detallan las que cuenta con mayor relevancia clínica.

El déficit de antitrombina III fue la primera trombofilia congénita identificada (en el año 1965 por Egeberg), es de herencia autosómica dominante y es la que se caracteriza por presentar mayor riesgo trombótico (incrementa el riesgo de ETV más de 10 veces respecto a la población general). En la década de los 80 se describieron los déficits de proteínas C y S. Estas tres trombofilias son infrecuentes, con cifras de prevalencia en la población general inferiores al 0,5%. Todas ellas se consideran factores de riesgo fuertes para ETV, aumentando entre 5 y 10 veces el riesgo de desarrollar trombosis en la circulación venosa frente a los individuos no portadores. La incidencia anual de ETV es variable entre ellas, pero oscila de media entre el 1% y el 2%. Se asocian además a cuadros más graves, historia familiar de ETV, presentación en edades tempranas (por debajo de los 50 años) y en localizaciones inusuales, además de presentar una elevada tasa de recurrencias (85).

El factor V Leiden es una mutación puntual en la que se intercambia arginina por glutámico (Agr506Gln), lo que confiere resistencia frente a la proteína C activada. Esto conlleva un incremento del riesgo de ETV de 2 a 5 veces respecto a la población general, considerándose un factor de riesgo moderado, y una tasa de recidiva más baja en comparación con las alteraciones previas (alrededor del 1,4%). Es la trombofilia hereditaria más frecuente, pudiéndose encontrar en aproximadamente el 4% de la población general y hasta en una quinta parte de los pacientes con ETV (86,87).

La mutación G20210 del gen de la protrombina produce un aumento de los niveles de protrombina en plasma respecto a los pacientes que no presentan esta alteración

genética. Tiene también una prevalencia elevada en la población general, especialmente en caucásicos, y su repercusión es similar a la del factor V Leiden: sube entre 2 y 5 veces el riesgo de ETV con una tasa de recurrencia del 1,2% (factor de riesgo moderado) (88).

#### *1.1.3.2.2. Hiperhomocisteinemia*

La homocisteína es un aminoácido que se metaboliza a cisteína o a metionina, precisando para ello la actuación de cofactores: las vitaminas B12 o B6. La hiperhomocisteinemia se define como una elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína por encima de 15 mmol/L y, aunque ha sido incluida en este apartado, puede tratarse tanto de una alteración congénita como adquirida. Los déficits congénitos se deben a la alteración del gen de la cistationina B--sintetasa asociado a la homocistinuria y a la del gen de la metil-tetrahidrofolato reductasa. Los déficits adquiridos son secundarios a deficiencias de las vitaminas B12, B6 o ácido fólico, o a determinados fármacos. La hiperhomocisteinemia se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo tanto de trombosis venosas como arteriales, además de relacionarse con recurrencias de ETV, especialmente en pacientes jóvenes (89). No obstante, la elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína se puede encontrar en un 5-7% de los sujetos sanos (90). La indicación de tratar esta alteración de forma sistemática es controvertida, pues la reducción de sus niveles mediante las estrategias terapéuticas disponibles (fundamentalmente suplementos vitamínicos para corregir el déficit de folato y vitaminas B) no ha demostrado de forma fehaciente una disminución de los eventos trombóticos adversos (91,92).

#### **1.1.4. Tratamiento de la ETV**

El tratamiento de la ETV se basa en la administración de fármacos anticoagulantes. A día de hoy existen distintos agentes terapéuticos que se diferencian, entre otras

cuestiones, por la forma de administración, dividiéndose en dos grandes grupos: orales y parenterales. La anticoagulación permitirá prevenir la progresión del trombo y disminuir el riesgo de recurrencias y de complicaciones a largo plazo, mientras que de la disolución del trombo se encargará el sistema fibrinolítico fisiológico del paciente. No obstante, en algunos casos concretos puede estar indicado actuar de forma directa a nivel del trombo mediante agentes fibrinolíticos (fibrinólisis sistémica o dirigida con catéter) o mediante la extracción quirúrgica del mismo, con el objetivo de tratar de restablecer el flujo del sistema venoso profundo.

El manejo terapéutico de la ETV está dividido en dos fases bien diferenciadas. En primer lugar, el tratamiento de la fase aguda, es decir, el que se administra en los primeros días desde el diagnóstico de ETV. Tiene como objetivos fundamentales evitar la progresión del trombo y reducir el riesgo de EP en los casos de TVP. Los fármacos más empleados son las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Una vez finalizada esta etapa, los objetivos principales de la anticoagulación serán evitar recidivas y disminuir el riesgo de complicaciones posteriores, como el síndrome posttrombótico (SPT) o la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC). La duración del tratamiento, a día de hoy, continúa siendo controvertida y depende de múltiples factores, como el riesgo individual del paciente, la presentación clínica, si se trata de una recidiva, etc. Los fármacos más empleados en esta fase son los antagonistas de la vitamina K (AVK) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), aunque en determinadas situaciones, como los pacientes oncológicos o en embarazadas, se siguen empleando las HBPM como primera opción (93,94).

Se realiza a continuación una breve reseña de los agentes anticoagulantes más utilizados en el manejo clínico de la ETV, dividiéndolos en dos grandes grupos: fármacos parenterales y fármacos orales.

### ***1.1.4.1. Fármacos parenterales***

#### *1.1.4.1.1. Heparina no fraccionada*

La heparina no fraccionada (HNF) es un glicosaminoglicano constituido por un conjunto heterogéneo de mucopolisacáridos altamente sulfatados que se une a la anti-trombina mediante una secuencia de cinco azúcares, denominada pentasacárido esencial. Ejerce así su efecto anticoagulante de forma indirecta a través de la activación de la antitrombina. También produce inactivación de la trombina por el cofactor II de la heparina e inhibición de la activación del factor Xa, mecanismos que poseen una acción anticoagulante menor. La HNF presenta un peso molecular comprendido entre 3.000 y 30.000 daltons. No se absorbe por vía oral, por lo que debe administrarse por vía subcutánea o por vía endovenosa continua. El aclaramiento de la HNF se realiza por vía renal y mediante su unión a células endoteliales y macrófagos. Su principal efecto adverso es el riesgo de complicación hemorrágica. Para disminuir este riesgo debe ser monitorizada de forma estricta mediante medición periódica del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), considerándose que el paciente se encuentra en rango terapéutico si el valor de TTPA está comprendido entre 1,5 y 2,5 veces su valor normal. Esta dificultad para mantener la perfusión en rango terapéutico estable y seguro constituye uno de sus principales inconvenientes, junto con el hecho de necesitar mantener el ingreso hospitalario del paciente y limitar su movilidad. Otros posibles efectos adversos reseñables son la trombocitopenia inducida por la heparina y la osteoporosis. Una de sus principales ventajas es que dispone de un antídoto capaz de revertir rápidamente su efecto anticoagulante en caso de complicación hemorrágica: el sulfato de protamina (95,96).

#### *1.1.4.1.2. Heparinas de bajo peso molecular*

La aparición de las HBPM, a finales de los años 80, supuso una auténtica revolución en el tratamiento de la ETV. Su perfil de eficacia y seguridad resulta muy ventajoso frente a la HNF, por lo que la han reemplazado casi por completo. Las HBPM se obtie-

nen a partir de la HNF mediante despolimerización de sus cadenas por métodos químicos o enzimáticos, dando lugar a fragmentos con un peso molecular inferior, comprendido en un rango medio de entre 4.000 y 5.000 daltons. Este menor tamaño de sus cadenas es el responsable de las diferencias farmacocinéticas entre ambos fármacos. En efecto, las HBPM presentan menor unión a las proteínas plasmáticas, lo que les confiere un efecto anticoagulante más predecible sin necesidad de monitorización, y menor unión a células endoteliales y a macrófagos, lo que da lugar a una mayor biodisponibilidad y vida media permitiendo su administración en dosis única diaria; además, se unen menos a las plaquetas, por lo que la incidencia de trombocitopenia inducida por heparina es inferior. En cuanto al mecanismo de acción, las HBPM poseen una menor actividad inhibitoria de la trombina en relación con el factor Xa, lo que implica un balance riesgo-beneficio más favorable y una relación dosis-respuesta más predecible frente a la HNF (96).

Se administran por vía subcutánea con una biodisponibilidad del 90%, en dosis ajustadas en función del peso del paciente. Se eliminan por vía renal, requiriendo ajuste de dosis en pacientes con aclaramientos de creatinina por debajo de 30 mL/min. En general no precisa monitorización de laboratorio, exceptuando algunos casos excepcionales, como por ejemplo en pesos extremos, niños o mujeres embarazadas (97). No obstante, se considera que su acción anticoagulante es idónea si se obtiene un intervalo de actividad anti-Xa comprendido entre 0,6 y 1 U/ml determinado a las 4 horas de su administración, ya que es el momento en el que su efecto es máximo. Como inconveniente frente a la HNF, no se dispone de antídoto específico (el sulfato de protamina se puede emplear, pero sólo revierte una fracción variable del efecto anti-Xa). A día de hoy hay cinco tipos de HBPM comercializadas en España, cada una con su posología específica, considerándose terapéuticamente equivalentes: enoxaparina, bemiparina, tinzaparina, deltaparina y nadroparina (98). En una revisión Cochrane publicada en 2010, las HBPM demostraron ser más seguras y eficaces que la HNF en el tratamiento de la ETV. En los pacientes tratados con HBPM se observó de forma significativa una tasa inferior de

complicaciones tromboembólicas y hemorragias graves durante la fase aguda, así como una menor mortalidad global durante el seguimiento, en comparación con aquellos en que se empleó HNF (99).

#### *1.1.4.1.3. Fondaparinux*

Fondaparinux es un análogo sintético del pentasacárido de unión a la antitrombina que se encuentra presente en las cadenas de la HNF y HBPM. Presenta un peso molecular de 1.728 daltons. Gracias a su estructura modificada muestra mayor afinidad para la antitrombina que el pentasacárido original y una semivida más larga. Se administra por vía subcutánea absorbiéndose rápidamente y por completo. En consecuencia, tiene como principales ventajas una respuesta anticoagulante rápida y predecible, una posología cómoda al administrarse en dosis única diaria, sin necesidad de ser monitorizado a través de controles de laboratorio. Se elimina por vía renal, precisando ajuste de dosis en pacientes con ERC moderada o grave. Por contra, su efecto anticoagulante no se revierte con el sulfato de protamina, aunque en caso de que se produzca una hemorragia grave a consecuencia del fondaparinux se puede administrar factor VIIa recombinante, incluido en el complejo protrombínico. Está especialmente indicado como alternativa a las HBPM en la trombopenia inducida por heparina (96,100). En el tratamiento de la TVP de miembros inferiores, fondaparinux ha demostrado ser no inferior a enoxaparina con idéntico perfil de seguridad (101).

#### *1.1.4.2. Fármacos orales*

##### *1.1.4.2.1. Antagonistas de la vitamina K (AVK)*

Los fármacos dicumarínicos o AVK son productos derivados de la 4-hidroxicumarina, que durante más de 60 años han sido los anticoagulantes orales de elección. Su mecanismo de acción se basa en interferir en el metabolismo de la vitamina K a nivel hepático: inhiben la conversión de la vitamina K a su forma activa y como consecuencia de

ello disminuyen la síntesis de los factores II, VII, IX y X de la coagulación. En España existen dos tipos de AVK: acenocumarol (Sintrom®) y warfarina (Aldocumar®). El primero es el empleado de forma mayoritaria en nuestro país, y su diferencia fundamental con la warfarina es que esta última presenta una semivida más larga (29-45 horas frente a 0,5-9 horas). Los AVK se administran por vía oral con una excelente biodisponibilidad, son absorbidos rápida y completamente desde el tubo digestivo y se eliminan por vía renal. Son capaces de traspasar la barrera placentaria, por lo que están contraindicados durante la gestación. Su metabolización se lleva a cabo a través de la enzima CYP2C9 del sistema del citocromo P450, lo que conlleva un gran número de interacciones con otros fármacos que se metabolizan por la misma vía (102).

La relación dosis-respuesta es muy variable entre diferentes individuos y dentro de un mismo paciente. Se precisa por tanto de un seguimiento estrecho de la dosis a administrar para reducir el riesgo de infradosificación (anticoagulación insuficiente y por tanto riesgo de recurrencias trombóticas) o sobredosificación (aumenta el riesgo hemorrágico). La monitorización del tratamiento con AVK se realiza a través de la Ratio Internacional Normalizada (INR), una forma de estandarización del tiempo de protrombina. Para la mayoría de indicaciones, entra las que se incluye la ETV, se considera que el efecto anticoagulante es eficaz si se obtiene un valor de INR comprendido entre 2 y 3 (103). Es importante tener en cuenta que, tras el inicio del tratamiento con AVK, dicho efecto se logra a los 2 ó 3 días. Por lo tanto, en caso de que se precise una anticoagulación precoz, como para el manejo inicial de la ETV, será imprescindible iniciar tratamiento de forma simultánea con fármacos parenterales como las HBPM. Una vez se logre un valor de INR dentro del intervalo terapéutico en dos mediciones llevadas a cabo con una diferencia de 24 horas, se puede suspender el tratamiento parenteral y proseguir con los AVK en monoterapia.

Como inconvenientes de los AVK, cabe mencionar que su efecto anticoagulante puede verse influenciado por múltiples factores: mala adherencia terapéutica o errores

de dosificación, interacción con otros fármacos, alimentación rica en vitamina K (como las verduras de hoja verde) o ingesta de productos de herboristería, enfermedades intercurrentes, factores genéticos, etc. Otra desventaja es su estrecha ventana terapéutica, que implica la necesidad de monitorizar periódicamente los niveles de INR. Respecto al riesgo hemorrágico, el principal factor predictor es la intensidad de la anticoagulación: aumenta de forma sustancial con un INR superior a 5. En caso de sobredosificación, si el paciente se encuentra estable o con sangrado leve, la reversión de los AVK se puede realizar mediante la suspensión del fármaco; en caso de que se precise una reversión rápida está indicada la administración de fitomenadiona. Cuando ésta deba ser urgente (a consecuencia de una hemorragia masiva o de que el paciente se encuentre inestable) se puede emplear plasma fresco o complejo protrombínico, que es más efectivo para disminuir el INR pero tiene mayor riesgo de trombosis (104). Los AVK poseen también varias ventajas, como su administración por vía oral en dosis única diaria, su bajo coste económico o su vida media larga, que permite que la omisión de una dosis no suela tener trascendencia clínica.

#### *1.1.4.2.2. Anticoagulantes orales de acción directa*

En los últimos años se han desarrollado los ACOD, fármacos que se administran por vía oral y carecen de muchas de las limitaciones de los AVK. Existen cuatro aprobados en España, que se diferencian entre sí por ejercer una acción inhibitoria directa frente a la trombina (dabigatran etexilato) o frente al factor Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxaban). Se absorben rápidamente tras su administración oral y tienen una vida media relativamente corta. Presentan una serie de ventajas respecto a los AVK. Debido a su farmacocinética predecible, en la mayoría de los pacientes los ACOD no requieren monitorización rutinaria de laboratorio. Carecen prácticamente de interacciones dietéticas y cuentan con un menor número de interacciones farmacológicas. Además, a consecuencia de su acción directa se caracterizan por un inicio y fin más rápido del efecto anticoa-

gulante (102,105). No obstante, también poseen algunos inconvenientes, entre los que destaca su elevado precio. Dabigatran es el único ACOD que dispone de antídoto a día de hoy, denominado Idarucizumab (106). Otros antídotos se encuentran en fase de desarrollo para el resto de ACOD. Numerosos estudios señalan que los ACOD disponen de un mejor perfil de riesgo-beneficio frente a los AVK, con una reducción significativa del riesgo hemorrágico (especialmente a expensas de las hemorragias intracraneales) y de la mortalidad global (107,108). Es por ello que en las guías de manejo terapéutico de ETV más recientes, como la publicada en 2016 por el *American College of Chest Physicians* (94) o la guía de diagnóstico y tratamiento de la EP publicada en 2019 por la Sociedad Europea de Cardiología (22), se recomiendan los ACOD por delante de los AVK. Sin embargo, a día de hoy, en España esta recomendación está limitada en la práctica por su elevado precio y la ausencia de financiación para esta indicación.

### **1.1.4.3. Otros**

#### *1.1.4.3.1. Trombolíticos e intervenciones quirúrgicas*

Los fármacos trombolíticos son aquellos que inducen de forma directa la lisis del trombo, a diferencia de los agentes anticoagulantes cuyo objetivo es impedir su progresión, mientras el sistema fibrinolítico del paciente es el que se encarga de disolverlo. En consecuencia, son agentes que favorecen la resolución del trombo a expensas de un mayor riesgo hemorrágico. Existen distintos tipos de tratamiento en función de las características del paciente y de la forma de presentación. La trombólisis sistémica está indicada en EP de alto riesgo, siendo el activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA) el fármaco más empleado. En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas como la trombólisis percutánea dirigida con catéter o la fármaco-mecánica, que parecen presentar menor riesgo hemorrágico y pueden emplearse en casos seleccionados de EP de alto riesgo o de TVP iliofemoral extensa. La utilización de estas técnicas no altera la pauta y duración de la terapia anticoagulante posterior (22,109,110).

En última instancia se pueden emplear técnicas quirúrgicas para lograr la retirada del trombo, como la embolectomía quirúrgica, indicada en pacientes muy seleccionados como aquellos con EP de alto riesgo y contraindicación para trombólisis sistémica (22).

#### *1.1.4.3.2. Filtro de vena cava*

El filtro de vena cava inferior (FVCI) es un dispositivo endovascular que se inserta de forma percutánea desde las venas yugulares, subclavias o femorales (según el modelo) y se implanta en la vena cava inferior, generalmente a nivel infrarrenal, previniendo la migración de trombos desde las venas de las extremidades inferiores hacia la circulación pulmonar. Su objetivo es evitar la aparición de EP en pacientes que debutan con TVP y las EP recurrentes. Estos dispositivos están indicados en individuos que presentan alguna contraindicación absoluta para recibir tratamiento anticoagulante (hemorragia activa) o en aquellos que deben suspenderlo, generalmente por presentar un riesgo hemorrágico muy elevado (93,94,111). Algunas indicaciones más controvertidas son aquellos pacientes con EP recidivante a pesar de recibir un tratamiento adecuado, o bien quienes deben ser sometidos a una intervención quirúrgica no demorable (cirugía oncológica, hematomas subdurales, etc.) (112). Hay que tener en cuenta que la colocación de un FVCI no es un procedimiento terapéutico sino profiláctico, por lo que los pacientes deberán reiniciar el tratamiento anticoagulante lo antes posible una vez se haya controlado el riesgo hemorrágico, sin que esta intervención influya en la duración del tratamiento. Los FVCI deben ser retirados siempre que sea técnicamente posible y ya no aporten beneficio clínico (113). En los estudios publicados hasta la fecha, estos dispositivos han demostrado reducir la incidencia de EP y aumentar ligeramente la de TVP, sin repercusión en términos de supervivencia (114).

## **1.2. Oclusión venosa retiniana**

### **1.2.1. Definición, perspectiva histórica y clasificación**

La oclusión venosa retiniana (OVR), también conocida como trombosis venosa retiniana, es un trastorno vascular que se define como la interrupción del flujo sanguíneo a nivel de la red vascular venosa retiniana. Se caracteriza por la aparición de congestión y dilatación de las venas de la retina debido a un aumento de la presión sanguínea venosa a dicho nivel, dando lugar a edema y hemorragias intrarretinianas, exudados retinianos, edema macular e incluso un grado variable de isquemia (115–121).

Para denominar a esta entidad se han empleado diversas nomenclaturas desde su primera publicación en la literatura, variaciones que se han debido a los paulatinos avances en el conocimiento de la enfermedad. Fue descrita por primera vez en 1854 por Leibreich, siendo denominada “apoplejía retiniana”; poco después, Leber empleó el término “retinitis hemorrágica” en su trabajo publicado en 1877 (122). Coats fue probablemente el primero en sugerir dos tipos distintos de OVR central en el año 1906: una con hallazgos oftalmoscópicos característicos descritos como de “sangre y trueno”, importante pérdida visual y mal pronóstico; y otra con cambios oftalmoscópicos leves, adecuada agudeza visual generalmente y un pronóstico relativamente bueno (123). Décadas más tarde, Walsh realizó una subdivisión entre OVR primarias y secundarias en función de si existía asociación o no con alguna enfermedad sistémica subyacente (124), aunque ésta tiene escasa utilidad práctica en la actualidad.

La OVR constituye una importante causa de pérdida visual a nivel mundial, especialmente en personas mayores, considerándose la segunda causa de retinopatía vascular tras la retinopatía diabética (125,126). Desde que fue descrita por primera vez en el año 1854, se han realizado notables avances en el conocimiento de la misma. No obstante, a pesar de su considerable prevalencia y de su importante morbilidad visual, el volumen de estudios publicados en la literatura es claramente inferior al de otras entidades incluidas

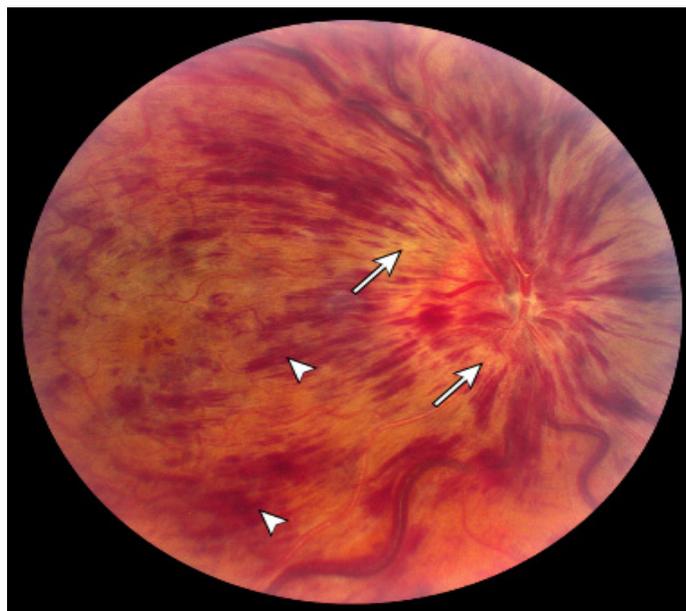
dentro del espectro de la ETV, como la EP o la TVP. A raíz de ello quedan aún numerosas cuestiones por aclarar, referentes fundamentalmente a la patogenia de la enfermedad, a sus factores de riesgo y potencial asociación con eventos cardiovasculares, o incluso relativas a su manejo terapéutico (127).

A día de hoy, la OVR se clasifica en función de la localización anatómica de la oclusión (128–130) en 3 subtipos:

- Oclusión de la vena central de la retina (OVCR): aquella que se produce a consecuencia de un trombo en la vena central de la retina, a nivel de la lámina cribosa del nervio óptico, provocando la afectación de toda la retina. Son las que generalmente producen mayor pérdida visual y superior tasa de complicaciones. Éstas se subdividen a su vez en isquémicas y no isquémicas, en función de si se conserva o no la perfusión vascular (116,117). Las primeras implican con frecuencia una mayor morbilidad visual y tienen peor pronóstico, dado que favorecen la neovascularización (por encima del 30% de casos) y la aparición de complicaciones locales como el glaucoma neovascular (131–133). Un tercio de las OVCR inicialmente catalogadas como no isquémicas pueden convertirse en isquémicas a lo largo de su evolución (134). Además, en ocasiones resulta imposible categorizar determinados casos como isquémicos o no isquémicos en la evaluación inicial, dado que la presencia de abundantes hemorragias retinianas puede impedir una correcta visualización del lecho capilar mediante la angiografía con fluoresceína. Estos casos pueden ser clasificados en una tercera categoría, denominada indeterminada o hemorrágica, y estos pacientes deben ser reevaluados más adelante cuando las hemorragias empiezan a resolverse. No obstante, la mayoría de casos terminarán desarrollando isquemia a lo largo del seguimiento, por lo que en algunos estudios se les considera directamente como tal.
- Oclusión de rama venosa de la retina (ORVR): aquella que se produce a consecuencia de la oclusión de una vena situada en el sistema venoso distal de la

retina, produciendo afectación a nivel únicamente del territorio de dicha rama. Su localización será por tanto típicamente distal a la lámina cribosa, generalmente a nivel de los cruces arteriovenosos. Su prevalencia es mayor que la de la OVCR, considerándose que es entre 2 y 3 veces más frecuente. En función de la rama afectada, desde la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) se subdivide en 3 categorías (135):

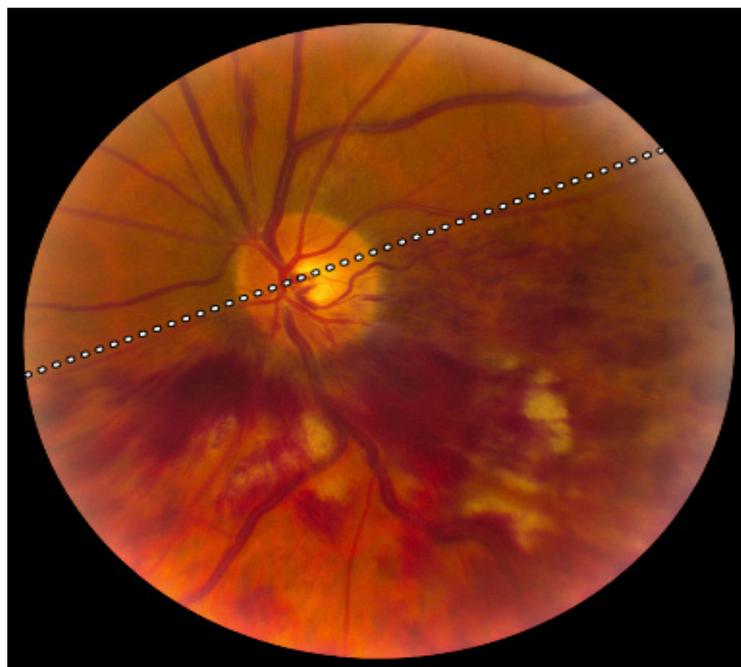
- ORVR mayor o principal: oclusión de una rama de primer orden fuera de la papila, pero con afectación de ramas maculares.
  - ORVR macular o menor: afectación sólo de una rama macular.
  - ORVR periférica o secundaria: oclusión de una rama venosa que no afecta a la circulación macular.
- Oclusión venosa hemirretiniana (OVHR): considerada una variante intermedia entre ORVR y OVCR, aunque su curso clínico, pronóstico y manejo están más próximos de la OVCR (136). La oclusión se produce a nivel de un tronco de la vena central de la retina, afectando exclusivamente a la mitad de la misma, ya sea la parte superior o la inferior. Es la menos frecuente de las variantes.



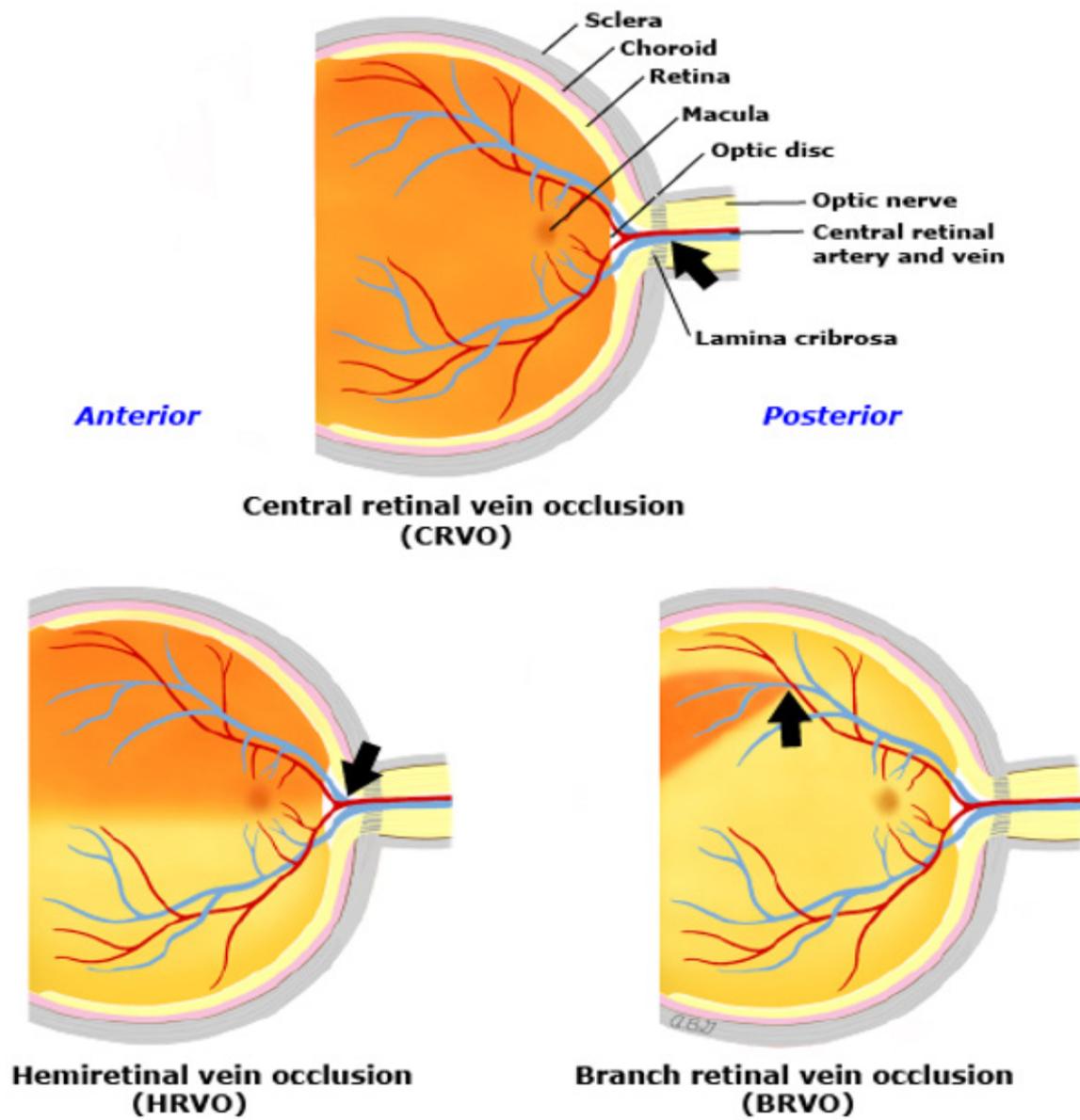
**Figura 1:** Imagen de fondo de ojo de una OVCR. Se observan hemorragias intrarretinianas (cabezas de flecha) y exudados algodonosos (flechas) en los 4 cuadrantes.



**Figura 2:** Imagen de fondo de ojo de una ORVR (rama superotemporal).



**Figura 3:** Imagen de fondo de ojo de una OVHR. La línea de puntos separa la hemirretina afectada, en que se aprecian abundantes zonas hemorrágicas, de la no afectada.



**Figura 3:** Clasificación anatómica de la OVR. Las flechas negras muestran el lugar de la oclusión en cada subtipo.

## 1.2.2. Epidemiología

### 1.2.2.1. Prevalencia e incidencia

La OVR es una patología que produce una importante morbilidad visual. Constituye uno de los principales motivos de pérdida de agudeza visual, especialmente en personas mayores. Está considerada la segunda causa de retinopatía vascular, sólo superada por la retinopatía diabética. La ORVR es de 3 a 5 veces más frecuente que la OVCR, además de ser más prevalente en paciente jóvenes; de hecho, se estima que sólo el 10-15% de los casos de OVCR se producen en menores de 40 años (137,138). La presentación en todos los subtipos es típicamente unilateral. La afectación bilateral es infrecuente, se considera que se produce en aproximadamente entre el 5% y el 10% de los casos según las series (138,139), y se estima una probabilidad del 66% de que en ambos ojos se desarrolle el mismo subtipo de OVR (139).

La OVR es una patología que se caracteriza por presentar una considerable tasa de recurrencias, que pueden aparecer tanto en el mismo ojo como en el contralateral. Se estima que los pacientes afectados tienen un riesgo de entre el 1,4% y el 10% de desarrollar una recidiva desde el diagnóstico inicial (140,141), lo que conlleva a su vez un empeoramiento del pronóstico visual (142). Dicho riesgo es más elevado en los casos de ORVR (141). La HTA es considerada el principal factor asociado al desarrollo de OVR recurrentes, pues está presente en más del 80% de los casos, especialmente en aquellos individuos con mal control de sus cifras tensionales (143,144). Otros estudios han observado una posible asociación entre la dislipemia y la hiperhomocisteinemia con la aparición de recidivas (142,145), aunque la evidencia disponible es escasa.

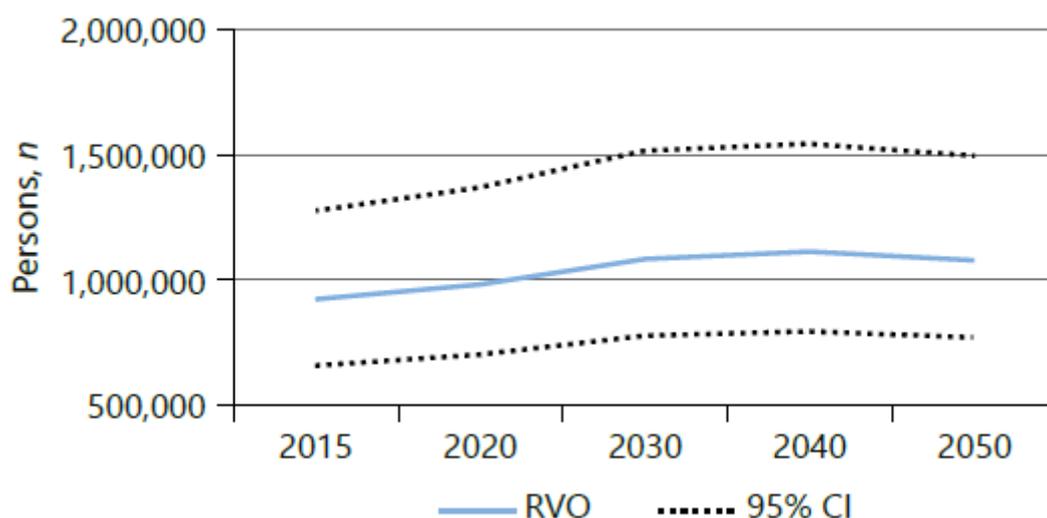
Algunos estudios epidemiológicos a nivel poblacional han realizado estimaciones acerca de la prevalencia de esta enfermedad. En el *Blue Mountains Eye Study*, llevado a cabo en Australia, se obtuvo una prevalencia de OVR en cualquiera de sus variantes del 0,7% en individuos de menos de 60 años y del 4,6% en mayores de 80 años; además,

7 de cada 10 casos diagnosticados fueron ORVR y no se observaron diferencias entre géneros (146). En el *Beaver Dam Eye Study*, estudio realizado en los Estados Unidos, se evidenció una prevalencia del 0,1% en OVCR y del 0,6% en ORVR, así como una incidencia acumulada al cabo de 15 años de 0,5% y 1,8% respectivamente (147,148). En el *Hisayama Study*, llevado a cabo en Japón, se reportó una prevalencia de OVR del 2,1% (2,0% para ORVR y 0,2% para OVCR) y una incidencia acumulada a los 9 años del 3% (2,7% para ORVR y 0,3% para OVCR), nuevamente aumentando progresivamente con la edad y sin diferencias entre géneros (149,150).

En la revisión sistemática publicada en 2010 por Rogers *et al.* se recopilaron datos procedentes de 15 estudios que incluían un total de 68.751 personas, con edades comprendidas entre 30 y 101 años, procedentes de Estados Unidos, Europa, Asia y Australia. Se estimó que en el año 2008 la OVR presentaba una prevalencia global del 0,52% (0,44% en ORVR y 0,08% en OVCR). Esta cifra aumentaba progresivamente con la edad, pero no se observaron diferencias en cuanto al género. Además, se obtuvo una mayor prevalencia de ORVR en asiáticos e hispanos y menor en caucásicos, aunque estas diferencias étnicas no alcanzaron significación estadística. La OVCR fue menos frecuente que la ORVR en todos los grupos étnicos y franjas de edad. Los datos obtenidos fueron extrapolados a la población global, estimándose que alrededor de 16,4 millones de personas de más de 30 años en todo el mundo estarían afectadas por una OVR, de los cuales 2,5 millones serían por OVCR y los 13,9 millones restantes por ORVR (151).

En el año 2018 se publicó una revisión que analizó el impacto epidemiológico de la OVR a nivel europeo (152). Se incluyeron 4 trabajos a partir de los cuales se obtuvieron datos sobre su prevalencia en 9 países europeos. No se identificaron estudios que reflejaran la incidencia de la OVR en Europa. De los estudios analizados, la prevalencia osciló entre el 0,5% en Alemania y el 1,1% en Francia, aunque estas diferencias se debieron muy probablemente a que la edad media del grupo francés era notablemente más elevada. A partir de esta revisión, basada en los 25.002 individuos analizados a partir

de los 4 trabajos incluidos, se estimó que la prevalencia de OVR en Europa es del 0,7% en individuos de más de 55 años de edad, datos consistentes con los publicados por Rogers *et al.* Se calculó que estos datos se traducían en alrededor de 900.000 ciudadanos europeos de más de 55 años afectados por OVR, siendo España el quinto país en número absoluto de casos, con una cifra aproximada de 85.000. Además, en base a las proyecciones demográficas realizadas de cara a las próximas décadas, se espera que el número de individuos diagnosticado de OVR haya aumentado por encima del 20% en el año 2050, alcanzando un total aproximado de 1,1 millones de personas afectadas, con las consecuencias económicas y sociosanitarias que ello conllevaría.



**Figura 5:** Proyección futura del número total de casos esperados de OVR en la población de la Unión Europea (cálculo estimado en base a los datos poblacionales de Eurostat).

RVO: *Retinal vein occlusion*. CI: *Confidence interval* (152).

Desde que Rogers *et al.* realizaron en el año 2010 la primera estimación de la prevalencia global de la OVR, han aparecido nuevas investigaciones poblacionales que hacen necesario actualizar dichos datos. En 2019 Song *et al.* publicaron el metaanálisis más reciente hasta la fecha, recopilando 22 estudios epidemiológicos (153). En base a los datos analizados, se estimó que en el año 2015 la prevalencia global de la OVR era del 0,77% para los individuos con edades comprendidas entre los 30 y los 89 años (0,64%

para ORVR y 0,13% para OVCR). Además, se confirmó un aumento progresivo con la edad y la ausencia de diferencias entre géneros, todo ello consistente con lo publicado previamente. Las cifras obtenidas son más elevadas que las reportadas por Rogers *et al.* Este incremento en el periodo comprendido entre 2008 y 2015 encontraría justificación en los cambios demográficos y el envejecimiento de la población, al tratarse de enfermedad altamente asociada a edades avanzadas. Además, la incidencia acumulada a los 5 años fue del 0,86%, y a los 10 años del 1,63%. Al extrapolar estos datos a la población mundial, se estima que en el año 2015 un total de 28,06 millones de personas estarían afectadas por una OVR, de las cuales un 83,3% (23,38 millones) presentarían ORVR y el 16,7% (4,67 millones) restante OVCR. Esto da cuenta de la importancia de una entidad que no sólo produce una importante afectación visual, sino que se encuentra en auge y cuyas cifras se espera que crezcan en los próximos años a consecuencia de las características demográficas de nuestra sociedad.

**Tabla 1:** Prevalencia global de la OVR, OVCR y ORVR ajustada por edad y sexo, estimada en base a la estructura demográfica del año 2015 (153)

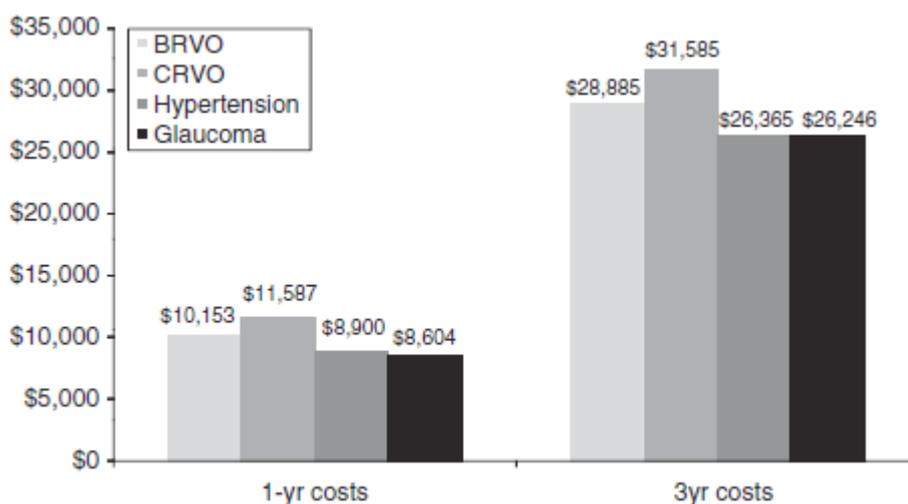
AGE GROUP (YEARS)	PREVALENCE OF ANY RVO (%)		PREVALENCE OF BRVO (%)		PREVALENCE OF CRVO (%)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
30-39	0.26 (0.18-0.38)	0.26 (0.18-0.38)	0.23 (0.16-0.32)	0.23 (0.17-0.32)	0.03 (0.01-0.06)	0.03 (0.01-0.06)
40-49	0.44 (0.31-0.62)	0.44 (0.32-0.63)	0.38 (0.28-0.52)	0.39 (0.28-0.53)	0.06 (0.03-0.10)	0.06 (0.03-0.10)
50-59	0.74 (0.53-1.02)	0.74 (0.54-1.03)	0.63 (0.46-0.86)	0.63 (0.47-0.86)	0.11 (0.08-0.16)	0.11 (0.07-0.16)
60-69	1.23 (0.90-1.69)	1.24 (0.91-1.71)	1.02 (0.75-1.39)	1.03 (0.76-1.41)	0.21 (0.15-0.30)	0.21 (0.15-0.30)
70-79	2.06 (1.50-2.84)	2.09 (1.51-2.88)	1.66 (1.24-2.20)	1.69 (1.25-2.25)	0.41 (0.26-0.64)	0.41 (0.26-0.63)
80-89	3.36 (2.40-4.68)	3.41 (2.43-4.78)	2.60 (1.98-3.34)	2.66 (2.02-3.43)	0.75 (0.41-1.35)	0.75 (0.41-1.34)
Overall (30-89)	0.74 (0.53-1.03)	0.81 (0.58-1.12)	0.64 (0.47-0.86)	0.65 (0.48-0.88)	0.13 (0.08-0.20)	0.13 (0.08-0.21)

RVO: *Retinal vein occlusion.*

### 1.2.2.2. *Impacto económico*

La información disponible acerca del impacto económico que supone la OVR para los sistemas de salud es escasa. En un estudio retrospectivo de cohortes publicado en 2010 por Fekrat *et al.* a partir de una población estadounidense acogida al sistema Medicare, con datos recogidos entre 2001 y 2006, se comparó el coste económico derivado de la atención sanitaria a pacientes con diagnóstico de ORVR y OVCR frente a grupos control con HTA y glaucoma sin OVR (154). El gasto económico directo fue significativamente más elevado en los individuos con OVR en cualquiera de sus variantes. En los pacientes con ORVR, este incremento fue del 16% en un año y 12% a los 3 años en comparación con los hipertensos, y del 18% y 13% respectivamente frente a aquellos con glaucoma. En los enfermos con OVCR, el aumento de gasto anual fue del 22% y a los 3 años del 15% en comparación con los hipertensos, y del 24% y 16% respectivamente frente a aquellos con glaucoma. Esto se debía a una mayor realización de pruebas diagnósticas (como la AGF) y de intervenciones terapéuticas (inyecciones intravítreas o fotocoagulación con láser fundamentalmente). En base a este trabajo y a los datos de prevalencia extraídos del *Beaver Dam Eye Study* (147), se estimó un impacto económico anual directo relacionado con el manejo de la OVR en la población estadounidense acogida al sistema Medicare de alrededor de 5.800 millones de dólares en 2006 (\$4.500 millones por ORVR y \$1.300 millones por OVCR). Un estudio posterior publicado en el año 2014 arrojó resultados muy similares (155). En él, los gastos relacionados con la atención sanitaria de los pacientes con ORVR y OVCR al año y a los 3 años desde el diagnóstico fueron significativamente más elevados que los del grupo control, tanto en individuos en edad laboral con seguro médico privado como en los acogidos al sistema Medicare. Este aumento de los costes, que fue más marcado en el primer año desde el diagnóstico, se debió también a que en los individuos con OVR se realizaron una mayor cantidad de técnicas diagnósticas y tratamientos oftalmológicos específicos, además de precisar más revisiones ambulatorias y hospitalización por todas las causas. En este tra-

bajo, cuyos resultados complementan los de Fekrat *et al.*, se expone asimismo cómo el crecimiento del gasto a largo plazo en el grupo de pacientes con OVR se correspondió en gran medida al desarrollo de eventos cardiovasculares, como cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Por lo tanto, los autores postulan que el diagnóstico de OVR podría constituir un marcador de afectación cardiovascular y de una mayor utilización de recursos sanitarios por ese motivo, lo que podría justificar la realización de evaluaciones sistémicas en estos pacientes con el objetivo de reducir dichos costes.



**Figura 6:** Costes estimados al cabo de 1 y 3 años en pacientes con OVR (ORVR y OVCR) en comparación con aquellos con HTA y glaucoma (154).

A nivel europeo tampoco se dispone de mucha información al respecto. En un estudio publicado en 2012 a partir de datos de Alemania, Francia e Italia se observó que en todos ellos el coste total fue superior en los casos de OVCR frente a los de ORVR. No obstante, cada país presentaba notables diferencias en cuanto al enfoque y el manejo de la enfermedad, lo que se tradujo en una distribución variable del gasto. En Francia e Italia la mayor proporción del mismo fue atribuible al tratamiento ambulatorio (70% y 75% respectivamente), mientras que en Alemania fueron los ingresos hospitalarios, muy costosos, los que predominaron (alrededor del 80%). Esto explica que el gasto total fuera superior en Alemania que en Francia en el momento en que se publicó el estudio (156). Más recientemente, la contribución media anual a los costes sanitarios totales de

la OVCR por cada paciente diagnosticado se estimó en más de 11.000€ en Francia y en más de 14.000£ en el Reino Unido (152). En 2016 se publicó un trabajo en que se analizó el impacto del edema macular secundario a DM y a OVR en una población española. En la muestra de pacientes con edema macular debido a OVR, el coste medio anualizado del total de los procedimientos diagnósticos (OCT, AGF, etc.) fue de 1.856€ y el coste médico directo anualizado por paciente fue de 4.639€; en cuanto a los costes indirectos y la repercusión laboral, el 1,5% de los casos tuvo que abandonar su puesto de trabajo a causa de la enfermedad y el coste por incapacidad laboral permanente fue de 1.052€. De estos datos se refleja que la OVR tiene un elevado impacto económico y social en nuestro medio, lo que justifica la puesta en marcha de estrategias de diagnóstico precoz y manejo terapéutico basado en las recomendaciones de las guías clínicas y la evidencia científica disponible, con el objetivo de mejorar la visión y la calidad de vida de los pacientes y lograr así el menor coste posible (157).

Por último, cabe señalar que el envejecimiento de la población y la marcada asociación de la OVR con edades avanzadas hace que sea esperable un importante aumento de casos en las próximas décadas (152). Este hecho, junto con la aparición de nuevos tratamientos que precisan de un seguimiento muy estrecho y de la administración de inyecciones intravítreas frecuentes, implica que el impacto económico y social de la enfermedad se va a multiplicar. Sería por tanto recomendable destinar los recursos necesarios para profundizar en la investigación, el conocimiento y el manejo más adecuado de estos pacientes, con el propósito de adoptar las medidas más eficaces en términos de calidad de vida y repercusión económica (158).

### **1.2.3. Patogenia**

Aunque en los últimos tiempos se ha avanzado en el conocimiento de la OVR, su patogenia sigue sin estar completamente esclarecida. Se postula que, de forma análoga a lo que sucede en la ETV clásica, en su fisiopatología interviene de forma fundamental la

tríada clásica de Virchow, compuesta por daño endotelial, estasis venosa y situación de hipercoagulabilidad (138,159). El trombo responsable del cuadro asienta generalmente en una pared vascular alterada. El daño producido a nivel de las paredes de los vasos de la retina, ya sea debido a arterioesclerosis, estados proinflamatorios u otras causas, altera las propiedades reológicas de la vena adyacente pues da lugar a fenómenos de proliferación endotelial y subendotelial, hialinosis de la pared, hiperplasia de la glía y del tejido conectivo periadventicial. Todo ello conduce a un enlentecimiento de la circulación sanguínea (o estasis venosa) así como a una pérdida del flujo laminar con turbulencia del flujo sanguíneo, favoreciéndose de esta manera el desarrollo de trombosis en la circulación venosa retiniana. En cuanto a las situaciones de hipercoagulabilidad, aunque desde el punto de vista teórico es plausible que entidades como las trombofilias pudieran contribuir al desarrollo de la enfermedad, la evidencia científica a favor de que tengan un papel importante es menos consistente (138). Una vez establecida la oclusión de una vena retiniana por la formación de un trombo, se produce un incremento de la estasis venosa aumentando de forma secundaria la presión intraluminal, y se favorece la liberación de mediadores proinflamatorios como el factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*; VEGF), IL6 e IL8, entre otros (160). Dichos mediadores proinflamatorios producen alteraciones estructurales a nivel endotelial, lo que conduce a la elevación de la permeabilidad vascular. De esta forma se produce un compromiso de la barrera hemato-retiniana, que permite el paso de sangre y plasma responsable del edema y de las hemorragia intrarretinianas que se pueden apreciar a la exploración oftalmológica (161,162).

Es fundamental recalcar en este apartado el importante papel que desempeñan las arterias de la retina en la fisiopatología de la OVR. A nivel oftalmológico, debido a las peculiaridades de su anatomía vascular, las arterias retinianas discurren adyacentes a las venas compartiendo una misma vaina adventicia que las engloba a ambas. De forma fisiológica por la edad, o bien favorecido por la presencia de determinadas condiciones

clínicas predisponentes como los FRCV clásicos o placas ateroscleróticas, el tejido conjuntivo de las arterias se hace paulatinamente más grueso y rígido. Esto puede dar lugar de forma secundaria a una compresión extrínseca de la vena retiniana adyacente, cuya pared es más delgada y distensible, generando un estrechamiento mecánico de su luz y un flujo turbulento que aumenta el riesgo de formación de trombos intraluminales (137,163,164). Estas situaciones se pueden producir tanto a nivel de la lámina cribosa, en el caso de la OVCR, como de los cruces arteriovenosos, siendo estos últimos el punto de origen de la gran mayoría de episodios de ORVR. Estos cruces son especialmente vulnerables por sus características anatómicas, por lo que de producirse un aumento en la rigidez de la pared arterial a este nivel, el riesgo de oclusión venosa es aún mayor (165,166). La relación entre ORVR y los cruces arteriovenosos fue descrita por primera vez en el año 1928 por Koyanagi, y actualmente se conoce que la posición anatómica de la arteria respecto a la vena constituye también un factor clave (167,168). Por ejemplo, en una serie de 106 individuos con diagnóstico de ORVR, todos los casos se originaron a nivel de un cruce arteriovenoso, y en el 99% de ellos la arteria se encontraba en posición anterior respecto a la vena (169).

Por lo tanto, cualquier patología arterial que produzca un aumento del tamaño o rigidez de su pared (como la arterioesclerosis o procesos inflamatorios entre otros) puede conducir a un estrechamiento mecánico secundario de la vena retiniana adyacente con la que comparte vaina adventicia, un enlentecimiento del flujo sanguíneo y la pérdida de su conducción laminar, siendo todas estas situaciones protrombóticas. Este mecanismo fisiopatológico es el que justifica la asociación observada en numerosos estudios entre la OVR y los FRCV, la edad avanzada y la aterosclerosis (170,171).

#### **1.2.4. Factores de riesgo**

De los diversos factores que han demostrado incrementar el riesgo de OVR, en las últimas décadas se ha establecido una asociación especialmente estrecha con los

diversos FRCV, entre los que destacan especialmente la HTA y la edad, seguidos de la DLP, la DM (sobre todo en OVCR) y el tabaquismo. La historia personal de OVR y el glaucoma de ángulo abierto se consideran también factores predisponentes a tener especialmente en cuenta. Por el contrario, la asociación entre OVR y la trombofilia hereditaria es a día de hoy muy controvertida, al contrario de lo que sucede con otras entidades incluidas dentro del espectro de la ETV como la TVP o el EP. De hecho, en la OVR se recomienda en contra de realizar cribado sistemático de trombofilia, independientemente de la edad del paciente. En los siguientes apartados se detalla el impacto de los factores de riesgo de OVR descritos en la literatura.

#### ***1.2.4.1. Factores de riesgo cardiovascular***

Los FRCV tienen una relación estrecha y sobradamente conocida con numerosos eventos cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica, la enfermedad arterial periférica o la enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, también desempeñan un papel clave en la salud visual, no solamente a través del desarrollo de complicaciones específicas como las retinopatías diabética e hipertensiva, sino porque además favorecen la aparición de la OVR.

La edad avanzada es probablemente uno de los factores predisponentes más importantes en la OVR. En efecto, se trata de una entidad relativamente infrecuente en individuos menores de 40 años, considerándose que sólo alrededor del 10% de los casos se producen antes de esa edad (151). La mayoría de diagnósticos se realizan a partir de los 65 años, aumentando progresivamente con cada década y alcanzando su pico por encima de los 80 años (125). Esto se observa de forma nítida en el metaanálisis epidemiológico publicado en 2019 por Song *et al.*, en que se desglosó la prevalencia de la OVR en función de la edad y se observó un incremento progresivo de la misma con cada década: en la franja de edad comprendida entre los 30 y los 39 años, la prevalencia fue del 0,23% para ORVR y 0,03% para OVCR; entre los 80 y los 89 años fue de 2,64% y

0,75% respectivamente (153). En consecuencia, la edad avanzada supone un factor de riesgo importante para ambos subtipos.

La HTA es considerada el principal factor de riesgo conocido de OVR, tal y como se ha publicado en numerosos estudios. En efecto, se estima que entre el 50% y 75% de los pacientes diagnosticados de OVR la presentan (172). Las revisiones más extensas y recientes apoyan esta asociación, remarcando en la mayoría de ellas que es aún más frecuente en ORVR que en OVCR (125,153,171,173–179). En el metaanálisis publicado por Mahoney *et al.* se describe una prevalencia de HTA del 63,6% en pacientes con OVR frente a un 36,2% en los controles, diferencias mucho más llamativas que las observadas para el resto de FRCV (en DLP: 35,1% vs 16,7%; en DM: 14,6% frente al 11,1%) (173). La asociación entre HTA y OVR es mayor en edades avanzadas, considerándose que alrededor del 65% de individuos mayores de 50 años con diagnóstico de OVR son hipertensos (137,180). Existen determinadas situaciones que aumentan aún más el riesgo de desarrollar OVR, como que el paciente presente daño orgánico establecido, cifras tensionales mal controladas o especialmente elevadas (125,176). También se produce en estos casos un incremento del riesgo de recurrencias, especialmente en individuos con HTA mal controlada (144,180). Además, cabe señalar que en algunos casos la aparición de OVR puede conducir al diagnóstico de una HTA desconocida (181). Dada la íntima relación entre ambas entidades, está justificado realizar una búsqueda activa de HTA en los pacientes que debuten con OVR mediante medición de las cifras de tensión arterial en las consultas, y en caso de que se confirme el diagnóstico y cumpla criterios se debe iniciar tratamiento específico de forma precoz. Incluso algunos autores han observado en una serie de casos que al cabo de un mes de iniciado dicho tratamiento y de haber logrado un adecuado control de las cifras tensionales, los enfermos experimentan una mejoría del edema macular y de la agudeza visual sin precisar tratamiento oftalmológico específico para la OVR (182).

La DM también ha sido considerada en diversos estudios como un importante factor predisponente de OVR (173,175), especialmente en aquellos pacientes en los que ya existe daño orgánico secundario a esta enfermedad (176,183). Un metaanálisis muy reciente publicado en 2020 confirmó la relación entre DM y OVR en base a la literatura publicada entre 1985 y 2019. Tras analizar 37 artículos en que se incluían un total de 148.654 casos de OVR y 23.768.820 controles, se estimó una asociación positiva entre la preexistencia de DM y el riesgo de desarrollar OVR; esta asociación era aún más marcada en la variante OVCR (184).

Respecto a la DLP, los trabajos publicados en la literatura también reflejan que los individuos que la padecen presentan más probabilidades de desarrollar tanto OVCR como ORVR. Está considerada uno de los factores de riesgo más importantes de OVR (147,153,173,174,179), con especial relevancia en jóvenes (por debajo de los 50 años) (143). Más específicamente, una revisión sistémica reciente publicada en 2021 muestra que la existencia de niveles elevados de lipoproteína (a) en sangre se asocia a un mayor riesgo de desarrollar OVR; además, los individuos con OVR confirmada presentan niveles de lipoproteína (a) más altos que los controles (185). Otros FRCV habituales, como la obesidad (125) o el tabaquismo (147,174), también han demostrado ejercer como factores predisponentes para el desarrollo de OVR. Se ha observado a su vez una mayor incidencia de OVR en sujetos con eventos cardiovasculares establecidos, como enfermedad cerebrovascular (153,175,176), ateromatosis carotídea (177), cardiopatía isquémica (153) o enfermedad arterial periférica (153,175). Esto tiene una explicación plausible en el hecho de que todas estas entidades, junto con la OVR, comparten los mismos factores de riesgo.

Los datos presentados ponen de manifiesto la importancia de la arterioesclerosis y de la disfunción endotelial en la patogenia de la OVR, hasta el punto de que podría considerarse una manifestación más de la aterosclerosis sistémica (171,186). Todas las entidades clínicas que contribuyen a ella son a su vez factores predisponentes tanto de

OVCr como de ORVR. Por lo tanto, en todos los pacientes con diagnóstico de OVR independientemente de su edad, será imprescindible realizar una búsqueda activa de cualquiera de estos FRCV. Diagnosticarlos y tratarlos de forma precoz con el objetivo de lograr un adecuado control de la tensión arterial, de los niveles de colesterol en sangre o de las glucemias, abandonar el hábito tabáquico o reducir el peso corporal, puede no solamente tener repercusión a la hora de prevenir eventos cardiovasculares potencialmente letales, sino también de mejorar la salud visual de las personas (125,137).

#### ***1.2.4.2. Trombofilia***

El papel de la trombofilia congénita y adquirida en el desarrollo de la OVR ha resultado controvertido durante años. En efecto, gran parte de la literatura científica que ha analizado esta asociación está compuesta por trabajos retrospectivos, realizados a partir de muestras pequeñas o incluso de reportes de casos aislados. De esta forma se ha hipotetizado sobre una posible relación entre OVR y diversas trombofilias hereditarias (187), como el déficit de proteína C (188–191), de proteína S (192,193) o de antitrombina III (187,194,195), la mutación G20210A del gen de la protrombina (196) o la mutación del gen del factor V Leiden (196–200), aunque en este caso con una asociación menos sólida en comparación con la observada para la TVP de miembros inferiores (201). Sin embargo, otros trabajos de características similares han arrojado resultados contradictorios (183,202,203). También se ha encontrado en diversas publicaciones un mayor riesgo de desarrollar OVR en pacientes con hiperhomocisteinemia (204–207) y anticuerpos antifosfolipídicos (204,205,208,209), habiéndose incluso planteado la hipótesis de que la OVR constituya una manifestación clínica más del SAF (210). Haciendo hincapié en los estudios realizados en pacientes jóvenes (por debajo de los 60 años de edad), en los que en teoría la trombofilia podría tener un mayor peso en la patogenia de la enfermedad y una prevalencia superior, los resultados obtenidos tampoco han resultado concluyentes. Aunque en alguno de ellos se ha descrito una cierta asociación con la mutación del gen

del factor V Leiden, el déficit de proteína C, los niveles elevados de homocisteína en sangre y los anticuerpos antifosfolipídicos (205,211,212), en otros no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos (198,202,213,214). En base a ello, la mayoría de trabajos citados no apoyan la realización de un *screening* sistemático de estas entidades, y los que lo recomiendan se limitan a la búsqueda de la mutación del gen del factor V Leiden, niveles plasmáticos de homocisteína y anticuerpos antifosfolipídicos en un perfil concreto de pacientes, típicamente jóvenes, con historia familiar o personal de OVR, sin otros factores de riesgo o con cuadros bilaterales o recurrentes de la enfermedad.

Se dispone también de algunas revisiones sistemáticas que permiten profundizar en esta cuestión. En el metaanálisis publicado por Janssen *et al.* en 2005, se concluye que la presencia de hiperhomocosteinemia y anticuerpos antifosfolipídicos se asocia de forma significativa con un mayor riesgo de desarrollar OVR, mientras que no se encontró relación con ninguna trombofilia hereditaria, como mutación del gen del factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina o el déficit de antitrombina III, proteína C o proteína S; los autores sugieren en consecuencia que la aterosclerosis tiene mayor peso en la patogenia de la OVR (171). La literatura científica posterior tampoco ha logrado confirmar una clara asociación entre estas entidades y la OVR. En la revisión sistemática publicada por Kirkegaard *et al.* en 2017, en consonancia con lo descrito previamente y ante la falta de un nivel de evidencia suficiente, se recomienda en contra de llevar a cabo un cribado sistemático de trombofilia en pacientes con diagnóstico de OVR independientemente de su edad (215). Esto se justifica por el elevado coste del estudio, la baja prevalencia de dichas alteraciones en estos pacientes en base a la literatura publicada y la posible obtención de resultados no concluyentes que no influyen en el manejo terapéutico de los afectados. Además, aunque en los pacientes jóvenes (especialmente en menores de 50 años) y sin otros factores de riesgo para OVR podría ser teóricamente plausible que la prevalencia de trombofilia fuera mayor, tampoco se obtuvo evidencia suficiente que apoyara dicha hipótesis (215).

En el metaanálisis más reciente disponible hasta la fecha, publicado por Romiti *et al.* en 2020 (216), se llevó a cabo una exhaustiva revisión de la literatura publicada hasta el 29 de febrero de 2020. Se recopilaron un total de 95 artículos a partir de los cuales los autores analizaron la prevalencia de numerosas trombofilias hereditarias y adquiridas en pacientes diagnosticados de OVR y trombosis de arteria retiniana. Algunas de las que se estudiaron fueron las siguientes: mutación del gen del factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, déficit de antitrombina III, proteína C y proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolipídicos. Los resultados reflejan que la distribución de trombofilias congénitas y adquiridas en las personas con OVR es similar a la de la población sana, sin observarse tampoco diferencias significativas entre ORVR y OVCR. Esto refuerza las conclusiones extraídas a partir de trabajos previos, de forma que no recomienda la realización rutinaria del estudio de trombofilia en estos pacientes.

#### ***1.2.4.3. Patología oftalmológica***

El glaucoma de ángulo abierto es la principal patología oftalmológica que se ha asociado con un aumento de riesgo de padecer OVR. De hecho, es considerado uno de sus factores de riesgo más importantes, estimándose que está presente (o lo estará) en alrededor del 40% de pacientes afectados (146,217–220). Un metaanálisis reciente publicado en 2019 ha recogido la evidencia disponible al respecto. A partir de los 15 estudios observacionales analizados, incluyendo un total de 160.791 pacientes, se confirmó que el glaucoma de ángulo abierto constituye un factor de riesgo de OVR en sus tres variantes, existiendo una asociación aún más marcada con la OVCR respecto a ORVR y OVHR; en relación al glaucoma de ángulo cerrado, también se observó asociación con la OVCR aunque de forma menos llamativa, mientras que no se obtuvo un resultado significativo para la ORVR (221). Se han postulado diversos mecanismos fisiopatológicos responsables de esta asociación: el aumento de presión intraocular puede producir una compresión extrínseca de las paredes vasculares, proliferación de la capa íntima

venosa y flujo turbulento (222); se considera asimismo que los pacientes con glaucoma presentarían arterias y venas retinianas más estrechas que los sujetos sanos (223). Estos resultados resaltan la importancia de tener siempre presente la posibilidad de que exista un glaucoma no conocido en pacientes que debutan con cuadro de OVR (221). Aunque con menor nivel de evidencia, determinados estudios han reflejado una asociación entre hipermetropía y OVR, aunque al contrario de lo que sucede con el glaucoma, en esta caso está especialmente relacionada con la ORVR (224).

#### **1.2.4.4. Otras**

Tal y como se mencionó previamente, la OVR es una enfermedad con una nada despreciable tasa de recurrencias (139,140). La historia personal de OVR constituye por tanto uno de los principales predictores de recidiva de la enfermedad. Se estima que los sujetos con diagnóstico de ORVR tienen un riesgo aproximado del 10% de sufrir un nuevo episodio en el ojo contralateral en un plazo de 3 años, mientras que en aquellos con OVCR el riesgo de afectación contralateral es de alrededor del 1% al año, que aumenta hasta el 7% a los 5 años (225).

En cuanto a fármacos, las terapias hormonales y los ACHO podrían presentar cierto grado de asociación (226–228). De hecho, la guía clínica sobre manejo de la OVR de *The Royal College of Ophthalmologists* (229) recomienda no iniciar ninguno de estos tratamientos en mujeres con antecedente de OVR. Sin embargo, continuar su uso en una mujer que desarrolla OVR no parece asociarse a una mayor tasa de recurrencia, por lo que recomiendan que la decisión acerca de mantener o suspender dicha terapia se tome de forma individualizada y de acuerdo con la opinión de la paciente.

Asimismo, se han descrito patologías a otros niveles que, aunque de forma menos sólida, igualmente podrían favorecer la aparición de OVR. Es el caso del deterioro de función renal (153) o de patologías del aparato respiratorio, entre las que destaca el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) (230–232). También se han ob-

servado, aunque con menor frecuencia, casos asociados a enfermedades hematológicas como síndromes mieloproliferativos, leucemias, mielomas, etc.; o a enfermedades sistémicas como vasculitis, LES, enfermedad de Behçet, celiaquía, artritis reumatoide, etc. (144,177,233–236). No obstante, no estaría indicado realizar cribados de forma sistemática para detectar este tipo de entidades por su elevado coste y baja prevalencia, se considera que con una evaluación de laboratorio rutinaria sería suficiente (237).

Por último, cabe mencionar que en estos últimos dos años se han documentado casos de OVR en el contexto de pacientes afectados por Covid-19 (238–242). Se necesitará más tiempo para comprobar si la infección por SARS-Cov-2 constituye realmente un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta enfermedad, al igual que sucede con otras entidades como la EP o la TVP. Una revisión sistemática publicada en el año 2021, en que se analizan las manifestaciones clínicas de la Covid-19 a nivel de la retina, postula que la OVR con edema macular asociado representa su principal amenaza visual, pues parece ser la complicación retiniana grave más frecuente. El tiempo de presentación desde el inicio de la clínica osciló entre 5 días y 6 semanas (243). También de 2021 data una revisión que profundiza sobre las numerosas manifestaciones oftalmológicas que podrían derivarse de la infección por SARS-Cov-2. Entre ellas se incluye la OVCR como una de las principales, siendo, sin embargo, un cuadro leve como la conjuntivitis la presentación oftalmológica más habitual (244). No obstante, la relación de causalidad entre la Covid-19 y las distintas complicaciones oculares documentadas aún debe ser debidamente demostrada.

### **1.2.5. Manifestaciones clínicas y complicaciones locales**

La presentación clínica característica de la OVR es la pérdida de agudeza visual brusca, indolora y unilateral, cuyo principal responsable es el edema macular. El grado de pérdida visual dependerá de la extensión de retina afectada y del grado de perfusión vascular, pudiendo haber casos con sintomatología muy sutil (escotomas o afectación

periférica), o incluso otros completamente asintomáticos diagnosticados de forma incidental durante una exploración oftalmológica por otras causas (245). Ocasionalmente el cuadro puede verse precedido de síntomas visuales positivos, como centelleos. La clínica aparece con mayor frecuencia por la mañana (246,247), lo que podría indicar que la OVR se produce por la noche durante el descanso nocturno. Es muy infrecuente que el dolor ocular constituya el síntoma inicial de esta entidad, ya que la retina carece de inervación trigeminal; esto se podría justificar por el hecho de que una OVR isquémica no percibida inicialmente por el paciente conduzca durante su curso evolutivo al desarrollo de neovascularización del iris y/o del ángulo iridocorneal, desencadenando finalmente un glaucoma neovascular (225).

Los pacientes con ORVR pueden cursar de forma asintomática. Los casos sintomáticos referirán generalmente escotomas o defectos en el campo visual periférico, correspondientes al territorio de la rama obstruida, con las características previamente descritas (unilateral, brusco, indoloro). No obstante, en caso de que la oclusión involucre la mácula, el síntoma principal será la pérdida visual o visión borrosa a nivel central.

Aquellos pacientes con OVCR referirán típicamente pérdida visual o visión borrosa extensa en el ojo afectado. En estos casos el cuadro muy raramente será asintomático y el pronóstico visual es generalmente peor que en la ORVR, especialmente en las variantes isquémicas ya que presentan mayor riesgo de neovascularización. En el caso de la OVHR la clínica será similar a la descrita para OVCR, ya que en esta variante también existe afectación macular.

La OVR puede dar lugar a una serie de complicaciones locales que son las responsables tanto de la gravedad de la sintomatología como del pronóstico visual a medio y largo plazo. De ellas dependerá también en gran medida el tratamiento local u oftalmológico de elección (248). Las complicaciones principales se detallan a continuación.

El edema macular es la complicación más habitual, además de ser responsable en gran medida de la pérdida de agudeza visual que se manifiesta en los pacientes con OVR. Se han postulado varios mecanismos fisiopatológicos responsables de su aparición: la ruptura de la barrera hemato-retiniana debida al daño desencadenado a nivel de las uniones entre las células capilares endoteliales, la salida de líquido procedente de los vasos afectados, la adhesión y tracción vítreo-retiniana a nivel de la mácula, y la liberación de factores proinflamatorios como el VEGF a partir de las células de la retina (249).

Además del edema macular, la otra gran amenaza para el pronóstico visual de pacientes con OVR es la neovascularización. Ésta se desencadena por una deficiente perfusión capilar, lo que condiciona una situación de hipoxia que a su vez produce una liberación aumentada de citoquinas proinflamatorias como el VEGF. Esto a su vez da lugar a un aumento de la permeabilidad vascular y favorece la angiogénesis. Esta complicación es más habitual en los casos de OVCR, y particularmente en la variante isquémica. La formación anormal de neovasos puede afectar al iris, al ángulo iridocorneal, al nervio óptico y a la retina, y se considera el principal factor predisponente para el desarrollo de glaucoma neovascular (225). En efecto, la neovascularización a nivel del ángulo puede comprometer el flujo de salida del humor acuoso dando lugar a dicha complicación, lo que conlleva un pronóstico visual sombrío si no se instaura tratamiento específico precoz. Suele aparecer a los pocos meses del debut de la enfermedad y se manifiesta clínicamente por dolor ocular, ojo rojo y presiones intraoculares elevadas (131).

Otras complicaciones observadas durante el curso evolutivo de la OVR, aunque menos habituales, son la hemorragia vítrea y el desprendimiento de retina por tracción. Estas situaciones requieren de seguimiento y manejo específico por parte de facultativos especialistas en Oftalmología.

### 1.2.6. Diagnóstico

El diagnóstico de OVR se basa en una historia clínica compatible y en los hallazgos obtenidos a través de la exploración oftalmológica. Se deberá sospechar en pacientes que presenten pérdida visual brusca, indolora y unilateral, especialmente si tienen una edad superior a 50 años y FRCV. También en individuos asintomáticos en los que se objetiven hallazgos característicos en un examen rutinario de fondo de ojo. Los signos típicos de OVR en fase aguda son: tortuosidad y dilatación venosa, edema macular y de papila, hemorragias retinianas y exudados algodonosos. En el fondo de ojo de pacientes con OVR en fase crónica se podrá apreciar circulación colateral, persistencia de tortuosidad y dilatación venosa, envainamiento venoso, estrechamiento arteriolar, anomalías maculares y neovascularización (121,135,138).

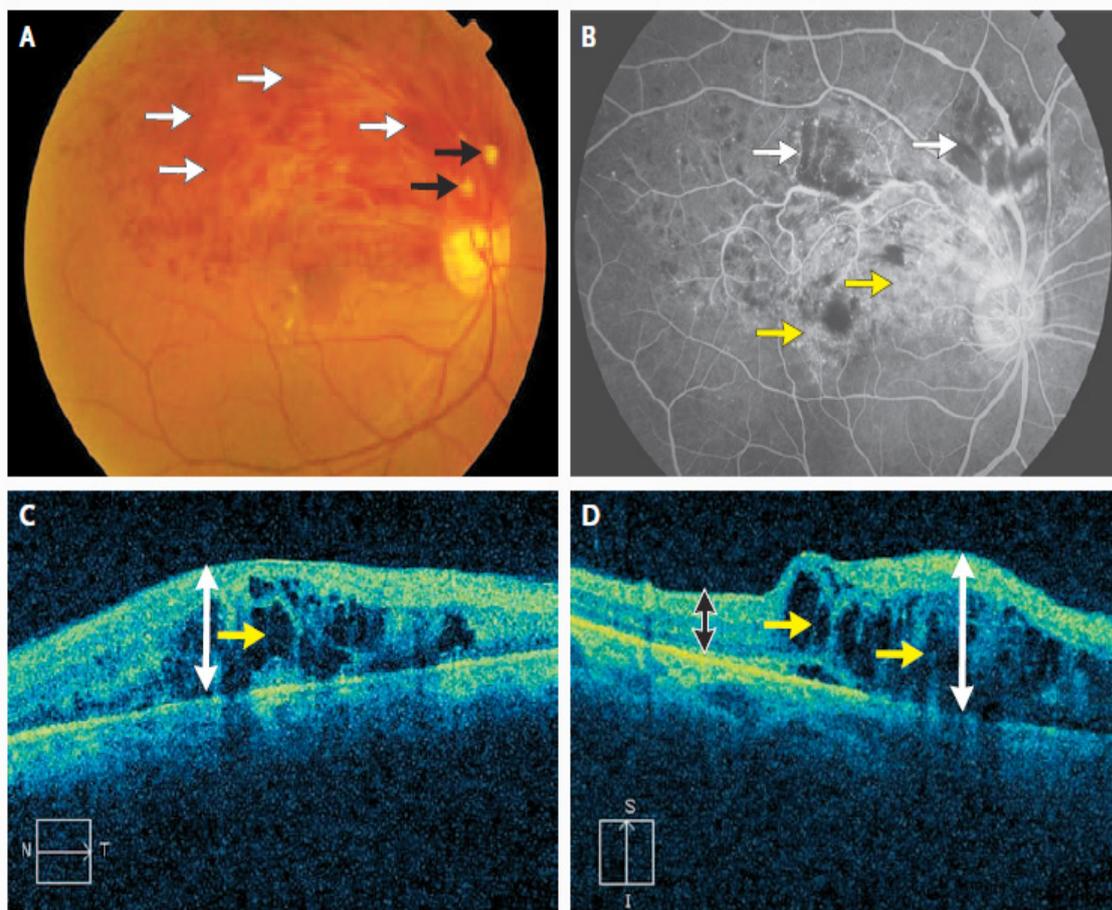
El fondo de ojo permite también diferenciar los distintos subtipos de OVR, lo cual es fundamental de cara a determinar el pronóstico visual y el manejo más adecuado. La ORVR se caracteriza por la presencia de una zona de hemorragia retiniana focal o en forma de cuña, bien delimitada, cuyo vértice se corresponde con el cruce arteriovenoso desde el que se origina el cuadro; además se acompaña de dilatación venosa irradiada desde dicho cruce y una cantidad variable de edema retiniano. También se puede apreciar edema macular, exudados algodonosos y estrechamiento arteriolar. En la OVCR, por el contrario, se puede observar un fondo de ojo típico que se ha denominado “de sangre y trueno”, en el que se visualizan venas dilatadas y tortuosas, hemorragias intrarretinianas abundantes que ocupan los cuatro cuadrantes, edema macular y de papila y exudados algodonosos en más de la mitad de los individuos afectados. En ambos casos, en la OVR en fase crónica podrán aparecer vasos colaterales a nivel de retina y papila, persistencia de dilatación y tortuosidad venosa, anomalías maculares y determinadas complicaciones como neovascularización o hemorragia vítrea. En la exploración oftalmológica es también fundamental descartar la preexistencia de un glaucoma de ángulo abierto, pues tal y como se detalló previamente constituye uno de los principales factores predispo-

nentes de OVR. Por último, la biomicroscopía con lámpara de hendidura del segmento anterior es también muy importante en los pacientes con OVR. El objetivo es detectar lo antes posible la aparición de neovascularización, pues es una complicación que requiere de tratamiento específico para mejorar el pronóstico visual y prevenir la aparición de glaucoma neovascular (120,121).

El diagnóstico de OVR se confirma generalmente mediante la angiografía con fluoresceína (AGF). Se trata de una técnica relativamente sencilla que permite visualizar de forma directa el flujo sanguíneo de la retina, incluyendo tanto sus grandes vasos como el lecho capilar macular. La OVR se confirma al observarse un enlentecimiento de la circulación sanguínea retiniana, es decir, un aumento del tiempo de tránsito retiniano, definido como el que transcurre entre la primera aparición de la fluoresceína en las principales arterias retinianas y su reaparición como flujo laminar en las principales venas posteriores. Un tiempo de tránsito inferior a 2-3 segundos se considera normal, mientras que si supera los 5 segundos, es enlentecido y diagnóstico. Además, esta técnica permite detectar la presencia de edema macular y distinguir entre las formas isquémica y no isquémica y cuantificar la superficie no perfundida, lo que tiene un importante impacto pronóstico. La isquemia retiniana se define por la presencia de 10 o más áreas de disco sin perfusión sanguínea. Por último, la AGF también puede desempeñar un papel durante el seguimiento de los individuos afectados, aportando información de diversa índole: permite valorar la persistencia o regresión del edema macular, observar la progresión de una forma no isquémica a isquémica, distinguir entre circulación colateral y neovasos, y en los casos de ORVR también permite distinguir aquellos con afectación en la región macular (120,121,135).

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es otra de las exploraciones de rutina en el manejo de los pacientes con OVR. Esta técnica no invasiva permite obtener imágenes transversales de alta resolución de la retina con el objetivo de estudiar sus distintas capas (250), incluyendo la interfase vítreo-retiniana. Su principal utilidad radica en la caracterización del edema macular, aportando información tanto cuantitativa (a través de

la medida del grosor de la retina, cuyo aumento se correlaciona con pérdida funcional) y cualitativa (cambios morfológicos asociados a la acumulación de líquido). En la OCT se pueden observar espacios quísticos intrarretinianos responsables del incremento del grosor de la retina, que pueden ser numerosos y confluentes, formando un gran espacio central. También se pueden apreciar otros hallazgos asociados, como adherencia vítreo-macular, membrana epirretiniana, fibrosis del epitelio pigmentario de la retina, exudados lipídicos intrarretinianos y hemorragias intrarretinianas (121). Recientemente, la aten-



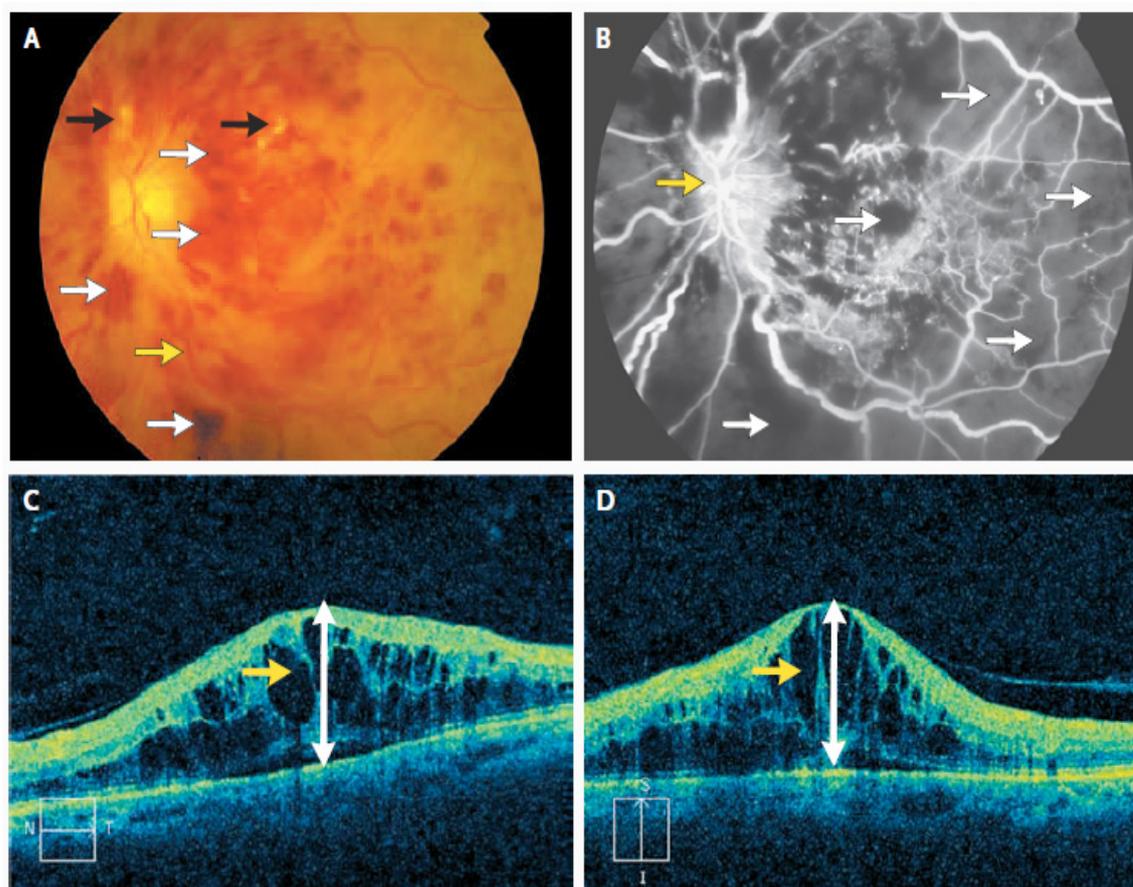
**Figura 7:** Oclusión venosa retiniana de rama localizada en el cuadrante superotemporal del ojo derecho (138).

**A:** Imagen de fondo de ojo en que se muestra un área focal con presencia de dilatación venosa, hemorragias retinianas (flechas blancas), exudados algodinosos (flechas negras) y edema de retina.

**B:** Imagen de AGF en que se observa obstrucción (flechas blancas) y fuga de contraste (flechas amarillas).

**C y D:** Imágenes de OCT (cortes horizontal y vertical respectivamente) que muestran engrosamiento de la retina (flechas blancas) en comparación con su grosor normal (flecha negra) y edema macular (flechas amarillas). N: nasal; T: temporal; S: superior; I: inferior.

ción se ha centrado más en los cambios a nivel de las capas externas de la retina, y en particular en un nuevo signo, los puntos hiperreflectivos, que podrían ser útiles para el pronóstico (251). La OCT debe realizarse en el momento del diagnóstico, ya que se ha establecido correlación entre los signos tomográficos y el pronóstico visual (180). Tiene además un gran valor durante el seguimiento, ya que permite evaluar la progresión de la OVR, la respuesta del edema macular al tratamiento y posibles complicaciones subsidiarias de cirugía u otras alternativas terapéuticas (135).



**Figura 8:** Oclusión venosa central de la retina de tipo isquémico (138).

**A:** Imagen de fondo de ojo en que se observa dilatación y tortuosidad venosa (flecha amarilla), hemorragias retinianas abundantes y dispersas por los cuatro cuadrantes de la retina (flechas blancas), exudados algodonosos (flechas negras), edema e hiperemia del disco óptico.

**B:** Imagen de AGF en que se observan áreas sin perfusión capilar o isquémicas (flechas blancas) y fuga de contraste (flecha amarilla).

**C y D:** Imágenes de OCT (cortes horizontal y vertical respectivamente) que muestran un marcado engrosamiento de la retina (flechas blancas) y edema macular (flechas amarillas). N: nasal; T: temporal; S: superior; I: inferior.

## **1.2.7. Historia natural de la enfermedad y pronóstico**

### ***1.2.7.1. Pronóstico visual***

El curso evolutivo de la OVR, la tasa de complicaciones y el pronóstico visual a medio y largo plazo dependerán en gran medida de la localización y del tipo de oclusión (ORVR o OVCR, isquémico o no isquémico), tal y como ya se ha comentado previamente. Hace unos años se publicaron dos revisiones sistemáticas sobre la historia natural de la OVCR y la ORVR (140,141). A partir de ellas se concluye que, en ambos casos, la agudeza visual inicial será el principal marcador que determine el pronóstico visual. Estos trabajos reflejan también que las ORVR presentan por lo general una evolución clínica bastante más favorable, pero que en ambos casos una OVR no tratada puede desembocar en pérdida visual y complicaciones locales en un porcentaje considerable de pacientes.

En el caso de los pacientes con ORVR, la agudeza visual inicial era generalmente pobre pero un porcentaje considerable de casos no tratados mejoraron a lo largo del seguimiento. No obstante, dicha mejoría solía ser poco significativa desde el punto de vista clínico. Además, durante el primer año desde la aparición del episodio, entre el 5% y 15% de pacientes desarrollan edema macular. Llama sin embargo la atención que cuando está presente desde el inicio, entre el 18% y 44% de casos se resuelven sin tratamiento (141). Esta mejoría o incluso resolución espontánea del edema macular, con su consiguiente ganancia de agudeza visual, se producirá fundamentalmente durante los primeros 3 meses desde la aparición de los síntomas; a partir de entonces, las probabilidades de mejorar espontáneamente se reducen.

En cuanto a la OVCR, la agudeza visual inicial era también pobre tanto en la variante isquémica como en la no isquémica, produciéndose además una disminución paulatina de la misma en ausencia de tratamiento en la gran mayoría de casos. El pronóstico es, por tanto, mayoritariamente desfavorable respecto a la ORVR. Asimismo, en

la gran mayoría de pacientes se aprecian signos de edema macular desde el debut. La variante isquémica se caracteriza por presentar un peor pronóstico visual tanto al inicio de la enfermedad como a lo largo de su evolución; además, se objetivó aparición de glaucoma neovascular en al menos el 23% de pacientes en los primeros 15 meses de seguimiento. Respecto a la variante no isquémica, destaca el hecho de que a lo largo de los 3 primeros años de seguimiento, aproximadamente un tercio de los casos se convertirán a isquémicas; no obstante en estos individuos la aparición de glaucoma neovascular es rara y el edema macular remite espontáneamente en alrededor del 30% de ellos (140). A la hora de inferir el curso evolutivo de los individuos afectados de OVCR, los principales factores pronósticos que marcarán la recuperación visual serán el grado de perfusión vascular y la agudeza visual inicial; otros factores a tener en cuenta serán la edad avanzada, la enfermedad cerebrovascular, la DM, la formación de membrana epirretiniana o de glaucoma neovascular (245).

#### ***1.2.7.2. Morbimortalidad de origen cardiovascular***

Además de una importante repercusión a nivel visual, la OVR también puede tener consecuencias desde el punto de vista sistémico. Desde que se estableció la estrecha relación existente entre los FRCV y la OVR, se ha postulado que los pacientes afectados por esta enfermedad pueden ser más proclives a desarrollar eventos cardiovasculares, fundamentalmente cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Incluso se ha planteado la hipótesis de que en estos individuos se podría producir un aumento de la mortalidad de origen cardiovascular, aunque los resultados de los estudios publicados al respecto han resultado contradictorios, probablemente debido a su heterogeneidad y muestras reducidas. Es por ello que, a día de hoy, no se ha alcanzado un consenso en este punto. Lo que sí se conoce es que los pacientes con OVR presentan un riesgo cardiovascular más elevado que los sujetos sanos. En efecto, este punto se analizó en un estudio publicado en 2013 por Khan *et al.* (252) en que se comparó una muestra

de individuos con OVR con la población general canadiense. La estimación del riesgo cardiovascular se realizó en base a la puntuación media obtenida a partir de la escala Framingham, que predice el riesgo de presentar un evento cardiovascular en los siguientes 10 años. Se observó que los sujetos con OVR presentaban una puntuación media del 10,1% (correspondiente a un riesgo intermedio), frente a una puntuación del 6% para la población general canadiense (nivel de riesgo bajo). Este riesgo era aún mayor en los individuos con OVR, varones y fumadores. En base a estos datos, los autores postulan en su artículo que la OVR podría ser una manifestación ocular dentro de una afectación cardiovascular establecida y generalizada, presentando por ello un riesgo considerable de desarrollar otros eventos relacionados. Estos sujetos se beneficiarían por tanto de un control estrecho de los FRCV para prevenir complicaciones futuras.

Varios estudios han reportado datos a favor de que los individuos con OVR presentan una mayor predisposición a desarrollar enfermedad cerebrovascular (253–256). El más reciente, publicado en el año 2020, establece una sólida relación entre el desarrollo de ictus y determinadas patologías retinianas, entre las que además de la OVR destacan las retinopatías hipertensiva y diabética y la oclusión de arteria retiniana (257). Se postula como hipótesis explicativa que existen numerosas similitudes entre la vasculatura retiniana y cerebral a nivel anatómico, fisiológico y embriológico. Por tanto, la presencia de afectación microvascular a nivel de la retina podría traducirse en defectos similares a nivel cerebral (258,259). En un metaanálisis publicado en 2016 que analiza el impacto de la OVR en la incidencia de ictus, se observó que los individuos afectados tanto por ORVR como por OVCR presentaban un 50% más de riesgo de desarrollarlo; dicho riesgo era aún mayor en la franja de edad comprendida entre los 50 y los 69 años (260). En un metaanálisis más reciente publicado en 2019 se confirmó dicha predisposición, estimándose en un aumento de riesgo de ictus del 45% (261). Todos estos datos son consistentes con la premisa de que la enfermedad microvascular a nivel de la retina y a nivel cerebral están íntimamente relacionadas, lo que conferiría un mayor riesgo de

desarrollar enfermedad cerebrovascular independientemente de la edad y de la presencia de otras comorbilidades.

En cuanto a la enfermedad cardiovascular, también se han publicado diversos estudios poniendo de manifiesto una posible asociación. En efecto, se ha postulado que los pacientes con OVR presentan un riesgo mayor de infarto agudo de miocardio (255,256,262,263) e insuficiencia cardiaca (253,264), posiblemente en relación con la existencia de enfermedad coronaria y/o microvascular infradiagnosticada en estos enfermos. Y es que, de forma análoga a lo mencionado en el párrafo anterior, existen publicaciones que señalan la existencia de numerosas similitudes entre la vasculatura coronaria y la de la retina, siendo la segunda mucho más sencilla de explorar y visualizar de forma directa que la primera. El ojo podría por tanto constituir un ventana directa al corazón, ya que la presencia de alteraciones estructurales a nivel de los vasos de la retina se podría traducir en daño a nivel cardiaco (265). Además, también se ha observado un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad arterial periférica (261). Todo lo referido en este apartado es coherente con el papel clave que desempeñan la arterioesclerosis y la patología arterial en la fisiopatología de la OVR. Es decir, que la relación entre la OVR y el desarrollo de eventos cardiovasculares observada en varios estudios no implica necesariamente que la primera constituya un factor de riesgo independiente para la aparición de los segundos, sino que podría simplemente traducir el hecho de que todas estas entidades comparten los mismos FRCV.

En cuanto a la asociación entre OVR y una mayor mortalidad de origen cardiovascular, los estudios publicados hasta la fecha no ofrecen resultados concluyentes (186,253,266–268). En el trabajo de Cugati *et al.* (186) no se observó un aumento de mortalidad cardiovascular en los individuos con OVR; no obstante, al analizar el subgrupo de pacientes con edades comprendidas entre 43 y 69 años, sí se apreció que aquellos con OVR presentaban el doble de riesgo de presentar un evento cardiovascular fatal frente a los sujetos sanos. La revisión más amplia y reciente publicada en esta materia

incluye un total de 15 trabajos, aglomerando la cifra de 474.466 individuos (60.069 con OVR y 414.397 controles sanos), donde se demuestra que los sujetos con OVR presentan un mayor riesgo de desarrollar ictus, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, así como una mayor mortalidad por todas las causas; sin embargo no se asoció a un aumento de mortalidad cardiovascular (261). En concreto, la presencia de OVR se asoció a un aumento de riesgo del 45% de desarrollar ictus, del 26% para infarto de miocardio y del 56% para insuficiencia cardíaca. Estos datos sugieren a los autores que la OVR podría indicar la existencia afectación vascular y/o microvascular, además de subrayar la importancia de la arteriopatía en la fisiopatogenia de esta enfermedad. Estos resultados son consistentes con el aumento de riesgo cardiovascular a 10 años que presentan los individuos con OVR según el estudio elaborado por Khan *et al.* (252), así como con la mayor predisposición a sufrir complicaciones cardiovasculares que se han reportado en la mayoría de estudios antes mencionados. Sin embargo, no existe evidencia suficiente como para afirmar que la OVR constituya un factor de riesgo independiente de mortalidad de origen cardiovascular. Finalmente, cabe señalar que de la literatura científica disponible se desprende que la patología arterial es clave en la patogenia de la OVR, y que a día de hoy esta enfermedad se puede considerar más como una complicación de la aterosclerosis que como una forma de trombosis venosa (171).

### **1.2.8. Prevención**

Son pocos los estudios que han abordado la prevención de recidivas en pacientes con OVR. Hasta el momento, ninguno de ellos ha demostrado beneficios, incluidos aquellos que analizaron el efecto de terapias antitrombóticas (179,237,269). Aunque no existen datos sobre el efecto que tendrían intervenciones destinadas a modificar los FRCV en la prevención de esta enfermedad, desde el punto de vista clínico tiene sentido que un adecuado control de los mismos podría resultar beneficioso para reducir el riesgo de OVR recurrente, ya que constituyen factores de riesgos reconocidos de esta entidad

(270). Esto adquiere especial importancia en el caso de la HTA, que parece ser el principal factor asociado al desarrollo de recurrencias, sobre todo en sujetos con mal control de las cifras tensionales. De ahí que algunas guías clínicas actuales recomienden el control de los FRCV como medida preventiva, aunque con un nivel de evidencia bajo (135,180).

### **1.2.9. Tratamiento**

El manejo integral de la OVR se basa en el abordaje de los siguientes puntos:

- Por una parte, la identificación precoz y tratamiento de las complicaciones intraoculares que amenazan la visión del paciente. Para ello se emplean terapias locales u oftalmológicas. Se dispone a día de hoy de varias opciones terapéuticas cuya eficacia ha sido demostrada en diversos ensayos clínicos, así como de guías clínicas elaboradas por sociedades científicas especializadas que establecen pautas estandarizadas de actuación.
- Por otra parte, el diagnóstico de los principales factores de riesgo que favorecen el desarrollo de la OVR (entre los que destacan por su alta prevalencia los FRCV) y su tratamiento específico si así lo precisan, así como la prevención de posibles complicaciones de origen cardiovascular. En cuanto al tratamiento sistémico de la OVR, al contrario de lo que sucede con la terapia local, la evidencia sigue siendo limitada a pesar de que se ha ensayado con distintos agentes terapéuticos, por lo que su utilización es controvertida.

#### ***1.2.9.1. Tratamiento local***

El manejo terapéutico oftalmológico va dirigido a resolver las complicaciones intraoculares derivadas de la OVR, que son las responsables del déficit visual, y por tanto sólo los pacientes que las desarrollen tienen indicación de tratamiento local. Dichas complicaciones son fundamentalmente el edema macular y la neovascularización. Los objetivos del tratamiento son mantener o mejorar la agudeza visual minimizando en lo

posible el edema macular, y reducir el riesgo de hemorragia vítrea y glaucoma neovascular mediante una regresión de la neovascularización. El arsenal terapéutico disponible se divide en fotocoagulación con láser, glucocorticoides intravítreos, agentes anti-VEGF intravítreos e intervenciones quirúrgicas, cuyas características e indicaciones se detallan a continuación. En aquellos casos con ORVR o OVCR sin edema macular ni neovascularización, se recomienda únicamente observación y seguimiento ambulatorio estrecho, no habiéndose demostrado beneficio de iniciar tratamiento alguno pues no previenen la aparición de complicaciones (135,143,229,271).

### *1.2.9.1.1. Tratamiento del edema macular*

Los fármacos antiangiogénicos o anti-VEGF, administrados mediante inyecciones intravítreas periódicas, constituyen desde hace unos años la primera línea de tratamiento frente al edema macular secundario a OVR (135,143,229,271). La utilización de estos agentes se basa en que se ha observado que los niveles intraoculares de VEGF están elevados en pacientes con OVR en comparación con sujetos sanos, lo que conlleva un aumento de la permeabilidad capilar, la ruptura de la barrera hemato-retiniana y en consecuencia, favorece la fuga capilar y el edema macular (249). Por tanto, las terapias que inhiben el VEGF actúan a nivel de un mecanismo fisiopatológico esencial en el desarrollo del edema macular. Actualmente existen 2 fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): Ranibizumab y Aflibercept; además está disponible un tercero, el Bevacizumab, que aún no ha sido aprobado para esta indicación y cuya utilización se reserva para casos excepcionales fuera de ficha técnica.

Los ensayos BRAVO y CRUISE demostraron la eficacia frente a placebo de las administraciones intravítreas de Ranibizumab en pacientes con edema macular secundario a ORVR y OVCR respectivamente, logrando mejoría rápida de la agudeza visual y reducción del grosor macular que se mantenían al cabo de 6 y 12 meses (272,273).

Los estudios de extensión HORIZON y RETAIN demostraron que los resultados a largo plazo y el perfil de seguridad del tratamiento con Ranibizumab eran excelentes, aunque alrededor de la mitad de los pacientes seguían requiriendo inyecciones ocasionales tras 4 años de seguimiento; además, en el 43,8% de los casos se logró resolución completa del edema macular (274,275). También se publicó un estudio comparativo entre Ranibizumab 0,5mg intravítreos frente a la fotocoagulación en rejilla, que era el *gold standard* en ese momento, demostrándose de forma significativa mejor respuesta clínica con el primero (276). En cuanto a Aflibercept, los ensayos COPERNICUS y GALILEO (comparación frente a inyecciones simuladas en pacientes con edema macular secundario a OVCR) y VIBRANT (comparación frente a fotocoagulación en rejilla en pacientes con edema macular secundario a ORVR) obtuvieron resultados positivos muy similares a los señalados para Ranibizumab, manteniéndose los beneficios más allá de las 52 semanas (277,278). En ambos casos se recomienda iniciar el tratamiento de forma precoz, pues una demora por encima de los 6 meses desde el diagnóstico se ha asociado a una mayor tasa de fracaso terapéutico. Gracias a los excelentes resultados obtenidos, con eficacia de largo plazo demostrada y un buen perfil de seguridad, los fármacos antiangiogénicos se han convertido en la terapia de elección en el manejo del edema macular secundario a OVR. No obstante, presenta algunos inconvenientes, como su elevado precio y la necesidad de seguimiento estrecho y administración de inyecciones periódicas incluso durante meses o años; por otra parte, la tasa de efectos adversos (los derivados de las administraciones intravítreas) es excepcional, aunque potencialmente fatal, como la endoftalmitis, hemorragias intraoculares o el desprendimiento de retina. No existe evidencia suficiente a día de hoy que permita recomendar un fármaco frente a otro. Respecto a Bevacizumab, ha demostrado en varios estudios su no inferioridad frente a Ranibizumab y Aflibercept en cuanto a mejoría anatómica y funcional (279,280), además de contar con la ventaja de ser más económico. Sin embargo, su uso en esta indicación aún no ha sido aprobado y se reserva para casos excepcionales fuera de ficha técnica.

La administración intravítrea de glucocorticoides representa a día de hoy una alternativa en el manejo del edema macular secundario a OVR. Sus beneficios se basan en la reducción de la permeabilidad capilar y la disminución de la liberación de VEGF y citoquinas proinflamatorias. Existen fundamentalmente dos presentaciones: el acetónido de triamcinolona y el implante intravítreo de dexametasona. Respecto al acetónido de triamcinolona, en el ensayo SCORE-ORVR en que se comparó dicho fármaco frente a fotocoagulación en rejilla para el manejo del edema macular secundario a ORVR, no se observaron beneficios en cuanto a agudeza visual entre ambos tratamientos. En el SCORE-OVCR, en el que fue comparado con observación para el manejo del edema macular secundario a OVCR, sí que se observó que los individuos tratados con acetónido de triamcinolona intravítrea presentaron mejor agudeza visual de forma significativa a los 12 meses. No obstante, en comparación con los fármacos anti-VEGF los glucocorticoides cuentan con una mayor tasa de formación de cataratas y de elevación de la presión intraocular, lo que requiere una monitorización estrecha (281). El implante intravítreo de dexametasona es un dispositivo de liberación lenta que permite administrar altas concentraciones del fármaco a nivel de retina y vítreo durante los primeros 2-3 meses desde su implantación y concentraciones algo más reducidas hasta los 6 meses, por lo que generalmente se precisa inyectarlo nuevamente dentro de dicho intervalo para mantener la respuesta. En el estudio GENEVA, en que se comparó este dispositivo frente a placebo, se demostró que el primero aportaba beneficios significativos desde un punto de vista tanto funcional (mejoría de agudeza visual) como anatómico (reducción del grosor macular confirmado por OCT), con buen perfil de eficacia y seguridad a largo plazo; además se observó una mejor respuesta clínica al iniciar el tratamiento en los primeros 90 días desde el diagnóstico (282,283). También se han llevado a cabo estudios comparativos, como COMRADE-B y COMRADE-C, en que se analizó el implante intravítreo de dexametasona frente a Ranibizumab en edema macular por ORVR y OVCR respectivamente; se observó una mejoría clínica y anatómica similar en los

primeros 2 meses, aunque la agudeza visual fue significativamente superior a los 3 y 6 meses en los individuos tratados con el fármaco antiangiogénico (284,285). Cuenta con la ventaja de que precisa de menos inyecciones intravítreas que los anti-VEGF, lo que reduce el riesgo de eventos adversos, y su tasa de efectos secundarios (cataratas y elevación de presión intraocular) es menor que con el acetónido de triamcinolona. Dos metaanálisis recientes, publicados en 2020 y 2021 respectivamente, compararon las dos opciones terapéuticas principales para el manejo del edema macular secundario a OVR: el implante intravítreo de dexametasona frente a los fármacos anti-VEGF. Los esteroides resultaron inferiores en términos de eficacia (menor ganancia de agudeza visual y menor respuesta anatómica), contando además con un peor perfil de seguridad (mayor tasa de los efectos adversos antes reseñados), a pesar de precisar de un menor número de inyecciones intravítreas (286,287).

En base a la evidencia científica disponible, las guías de manejo clínico de la OVR sitúan a los glucocorticoides intravítreos como terapia de segunda línea en el tratamiento del edema macular secundario a OVR. Están indicados en casos de mala respuesta clínica frente a los anti-VEGF. No obstante, pueden constituir la primera opción terapéutica en determinados grupos de pacientes, como aquellos que son reacios a la aplicación de inyecciones intravítreas mensuales en los primeros meses de tratamiento, o quienes han presentado un evento cardiovascular reciente (pues fueron excluidos de los ensayos clínicos con anti-VEGF) (143).

Por último, se menciona que en pacientes con edema macular secundario a ORVR con una duración de los síntomas de al menos 3 meses, la fotocoagulación en rejilla puede constituir una alternativa para aquellos que rechacen la administración de fármacos por vía intraocular (132). Sin embargo, esta técnica no ha demostrado beneficio en los casos secundarios a OVCR. No existen a día de hoy datos suficientes que permitan recomendar tratamientos combinados con cualquiera de los agentes descritos frente a monoterapia.

La necesidad de inyecciones intravítreas frecuentes durante periodos de tiempo prolongados, incluso años, constituye el principal inconveniente de las terapias previamente descritas. Debido a ello, las investigaciones dirigidas a obtener nuevas herramientas terapéuticas se centran de forma prioritaria en lograr una mayor durabilidad de las mismas. Es el caso de los reservorios rellenables implantados quirúrgicamente, que permitirían una liberación intraocular lenta y prolongada de Ranibizumab. También se encuentra en estudio la incorporación de un antagonista del receptor del VEGF en micro-partículas poliméricas, que posibilitarían una administración sostenida tras la inyección intravítrea (288).

### *1.2.9.1.2. Tratamiento de la neovascularización*

La fotocoagulación con láser es el tratamiento de primera línea frente a las complicaciones neovasculares secundarias a la OVR (135,143,229,271). En los pacientes con OVCR está indicado seguimiento estrecho y realización de panfotocoagulación en cuanto aparezcan los primeros signos de neovascularización, logrando así una regresión de los neovasos al cabo de 1 ó 2 meses en el 90% de los casos; se debe monitorizar la respuesta de forma periódica y en caso de persistencia de los mismos se puede aplicar una panfotocoagulación suplementaria. Cuando por las circunstancias del paciente no se pueda llevar a cabo un seguimiento estrecho que permita identificar la aparición de neovascularización, se puede considerar realizar panfotocoagulación profiláctica, aunque la evidencia es limitada (289). En los individuos con ORVR, la presencia de neovasos también es indicación de fotocoagulación sectorial dirigida área de retina afectada (135). Además, aunque la fotocoagulación en rejilla a los 3 a 6 meses desde el inicio de la enfermedad ha demostrado beneficios en el tratamiento del edema macular por ORVR, esta técnica ha pasado de ser de elección a quedar completamente desplazada tras la aparición de los anti-VEGF y los glucocorticoides intravítreos, que han demostrado mejores resultados en diversos estudios.

En aquellos casos en que ya se ha desarrollado glaucoma neovascular, la panfotocoagulación retiniana puede ser beneficiosa. Si el ojo es amaurótico el objetivo del tratamiento será el control del dolor mediante esteroides tópicos y atropina. Si aún conserva visión se puede tratar de controlar la presión intraocular mediante fármacos antiglaucomatosos (135,229).

En circunstancias excepcionales puede ser preciso llevar a cabo intervenciones quirúrgicas como la vitrectomía con o sin pelado de la membrana limitante interna, la neurotomía óptica radial o la adventiciotomía del cruce arteriovenoso. Sin embargo, la indicación de estas técnicas es muy limitada, y han quedado relegadas gracias a los avances y al resto de terapias antes mencionadas.

### ***1.2.9.2. Tratamiento sistémico***

Las guías clínicas vigentes recomiendan la realización de un cribado sistemático destinado a detectar de forma precoz algunos de los factores predisponentes más habituales de la OVR, entre los que destacan los FRCV y el glaucoma. No obstante, no existe suficiente evidencia científica como para afirmar que medidas importantes como la reducción de la presión intraocular, un adecuado control de las cifras de tensión arterial y de glucemia, la disminución de los niveles de colesterol o el abandono del hábito tabáquico, entre otras, se traduzcan en una mejoría de la agudeza visual o en una menor tasa de recurrencias. Estas recomendaciones se apoyan fundamentalmente en el hecho de que los pacientes con OVR presentan un elevado riesgo cardiovascular, a expensas de patologías en ocasiones desconocidas para ellos mismos como la HTA o la DM. Por lo tanto, a partir de una búsqueda activa y de un adecuado control de los posibles FRCV intercurrentes, se pretende reducir el riesgo de estos enfermos de desarrollar eventos cardiovasculares potencialmente fatales, como ictus o cardiopatía isquémica (143,180). Esto pone de manifiesto la importancia de realizar un abordaje integral y multidisciplinar de las personas con OVR, en el que participen tanto especialistas en Oftalmología

para dirigir la terapia local, como facultativos de especialidades como Medicina Interna o Atención Primaria para el manejo de las complicaciones sistémicas, tanto las preexistentes como las que puedan aparecer a lo largo del seguimiento (137). En cuanto a las pruebas de laboratorio, se recomienda realizar un estudio básico compuesto fundamentalmente por hemograma completo, velocidad de sedimentación, tiempo de protrombina, TTPA, glucosa, colesterol, creatinina, urea y electrolitos. Otras pruebas más costosas y complejas, como el estudio de trombofilia o técnicas dirigidas al diagnóstico de patologías hematológicas poco prevalentes, no se recomiendan sistemáticamente a día de hoy.

En cuanto al tratamiento sistémico de la OVR, se han valorado multitud de agentes con resultados dispares e inconcluyentes, la mayoría mediante estudios heterogéneos, realizados a partir de muestras reducidas y con escasa potencia estadística. Se han ensayado fármacos con mecanismos de acción diversos, como prostaciclina, pentoxifilina, sulodexida, troxerutina o estatinas (290–297), entre otros; en ningún caso se logró demostrar un beneficio significativo que permitiese recomendar de forma sistemática su utilización. La hemodilución tenía como objetivo fundamental disminuir los niveles de hematocrito y la viscosidad del plasma para tratar de mejorar la microcirculación retiniana. A finales del siglo XX se publicaron varios trabajos en que se analizó la eficacia de esta técnica, e incluso en alguno de ellos se informó de cierta mejoría de la agudeza visual. Sin embargo, los resultados obtenidos no fueron suficientemente concluyentes, además de emplear distintos protocolos terapéuticos y no estar exenta de efectos adversos importantes (298–300). Más recientemente, se obtuvieron datos positivos mediante un método novedoso de hemodilución denominado eritrocitaféresis, aunque se necesitarían más estudios al respecto (301). También se han publicado trabajos en los que se opta por la utilización en fase aguda de fármacos fibrinolíticos, tanto locales como sistémicos, para lograr la resolución del trombo. Sin embargo, la eficacia observada en ellos fue muy variable, además de contar con una tasa elevada de efectos adversos, incluidas hemorragias graves (302–306).

Ante los nuevos conocimientos que fueron surgiendo acerca de la patogenia de esta enfermedad, los fármacos antiagregantes y anticoagulantes fueron los que con el tiempo suscitaron mayor interés. Respecto a la antiagregación, a pesar de la conocida asociación entre OVR y FRCV, son varios los trabajos disponibles que muestran que el ácido acetilsalicílico (AAS) no ha demostrado de forma consistente mejorar el resultado visual de estos pacientes (291,307), ni tampoco proteger de la aparición de nuevos episodios (179,237). En un estudio prospectivo de cohortes que incluyó 686 pacientes consecutivos con diagnóstico de OVCR y OVHR, el AAS se asoció con un peor pronóstico visual sin aportar ningún beneficio aparente (308). La utilización de otro agente antiagregante, la ticlopidina, tampoco arrojó diferencias significativas además de contar con una mayor toxicidad hematológica (309), mientras que no hay estudios sobre el efecto del clopidogrel en esta enfermedad. En cuanto a la anticoagulación, ya a finales del siglo XX se publicaron dos trabajos no aleatorizados en los que se empleó nadroparina subcutánea durante 28 días, logrando mejoría de la agudeza visual en más de la mitad de los pacientes y menor tasa de complicaciones intraoculares (310,311). Por el contrario, los AVK como la warfarina no parecen tener impacto positivo en la evolución de esta enfermedad, ni tampoco aportan beneficio profiláctico pues no se ha observado que reduzcan la aparición de nuevos episodios (308,312–314). En cuanto al efecto de los ACOD en el tratamiento de la OVR, la evidencia disponible a día de hoy es prácticamente inexistente.

En el año 2007 se publicaron dos revisiones sistemáticas en que se analizaron numerosas terapias sistémicas disponibles hasta esa fecha (troxerutina, hemodilución, estreptoquinasa, pentoxifilina, ticlopidina y prostaciclina) en individuos con ORVR y OVCR respectivamente. En ninguno de los casos se demostró que influyeran favorablemente en la historia natural de la enfermedad, por lo que no se obtuvo un nivel de evidencia suficiente que justificara la recomendación de cualquiera de las opciones estudiadas (315,316).

No obstante, desde la publicación de dichas revisiones ha aparecido nueva evidencia científica que destaca el importante papel que pueden desempeñar las HBPM en el manejo de esta enfermedad. A pesar de que los trabajos realizados al respecto suelen estar limitados por emplear muestras reducidas, los resultados obtenidos resultan muy prometedores. Farahvash *et al.* publicaron en el año 2008 un estudio aleatorizado en pacientes con diagnóstico de OVCR en fase aguda (menos de 30 días de evolución), en el que se comparó la administración de dalteparina (100 UI/kg vía subcutánea cada 12 horas durante 10 días seguido de 100 UI/kg cada 24 horas otros 10 días) frente a AAS (100 mg al día en el mismo periodo). Se observó que a los 6 meses de seguimiento la dalteparina fue superior en cuanto a mejoría de la agudeza visual y prevención de la aparición de neovascularización del iris (317). En una prolongación de dicho estudio, en que se mantuvo el seguimiento hasta completar 12 meses, se observaron resultados concordantes. Se confirmó que al año se mantenía una menor tasa de neovascularización del iris y una mayor agudeza visual en el grupo de pacientes tratados con la HBPM (318). Sin embargo, en un trabajo publicado ese mismo año y diseñado de forma idéntica pero en pacientes con ORVR en fase aguda (menos de 30 días de evolución), a pesar de que a los 6 meses la utilización de dalteparina se asoció con una mayor agudeza visual, disminución del edema macular y menor tasa de neovascularización, las diferencias obtenidas no resultaron estadísticamente significativas, por lo que se recomendó la realización de nuevos trabajos con muestras más amplias (319). En todos los casos las HBPM demostraron ser seguras, sin que se produjeran efectos adversos sistémicos ni locales, como hemorragia vítrea. Ese mismo año, en una serie de 8 casos de OVR en que se utilizó enoxaparina a dosis anticoagulantes se observó resolución de la oclusión al cabo de entre 2 y 19 semanas, produciéndose rápidamente tras la misma reabsorción del edema y de las hemorragias intraoculares, así como mejoría de la agudeza visual en 7 de los pacientes (320). En el año 2010, Ageno *et al.* publicaron un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, en el que participaron 6 hospitales italianos, en individuos

con diagnóstico de OVR (tanto OVCR como ORVR) de menos de 15 días de evolución. Se comparó la administración de parnaparina (dosis diaria de 12.800 UI vía subcutánea durante 7 días seguida de 6.400 UI hasta completar 3 meses) frente a AAS (100 mg al día durante 3 meses), con un seguimiento de 6 meses. Se observó que la parnaparina fue significativamente más efectiva que el AAS en cuanto a prevención del deterioro funcional, redujo significativamente el daño vascular medido mediante AGF y mejoró la agudeza visual media sin aumentar las complicaciones hemorrágicas intraoculares o sistémicas, además de presentar una tendencia a favor de la reducción de recurrencias (321). En el año 2012, Pinna *et al.* publicaron un trabajo aleatorizado en pacientes con diagnóstico de OVR (ORVR y OVCR) de menos de 3 semanas de evolución. Se comparó la administración de nadroparina vía subcutánea (dosis de 200 UI/kg/día durante 6 semanas) frente a pentoxifilina oral (dosis de 400 mg cada 12 horas durante un mes), con un seguimiento posterior de 6 meses de duración. Los resultados mostraron que los enfermos tratados con la HBPM presentaron de forma estadísticamente significativa mejoría de la agudeza visual y reducción del espesor macular sin que aumentasen las complicaciones hemorrágicas, además de reducir en un 50% la necesidad de realizar fotocoagulación (322).

A la luz de la nueva literatura publicada, aparecieron a continuación dos revisiones sistemáticas que abordaron el tratamiento sistémico de la OVR. En el año 2010, Squizzato *et al.* analizaron la evidencia disponible acerca de la utilización de fármacos antitrombóticos y fibrinolíticos en OVR aguda. Fueron incluidos un total de 6 trabajos, tres de los cuales compararon los beneficios de las HBPM frente a AAS, uno ticlopidina frente a placebo, y los dos restantes terapia fibrinolítica endovenosa en los primeros días seguida de warfarina o AAS frente a hemodilución o ausencia de tratamiento; el seguimiento osciló entre 6 y 12 meses. En total se analizaron 384 pacientes (234 con OVCR y 150 con ORVR); ninguno de los estudios incluyó a más de 100. Los resultados obtenidos a partir de dicha revisión sugieren que las HBPM constituyen el tratamiento con mejor

perfil de riesgo-beneficio, especialmente en comparación con AAS. Además, los casos de OVCR son los que parecen beneficiarse en mayor medida (323). Por su parte, Lazo-Lag-ner *et al.* publicaron ese mismo año un metaanálisis que se centraba específicamente en el tratamiento de la OVR aguda con HBPM. Fueron incluidos 3 artículos (317,319,321) que agrupaban un total de 229 pacientes. En todos se comparaba la utilización de HBPM (en uno de ellos parnaparina durante 3 meses, en los dos restantes dalteparina 20 días) frente a AAS 100 mg al día en el mismo periodo. Los resultados obtenidos reflejan una mejoría significativa de la agudeza visual a los 6 meses de seguimiento en los sujetos tra-tados con HBPM (objetivo primario), además de una disminución del 78% del riesgo de desarrollar eventos intraoculares adversos, como deterioro funcional, empeoramiento en la AGF, desarrollo de neovascularización o de glaucoma neovascular. En el análisis por subgrupos, los beneficios se mantenían en ambas variantes, aunque eran algo menores en los casos de ORVR. Además, el perfil de seguridad de las HBPM fue excelente, al no asociarse con un aumento de riesgo de complicaciones locales (como hemorragia vítrea) ni sistémicas. Como posibles limitaciones, cabe destacar el hecho de que las HBPM no se compararon con placebo, que se emplearon heparinas distintas durante un periodo de tiempo variable, lo que no permite realizar recomendaciones adecuadas al respecto; y también que el momento del inicio del tratamiento resultó variable, por lo que se desco-noce el momento óptimo de comenzar lo aunque se sugiere que un inicio precoz podría ser potencialmente beneficioso (324). En base a ello, algunos autores como Marcucci *et al.* (137) sugirieron la utilización de HBPM a dosis anticoagulantes durante 10-15 días seguidas de dosis medias durante un total de 90 días, siguiendo el protocolo de Ageno *et al.* (321), en los casos de OVR de menos de 15 días de evolución.

En los últimos años, el tratamiento local de la OVR ha sufrido un cambio de paradigma gracias a la aparición de las inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF y corticoides. En una serie de tres casos de pacientes con ORVR con afectación refrac-taria a las terapias locales habituales, se optó por enoxaparina a dosis anticoagulantes de

inicio seguidas de dosis profilácticas de mantenimiento varios meses, logrando así una regresión del edema macular y reducción del número de administraciones intravítreas requeridas. Por tanto, los autores proponen que la enoxaparina podría constituir una opción más a plantear en el manejo de estos enfermos, pues logra disminuir la necesidad de tratamiento local periódico y ofrece una alternativa válida para casos refractarios (325). En otro estudio prospectivo reciente se empleó fondaparinux a dosis de 2,5 mg al día por vía subcutánea en 11 pacientes consecutivos con diagnóstico de OVR aguda (7 con OVCR y 4 con ORVR), que se mantenía a días alternos hasta cumplirse dos semanas desde la resolución del trombo. De ellos, 7 recibieron simultáneamente tratamiento local con anti-VEGF o corticoides intraoculares para el manejo del edema macular; en estos casos se suspendía fondaparinux 24 horas antes del procedimiento y se reintroducía 1-2 horas tras el mismo. En 9 de los casos se logró resolución de la oclusión con rápida mejoría posterior tanto del edema macular como de las hemorragias intraoculares secundarias, aunque en algunos requirió un periodo de tiempo prolongado (entre 1,5 y 13,5 meses); de ellos, en 7 pacientes se obtuvo una mejoría significativa de la agudeza visual. Además, no se registró ninguna complicación hemorrágica durante el seguimiento, a pesar de la utilización simultánea de inyecciones intravítreas para el edema macular, y tan solo se documentó un caso de recurrencia de ORVR. En definitiva, los autores concluyen que fondaparinux parece un fármaco eficaz para resolver casos de OVR aguda y mejorar la agudeza visual, aunque en algunos casos requiere de tratamientos prolongados durante varios meses. Además, se recomienda emplear simultáneamente las terapias locales destinadas a corregir el edema macular si éste se ha desarrollado, sin que por ello se haya documentado un aumento de las complicaciones hemorrágicas (326).

En conclusión, la utilización de terapias sistémicas para el manejo de la OVR continúa siendo controvertida. Las guías clínicas elaboradas por las sociedades científicas vigentes a día de hoy no recomiendan ningún tratamiento concreto de forma sistemática (135,143,229,271). No obstante, los resultados de varios estudios publicados en los

últimos años convierten a las HBPM en una opción muy prometedora. Al administrarse a pacientes con OVR aguda, se han observado beneficios llamativos en cuanto a recuperación funcional, mejoría de la agudeza visual y disminución de complicaciones intraoculares graves (como neovascularización, glaucoma neovascular o incluso recurrencias), sin que por ello aumentasen las complicaciones hemorrágicas sistémicas ni locales. El adecuado perfil de eficacia-seguridad constatado en la literatura subraya la importancia de realizar estudios más amplios y con mayor potencia estadística que aclaren definitivamente el papel que las HBPM pueden desempeñar en la historia natural de la OVR. Además, dicho papel podría ser complementario y no excluyente al de los nuevos tratamientos intraoculares con fármacos anti-VEGF y esteroides. En efecto, los estudios más recientes sugieren que las HBPM o fondaparinux podrían tener un efecto combinado positivo con estas terapias locales, logrando reducir la necesidad de administraciones periódicas, sin aumentar las complicaciones hemorrágicas e incluso constituyendo una alternativa en casos refractarios. De confirmarse, esto tendría una importante repercusión en cuanto a mejoría de la calidad de vida del paciente y reducción del gasto sanitario.

### **1.3. Trombosis venosa profunda de miembros inferiores**

La TVP de miembros inferiores se caracteriza por la ocupación de la luz venosa por un trombo a nivel del sistema venoso profundo de las piernas. Mientras que en el primer bloque del presente trabajo se analizaron aspectos generales de esta entidad, como su fisiopatología, datos epidemiológicos o factores de riesgo clásicos, entre otros, este apartado se centrará en el manejo clínico de la enfermedad, haciendo especial énfasis en su presentación clínica habitual, el enfoque diagnóstico o el tratamiento específico.

#### **1.3.1. Clínica**

La TVP de miembros inferiores debe sospecharse en aquellos pacientes que presentan aumento de diámetro y edema de una extremidad, acompañado de dolor y enrojecimiento, especialmente cuando la afectación es unilateral y existen uno o varios de los factores de riesgo clásicos de ETV (327). La localización de la sintomatología dependerá del territorio venoso afectado: en una TVP distal la clínica se circunscribirá a la pantorrilla, mientras que en la TVP proximal se puede ver afectada la totalidad del miembro. Estos síntomas y signos son característicos de la enfermedad pero también muy inespecíficos (328,329), siendo imprescindible la realización de pruebas complementarias adicionales para confirmar el diagnóstico, lo que sucederá en un porcentaje bajo de los pacientes estudiados (330). En efecto, todos estos síntomas pueden aparecer en otras muchas patologías, planteando así un diagnóstico diferencial amplio en el que habría que incluir entidades clínicas como: insuficiencia venosa crónica, tromboflebitis superficial, linfedema, celulitis, síndrome compartimental, mixedema pretibial, rotura fibrilar, quiste de Baker, insuficiencia cardíaca, artritis o edema inducido por fármacos, entre otros (331).

El dolor es uno de los síntomas más habituales en la TVP de miembros inferiores, apareciendo en un 80-90% de los pacientes. Su intensidad es variable, generalmente aumenta con la bipedestación y con la palpación y puede llegar a producir impotencia

funcional. El edema y aumento de diámetro de la extremidad afectada respecto a la contralateral (80% de los casos) es probablemente el factor más característico, el de mayor utilidad para sospechar el diagnóstico (327). Se produce a consecuencia de la alteración del retorno venoso y su localización dependerá del territorio afectado, pudiendo limitarse a la región gemelar si la trombosis se produce a nivel distal, o afectar a todo el miembro desde su raíz si se localiza en el territorio iliaco-femoral. También es frecuente el aumento local de temperatura, que se debe a la dilatación de las venas superficiales. Otros hallazgos que se pueden observar en la exploración física son los siguientes: dolor localizado a la palpación de la extremidad (75-85%), enrojecimiento (25%), circulación venosa colateral (30%) pudiendo incluso llegar a observarse trayectos venosos duros y dolorosos a la palpación o disminución de los pulsos periféricos a consecuencia del edema (332). El signo de Homans, descrito en 1954, es considerado clásicamente como un hallazgo típico de la TVP de miembro inferior; se define por la presencia de dolor en la pantorrilla con la dorsiflexión del pie, sin embargo su sensibilidad y especificidad son bajas, y se estima que sólo aparece en alrededor del 10% de los casos (333). A pesar de los síntomas y signos descritos, cabe señalar que en un porcentaje considerable de casos la TVP puede transcurrir de forma completamente asintomática, lo que dificulta enormemente su diagnóstico.

Tal y como se ha mencionado en apartados previos del presente trabajo, la TVP de miembros inferiores y la EP son dos entidades clínicas íntimamente relacionadas. En efecto, se estima que entre el 30% y el 60% de los pacientes con TVP sintomática localizada a nivel proximal presentarían simultáneamente una EP silente. Por otra parte, alrededor del 40% de los casos de individuos con EP sintomática sufrirían también una TVP proximal de miembro inferior, mientras que un 25% la presentarían exclusivamente a nivel distal. No obstante, tan sólo la mitad de los pacientes con EP y diagnóstico confirmado por imagen de TVP desarrollarán sintomatología a nivel de la extremidad afectada (332).

La *flegmasia cerúlea dolens* es una forma de presentación atípica pero grave que se asocia con una elevada morbimortalidad. Es el resultado de una obstrucción de la totalidad del sistema iliaco-femoral, que impide el drenaje venoso de la extremidad afectada. Puede aparecer a cualquier edad, siendo más frecuente entre los 50 y los 70 años. La incidencia es mayor en mujeres. Su principal factor de riesgo es la presencia de una enfermedad neoplásica (entre el 20% y el 40% de los casos); por el contrario, aproximadamente un 10% de ellos se consideran idiopáticos. En las extremidades inferiores, la afectación del miembro izquierdo es de tres a cuatro veces más común que la del derecho. Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los casos están precedidos por la *flegmasia alba dolens*, caracterizada por síntomas como el edema generalizado del miembro desde su raíz, dolor intenso y palidez (alba) sin cianosis. A medida que progresa la enfermedad, la retención masiva de líquido puede conducir a la formación de lesiones ampollosas, cianosis (cerúlea) y en última instancia gangrena venosa o síndrome compartimental. En esta situación el dolor es intenso y constante, y suele iniciarse a nivel femoral extendiéndose por toda la extremidad. La cianosis es el hallazgo más característico y, al contrario de lo mencionado previamente, suele progresar desde las zonas distales hacia las proximales. En última instancia, además de la gangrena venosa se puede producir afectación de la circulación arterial, desembocando en una situación de isquemia y shock que podría conllevar la pérdida de la extremidad o incluso la muerte del paciente. Reconocer de forma precoz esta entidad es fundamental, pues estos pacientes se benefician de un abordaje mucho más agresivo, en el que se incluyen medidas específicas como la trombólisis y/o la trombectomía (334).

### **1.3.2. Diagnóstico**

El enfoque diagnóstico de la TVP de miembros inferiores comprende un estudio secuencial que combina la evaluación de la probabilidad clínica previa, la determinación analítica del dímero D (DD) y pruebas de imagen, imprescindibles para confirmar el

diagnóstico. Debe realizarse en las primeras 24 horas desde que se establece la sospecha clínica con el objetivo de evitar complicaciones agudas, como la EP, o crónicas, como el SPT.

### ***1.3.2.1. Escalas de probabilidad clínica***

Debido al carácter inespecífico de las manifestaciones clínicas habituales de la TVP, las guías clínicas vigentes recomiendan llevar a cabo una estrategia de cribado que comience con la evaluación de las escalas de probabilidad previa. Éstas permiten estratificar el riesgo de presentar la enfermedad en base a la asociación de dichos hallazgos clínicos, factores de riesgo y antecedentes del paciente. Este primer paso permitirá guiar y optimizar las siguientes pruebas diagnósticas (327). La más reconocida, mejor validada y de mayor aplicación es la escala de Wells, tanto en su primera versión (define tres niveles de probabilidad, baja, intermedia y alta, con prevalencias del 3%, 17% y 75% de TVP confirmada respectivamente) (335), como en su modificación posterior que clasifica a los pacientes en dos categorías: diagnóstico probable o improbable (336). En este último caso, si además presentaban un DD negativo, los autores confirmaron que se podía descartar el diagnóstico con seguridad sin necesidad de estudio de imagen, con una incidencia del 0,4% de episodios de TVP en los 3 meses posteriores. Ambas escalas son igual de útiles en el diagnóstico de la TVP proximal, pero cuentan con limitaciones al aplicarse en individuos hospitalizados y en TVP distal (327). Otras investigaciones más recientes, todavía a falta de contrastar su utilidad clínica, han fijado un nuevo modelo para pacientes hospitalizados a partir de cuatro variables (casos previos de TVP, cáncer activo, hospitalización de al menos seis días y edad igual o superior a 46 años), de tal forma que la carencia de alguna de ellas implica la calificación de bajo riesgo, siendo la incidencia de TVP proximal del 2,9% frente al 12% en los pacientes de alto riesgo (337).

**Tabla 2:** Modelo clínico de Wells (327)

Características clínicas	Valor
Cáncer activo (paciente que recibió quimioterapia en los 6 meses previos o en tratamiento paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización con yeso de una extremidad	1
Reciente encamamiento durante 3 días o más, o cirugía mayor en las 12 semanas previas con anestesia general o regional	1
Dolor a la presión a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo	1
Tumefacción de toda la extremidad	1
Aumento del perímetro mayor de 3 cm respecto a la extremidad asintomática, medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial	1
Edema en la extremidad sintomática	1
Venas superficiales colaterales no varicosas	1
Trombosis venosa profunda previa	1
Diagnóstico alternativo al menos tan probable como la trombosis venosa profunda	-2

< 1: probabilidad baja; 1-2: probabilidad intermedia;  $\geq 3$ : probabilidad alta.  
 < 2: improbable;  $\geq 2$ : probable.

### 1.3.2.2. Dímero D

El DD es un producto de degradación de la fibrina que se eleva en la fase aguda de la TVP, pero también en otras muchas situaciones, lo que le confiere una elevada sensibilidad pero una baja especificidad. Su determinación es útil sobre todo por su alto valor predictivo negativo, permitiendo por tanto la exclusión de pacientes con baja o moderada probabilidad clínica (332). Esta prueba se puede realizar mediante técnicas cuantitativas, semicuantitativas o cualitativas, con diferentes grados de sensibilidad. Por un lado, aquellas muy sensibles (>90%) y con más valor predictivo negativo, como son las pruebas ELISA, ELISA rápido o inmunoturbidimétricas. Por otro lado, las de sensibilidad media (80-90%), como las de aglutinación de partículas de látex o de hemáties, solo aplicables en pacientes con baja probabilidad clínica. El umbral que se suele aplicar

para el DD es  $<500$  ng/ml, si bien se debe revisar en mujeres embarazadas o personas de edad avanzada pues sus niveles se acrecientan de forma fisiológica conforme avanza la gestación o la edad del paciente (327). Respecto a las gestantes, un estudio reciente evidenció que la totalidad de la población analizada rebasaba el nivel de 500 ng/ml entre las semanas 36 y 42 de embarazo, por lo que se desconoce qué punto de corte es el idóneo para excluir el diagnóstico de TVP (338). En las personas mayores de 80 años se ha logrado incrementar la especificidad de la prueba y la disminución de los falsos positivos determinando el punto de corte en función de la edad del paciente, fijado mediante la siguiente fórmula: edad x 10 ng/ml (339). Las ventajas que aporta el DD quedan igualmente menoscabadas en el caso de pacientes hospitalizados por los falsos positivos asociados a las circunstancias propias de esa situación.

Otras pruebas de laboratorio rutinarias (recuento sanguíneo completo, pruebas de la función hepática o renal, iones, reactantes de fase aguda o estudios de coagulación, entre otros) no son útiles desde el punto de vista del diagnóstico, pero podrían proporcionar pistas sobre la causa subyacente o influir en las decisiones de tratamiento si se confirma la presencia de TVP.

### ***1.3.2.3. Ecografía venosa***

La ecografía venosa es actualmente la prueba de imagen de elección para confirmar la presencia de TVP de miembro inferior, siendo la falta de compresión del segmento venoso explorado su principal criterio diagnóstico. Ha superado a la técnica de referencia previa, la flebografía, por ser una prueba no invasiva, permitir la realización de estudios seriados, y por su elevada sensibilidad (94,2%) y especificidad (93,8%) para el diagnóstico de la TVP proximal, aunque su sensibilidad se reduce notablemente ante la TVP distal (63,5%), en pacientes asintomáticos (59%) y en territorios venosos no compresibles, como las venas ilíacas (340). Mediante el sistema Doppler-color no se mejora el diagnóstico de la TVP proximal, pero lo logra en la identificación de las venas

distales de las extremidades inferiores y en la evaluación de venas no compresibles, y ayuda a su vez a diferenciar entre oclusión total o parcial (327).

Existen dos estrategias empleadas de forma habitual en la práctica clínica, la ecografía proximal (hasta el hueso poplíteo, no permite detectar adecuadamente TVP distales) o completa de toda la extremidad (incluyendo los territorios venosos distales). No se dispone de evidencias suficientemente robustas que permitan priorizar una sobre la otra, lo que genera cierta controversia en este punto. En general, se considera que una TVP puede quedar descartada en los pacientes con una ecografía completa normal, o bien en aquellos con baja probabilidad clínica y ecografía proximal no patológica. No obstante, los individuos que presenten una probabilidad clínica alta y ecografía proximal normal deben someterse a un estudio seriado al cabo de 7 días para descartar progresión proximal de una TVP distal que hubiese pasado desapercibida en la primera exploración radiológica, evitando iniciar tratamiento anticoagulante entre ambas pruebas (94,341,342). De forma general, se recomienda realizar una ecografía completa en pacientes con alta probabilidad clínica y DD elevado, pues esta estrategia permite un abordaje más rápido, cómodo y seguro sin necesidad de estudios seriados (332,343).

#### ***1.3.2.4. Otras técnicas diagnósticas***

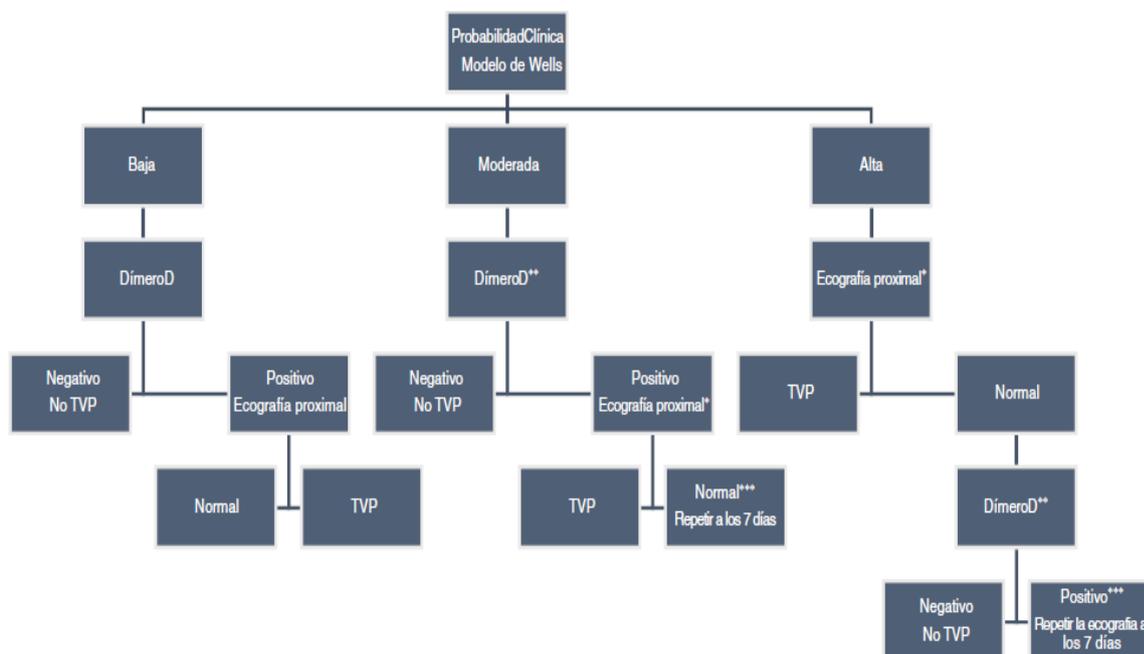
La flebografía ha sido considerada clásicamente como la técnica de referencia, o *gold standard*, para el diagnóstico de la TVP. No obstante, se trata de una técnica compleja, invasiva, dolorosa y no exenta de complicaciones, por lo que actualmente ha sido desplazada por la ecografía venosa y se encuentra en desuso.

Otras técnicas disponibles actualmente, pero que no se emplean de forma rutinaria ni deben reemplazar a la ecografía, son la tomografía computerizada (TC) en fase venosa y la venografía por resonancia magnética (RM). La primera de ellas se ha empleado generalmente junto con el angioTC pulmonar para el diagnóstico de TVP ante la sospecha simultánea de EP, aunque tiene el inconveniente de que implica la

administración de contraste. Presenta una sensibilidad y especificidad elevadas aunque similar a la de la ecografía. La venografía por RM cuenta con algunas ventajas, como no requerir contraste, una mejor evaluación de las venas pélvicas o la posibilidad de descartar compresiones extrínsecas y enfermedad subyacente. Presenta también elevadas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de TVP proximal, similares a las de la ecografía (327).

### 1.3.2.5. Algoritmo diagnóstico

En base a las escalas de probabilidad clínica previa, el valor del DD y las técnicas de imagen, fundamentalmente la ecografía venosa, se ha establecido un algoritmo para el diagnóstico de la TVP de miembros inferiores que cuenta con el consenso de las distintas sociedades científicas implicadas.



**Figura 9:** Algoritmo diagnóstico de la TVP de miembros inferiores (327).

\* Si se realiza una ecografía completa de toda la extremidad, no serían necesarias exploraciones seriadas.

\*\* Técnica de DD de alta sensibilidad.

\*\*\* Siempre que no haya un diagnóstico alternativo más probable.

En pacientes con baja o moderada probabilidad clínica de TVP, calculada en base a la escala de Wells, junto con un DD negativo ( $< 500$  ng/ml), se puede excluir de forma segura el diagnóstico sin necesidad de realizar pruebas adicionales. Tan solo si se obtiene un DD con valor superior al umbral de 500 ng/ml estaría indicada la ecografía venosa en estos casos. Por el contrario, en pacientes con una probabilidad clínica alta es imprescindible solicitar una prueba de imagen independientemente del DD. En este contexto, si la ecografía es normal y el DD es positivo, estaría indicada una exploración seriada al cabo de siete días (94).

Las mujeres embarazadas, además de tener un riesgo aumentado de ETV, presentan una serie de características propias que limitan la utilidad del algoritmo previo. En primer lugar, la escala de Wells no ha sido validada en esta población, y los ítems que analiza son muy poco habituales en gestantes sanas (cáncer, intervención quirúrgica reciente, etc.), por lo que no se recomienda su uso. Se ha diseñado recientemente un modelo alternativo de probabilidad clínica, denominado *LEFT-score*, basado en tres variables (síntomas en la pierna izquierda, incremento mayor de dos centímetros del diámetro de la pantorrilla y que se presente en el primer trimestre del embarazo), sin embargo, carece de estudios prospectivos que lo validen (344). Además, la utilización del DD queda muy limitada debido a su elevación fisiológica a lo largo del embarazo. Por ello, la técnica de imagen más recomendada para el diagnóstico es la ecografía venosa por compresión, inicialmente mediante una ecografía proximal suplementada con el sistema Doppler-color para visualizar la vena ilíaca; se debe repetir a los 3 y 7 días ante un resultado negativo pero elevada sospecha clínica. Otra posibilidad es realizar una única ecografía Doppler completa de toda la extremidad, sin necesidad de exploraciones seriadas, una opción también segura pero, ante la ausencia de estudios comparativos, relegada en las guías respecto a la primera modalidad. Se puede recurrir a la venografía por RM para la confirmación o exclusión del diagnóstico ante sospecha de TVP ilíaca aislada tras una ecografía con Doppler negativa o inconcluyente (327).

### **1.3.3. Tratamiento**

Las guías clínicas vigentes, elaboradas por las distintas sociedades científicas que participan en el estudio y manejo de la ETV (94,341,345,346), coinciden en que el tratamiento anticoagulante de la TVP de miembros inferiores se puede dividir en 3 fases: aguda, a largo plazo y extendida. Cada una de ellas tiene objetivos distintos, y aunque generalmente se diferencian bien entre sí, sus límites temporales son cada vez menos rígidos a consecuencia de la aparición de nuevos fármacos en los últimos años. La fase aguda tiene como objetivo facilitar la lisis del trombo, reduciendo así el riesgo de progresión y de emigración del mismo hacia otros territorios (generalmente a la circulación pulmonar) y de recidiva precoz. Con el tratamiento a largo plazo se busca que la lisis del trombo se lleve a cabo de la forma más completa posible, mientras que, con el tratamiento extendido, o profilaxis secundaria, se pretende reducir el riesgo de que se produzca una recidiva tardía.

#### ***1.3.3.1. Fase aguda***

En el tratamiento de la TVP de miembros inferiores en fase aguda, que se debe iniciar desde el momento en que se confirma el diagnóstico de forma objetiva mediante una prueba de imagen (generalmente una ecografía de territorio venoso), existen distintas opciones terapéuticas disponibles. El primer fármaco anticoagulante empleado, la HNF, tiene un papel a día de hoy marginal por la complejidad de su administración y por requerir de ingreso hospitalario. El descubrimiento posterior de las HBPM supuso un gran avance pues permitió su administración por vía subcutánea, con una posología ajustada al peso y a la función renal del paciente, habiendo además demostrado asociarse a un menor riesgo de recurrencias y de complicaciones hemorrágicas (324). Se dispone también de fondaparinux, otro fármaco de administración subcutánea y posología similar a la de las HBPM, aunque su uso ha sido residual, quedando relegado como alternativa en aquellas circunstancias en que no sean aplicables estas últimas.

La duración de esta fase, que comprende los primeros 5 a 10 días desde el diagnóstico de la enfermedad según los esquemas de tratamiento clásicos, se ha visto modificada a raíz de la aparición de dos nuevos fármacos pertenecientes al grupo de los ACOD, apixaban y rivaroxaban. Ambos han sido testados para esta primera etapa del manejo de la TVP con resultados favorables. En el caso de apixaban, estaría indicada su administración durante una semana a una dosis de 10 mg/12 h, lo que duplica la que se emplea habitualmente durante el tratamiento a largo plazo. En cuanto a rivaroxaban, se debe prolongar el tratamiento en fase aguda hasta alcanzar los 21 días, adentrándose ya en la fase de largo plazo, empleando una dosis de 15 mg/12 h (es decir, un 50% mayor que la que se prescribe en el resto de indicaciones) (347).

Existen otras medidas terapéuticas disponibles que se reservan para algunas situaciones especiales. Es el caso del filtro de vena cava inferior, cuyo objetivo es disminuir el riesgo de EP. A día de hoy, su utilización en pacientes con TVP de miembro inferior está restringida a aquellos casos en que no se pueda aplicar la terapia anticoagulante (hemorragia activa, TVP reciente y necesidad de intervención quirúrgica, elevado riesgo hemorrágico) (94). La trombólisis dirigida por catéter es una opción a considerar en pacientes con afectación proximal a nivel de vena femoral común e iliacas de una duración inferior a 2 semanas, en aquellas situaciones en que se objetive una progresión del trombo a pesar de recibir un tratamiento anticoagulante adecuado, o bien que la viabilidad del miembro afecto se encuentre en peligro. Finalmente, la trombectomía quirúrgica en fase aguda se emplearía en situaciones aisladas de TVP proximal en las que estén contraindicadas tanto la anticoagulación como la trombólisis local, siempre que exista riesgo vital para el paciente o para el miembro afecto (*flegmasia cerúlea dolens*, por ejemplo) (324).

### ***1.3.3.2. Tratamiento a largo plazo***

Es el periodo de tratamiento que sigue a la fase aguda y consta de una duración de entre tres y seis meses. Los fármacos anticoagulantes más empleados en esta etapa en las

últimas décadas son los dicumarínicos, destacando en nuestro medio el acenocumarol y, en menor medida, la warfarina. Las HBPM, indicadas a una dosis diaria similar a la del tratamiento en fase aguda y con preferencia por los esquemas de administración diaria única, cuentan con el inconveniente de un coste mayor y de las molestias derivadas de su aplicación subcutánea. A consecuencia de ello su uso ha quedado limitado a circunstancias especiales que se detallarán más adelante, fundamentalmente los casos de TVP asociados a neoplasias o en mujeres gestantes. Los dicumarínicos, por su parte, cuentan con las ventajas de su fácil administración oral y bajo coste directo, aunque también presentan inconvenientes relevantes: necesidad de controles de laboratorio frecuentes, interacciones farmacológicas y con alimentos, riesgo de hemorragias (especialmente cerebrales), notables costes indirectos (pérdidas de jornadas laborales y gastos de desplazamiento para los controles), etc. Además, su lento inicio de acción hace necesario que su administración se solape durante unos días con las HBPM hasta alcanzar un rango adecuado de anticoagulación. Este esquema de tratamiento ha sido denominado clásicamente tratamiento estándar de la TVP de miembros inferiores (347).

La aparición de un nuevo grupo de agentes anticoagulantes, los ACOD, supuso un cambio de paradigma dado que carecían de la mayor parte de los inconvenientes intrínsecos a los dicumarínicos, habiendo demostrado además en sus respectivos estudios pivotaes excelentes resultados en términos de eficacia y seguridad (348). Rivaroxaban (dosis de 15 mg/12 h durante los primeros 21 días seguido de 20 mg/día) igualó la eficacia y seguridad del esquema de tratamiento clásico de HBPM seguido de AVK (349). Apixaban (dosis de 10 mg/12h durante siete días en fase aguda seguido de 5 mg/12h) demostró no inferioridad en términos de eficacia y mayor seguridad (menos hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes) (350). Dabigatran (150 mg/12 h) demostró no ser inferior al esquema clásico ni en eficacia ni en seguridad (351). Finalmente, edoxaban (60 mg/día) mostró misma eficacia y mayor seguridad (menos cantidad de hemorragias mayores y no mayores con relevancia clínica) (352). En base a estos

resultados, las guías clínicas actuales recomiendan el empleo de los ACOD como fármacos de primera elección en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con TVP de miembros inferiores, por encima de los AVK (94,341,345). No se recomienda ninguno de estos cuatro fármacos en concreto, dado que no hay estudios comparativos que demuestren superioridad de alguno de ellos frente al resto; se recomienda guiarse por las características farmacológicas y las características y preferencias de cada paciente para orientar la elección (332).

#### ***1.3.3.3. Tratamiento extendido***

Esta última fase de tratamiento, que se inicia tras los primeros tres a seis meses de anticoagulación que constituyen la etapa previa, tiene una duración indeterminada, pudiendo llegar a ser indefinida en determinadas circunstancias. Se ha observado que el tratamiento extendido reduce de forma considerable el riesgo de recurrencias de ETV (alrededor de un 80-90%); sin embargo, implica una ratio anual de episodios de sangrado mayor del 1-2%, teniendo éstos un riesgo tres veces superior de resultar fatales. Se recomienda por ello realizar reevaluaciones periódicas, de forma al menos anual, del riesgo hemorrágico y de recidiva tromboembólica, ya que ambos pueden variar a lo largo del tiempo. Las preferencias del paciente también deben ser tenidas en consideración, especialmente en aquellos casos en los que el balance entre riesgo y beneficio sea incierto (332). La presencia de dos o más factores de riesgo de sangrado (edad > 65 años, ERC, antiagregación, sangrados previos, anemia) implica un elevado riesgo hemorrágico (> 2-3% al año), recomendándose en estas situaciones suspender la anticoagulación. En el resto de casos, la decisión de mantener el tratamiento de forma indefinida debe basarse fundamentalmente en el riesgo de recurrencias (91,319,331). Dicho riesgo es mayor durante el primer año tras la retirada de la anticoagulación, reduciéndose paulatinamente a lo largo del tiempo, aunque nunca desaparece por completo. Además, los individuos con TVP idiopática presentan el doble de riesgo de sufrir una recidiva que aquellos

con un factor de riesgo identificable (341). Tradicionalmente, se ha considerado que la suspensión de los fármacos anticoagulantes era apropiada si el riesgo de recurrencia era menor al 1% en 1 año e inferior al 15% en 5 años (353).

En general, el tratamiento extendido queda limitado a los individuos con TVP no provocada o idiopática, siempre que su riesgo hemorrágico sea bajo, así como a la TVP asociada a circunstancias que implican un elevado riesgo de recurrencias, como neoplasias activas o trombofilias (332,347). En el resto de casos, la duración óptima de la anticoagulación es de tres meses. Antes de la aparición de los ACOD, los AVK constituían el tratamiento preferente. Sin embargo, los ACOD han demostrado en esta fase mantener un mismo nivel de eficacia, reduciendo de forma significativa el riesgo hemorrágico (354,355). Además, cuentan con la particularidad de que se podrían emplear dosis tromboprolácticas de apixaban y rivaroxaban con mayor seguridad e idéntica eficacia (347,356–358). Es por ello que, en ausencia de contraindicaciones, las guías actuales recomiendan la utilización de los ACOD como fármacos de primera línea en el tratamiento extendido de la TVP para los pacientes no oncológicos, exceptuando aquellos con SAF, en que los AVK continúan siendo de elección (94,341,345). Se considera además que no es necesario modificar la opción terapéutica elegida durante los primeros tres meses de cara a esta fase (94). No se aconseja el uso de aspirina para tratamientos extendidos, debido a su baja eficacia en la prevención de recurrencias respecto a los agentes anticoagulantes habituales. Se podría considerar como alternativa en aquellos pacientes que decidan suspender la anticoagulación, siempre que el riesgo hemorrágico de los mismos no lo desaconseje (94).

### ***1.3.3.4. Terapia compresiva***

El uso de terapia compresiva, generalmente con medias elásticas, la opción más habitual, fue preconizada para la fase aguda de la TVP de miembros inferiores y los dos años posteriores al diagnóstico a raíz de un primer ensayo clínico que reveló su capaci-

dad para reducir a la mitad la incidencia del SPT (359). La publicación del ensayo clínico SOX contradujo aquellos resultados y supuso una reducción del grado de recomendación de las medias compresivas, pues no se observó en él efecto sobre la prevención del mismo a los dos años frente a medias placebo (360). Esta conclusión fue sustentada más adelante por un metaanálisis que demostró la imposibilidad de evaluar los estudios realizados hasta la fecha dada la imprecisión de la valoración del SPT y la presencia en ellos de sesgos (361). En consecuencia, a día de hoy persisten dudas respecto a los beneficios de las medias elásticas de compresión en la prevención de dicha complicación. De hecho, el *American College of Chest Physicians* (ACCP) no las recomienda de forma rutinaria en su última guía clínica (94). Sin embargo, sí que ofrecen una mejoría de los síntomas agudos de la TVP en muchos pacientes, como el aumento de diámetro del miembro y las molestias asociadas, lo que refuerza su utilización en esta etapa (347). También se emplea en el tratamiento del SPT (362).

### ***1.3.3.5. Tratamiento en situaciones especiales***

#### ***1.3.3.5.1. TVP asociada a cáncer***

El estudio CLOT, publicado en el año 2003, supuso un cambio de paradigma en el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer, pues demostró por vez primera que las HBPM eran más efectivas que los AVK en cuanto a reducción de recurrencias, sin aumentar el riesgo de sangrado (363). Metaanálisis posteriores confirmaron esta superioridad de las HBPM, constituyendo desde entonces el tratamiento preferente en la TVP asociada a neoplasias (94,341,345).

En los últimos años, a raíz de la aparición de los ACOD se han diseñado estudios específicos dirigidos a esta población de pacientes, con el objetivo de compararlos con el tratamiento estándar, las HBPM. Edoxaban y rivaroxaban demostraron no inferioridad frente a dalteparina en cuanto recurrencias tromboembólicas (incluso rivaroxaban fue superior), pero presentaron un peor perfil de seguridad debido a un incremento sig-

nificativo de eventos hemorrágicos, especialmente en cáncer de origen gastrointestinal (364,365). Por su parte, apixaban demostró en el estudio *Caravaggio* no inferioridad frente a dalteparina tanto en perfil de eficacia (recidivas de ETV) como de seguridad (hemorragias mayores), aunque hay que tener en cuenta que fueron excluidos pacientes con tumores cerebrales primarios o metastásicos, y muy pocos con tumores hematológicos o de tracto gastrointestinal superior (366). En definitiva, los estudios recientes permiten vislumbrar un futuro en que los ACOD desempeñen un notable papel en el manejo de los individuos con ETV y cáncer, aportando la ventaja de una mayor adherencia terapéutica, especialmente en tratamientos prolongados. A día de hoy, la postura de las sociedades científicas coincide en recomendar HBPM o ACOD frente a AVK, aunque se debe individualizar cada caso teniendo en cuenta las características y preferencias del paciente. Las HBPM serían recomendables en individuos con potenciales interacciones farmacológicas, aquellos que han sido intervenidos quirúrgicamente a nivel del tracto gastrointestinal superior (lugar de absorción de los ACOD) y quienes presenten intolerancia oral (náuseas, vómitos, etc.). Además, se debe tener especial precaución en pacientes con cáncer de origen gastrointestinal, especialmente con edoxaban y rivaroxaban, por su mayor riesgo hemorrágico (341,367).

### *1.3.3.5.2. Embarazo y puerperio*

La prioridad en estos casos es evitar el uso de fármacos potencialmente teratogénicos, previniendo así el riesgo de daño fetal. Los AVK están contraindicados en mujeres gestantes, pues además de su teratogenicidad ya conocida durante el primer trimestre de embarazo, su uso se ha asociado a un mayor riesgo de hemorragias intracraneales y malformaciones faciales en los trimestres segundo y tercero (347). A consecuencia de ello, las HBPM constituyen el tratamiento de elección en estos casos (94,341), debiendo pautarse a la dosis acorde al peso de cada paciente, independiente de que éste aumente durante el embarazo. Por otra parte, no atraviesan la barrera placentaria. Los ACOD, por

su parte, están a día de hoy contraindicados tanto en el embarazo como en el puerperio (341).

La duración del tratamiento anticoagulante en mujeres embarazadas con TVP es análoga a la de los casos asociados a un factor de riesgo transitorio, es decir, debe ser de al menos tres meses. Además, debe incluir siempre las seis semanas de puerperio, pues en dicha fase también está aumentado el riesgo de ETV. En los episodios de TVP asociada al puerperio, la duración debe asimismo comprender al menos tres meses y se pueden emplear indistintamente tanto HBPM como AVK, pues ambos son fármacos seguros durante el periodo de lactancia materna (94,341,347).

#### *1.3.3.5.3. Niños y adolescentes*

No existen apenas trabajos que evalúen el tratamiento de las TVP producidas en estas edades, por lo que la mayoría de recomendaciones se extrapolan de estudios en adultos. El tratamiento en estos casos se basa en los AVK, con una duración máxima de tres meses en presencia de algún factor de riesgo transitorio y de hasta un año en los casos idiopáticos. Los ACOD están a día de hoy contraindicados por insuficiente evidencia científica, mientras que el uso de HBPM está limitado por las dificultades derivadas de su administración subcutánea (347,368).

#### *1.3.3.5.4. TVP de miembro superior*

Esta entidad representa el 10% del total de casos de TVP, con una incidencia anual de 0,4-1/10.000 personas (369). Al igual que en el apartado anterior, las indicaciones de tratamiento en ellos provienen de extrapolaciones del que se aplica en las TVP de miembros inferiores. Así, ante la ausencia de ensayos sobre la eficacia y seguridad de los ACOD, se propone el esquema de tratamiento clásico de HBPM seguidas de AVK. Se considera que el riesgo de recidiva es bajo, por lo que se recomiendan pautas de tres meses como máximo (370).

Una variante especial dentro de este grupo es el síndrome de Paget-Schroetter, o trombosis de esfuerzo, caracterizado por que la vena subclavia se ve constreñida entre la primera costilla, la clavícula y la inserción del músculo escaleno anterior, por lo que esfuerzos repetitivos desencadenan daño endotelial y formación de trombos subclavios. En estos casos el tratamiento es controvertido, pudiéndose optar por el esquema de anticoagulación tradicional y medidas intervencionistas como la trombólisis local dirigida por catéter o la cirugía de liberación. Algunos trabajos han observado que la trombólisis precoz seguida de descompresión quirúrgica reducen la tasa de recidivas y de SPT (347).

#### *1.3.3.5.5. Trombosis venosa superficial*

Se trata de una entidad frecuente, que produce afectación local y carece de capacidad embolígena, por lo que el objetivo del tratamiento es evitar su progresión a TVP y posibles secuelas locales. Éste dependerá de su localización y extensión. En los casos leves (longitud menor de 5 cm, no próximo a la unión safeno-femoral y safenopoplíteo) se aplican únicamente medidas higiénicas (miembro afectado elevado, medias de compresión) y antiinflamatorios no esteroideos. En los de mayor gravedad (longitud superior a 5 cm o cercanos a la desembocadura de los cayados) se recomienda administrar terapia anticoagulante a dosis profilácticas (347). En el estudio CALISTO se empleó fondaparinux (dosis de 2,5 mg/día durante 45 días), siendo superior a placebo en reducir progresión del trombo, evitar recidivas y TVP (371). También se ha obtenido buenos resultados con HBPM a dosis profilácticas, y más recientemente rivaroxaban no mostró diferencias respecto a fondaparinux en el estudio SURPRISE, por lo que se le considera una alternativa terapéutica válida frente a los fármacos parenterales (372).

#### *1.3.3.5.6. TVP distal*

A día de hoy, el manejo terapéutico más adecuado en estas situaciones continúa siendo controvertido. El ensayo clínico CACTUS, realizado en pacientes ambulatorios

con primer episodio de TVP distal sintomática de bajo riesgo, demostró que el tratamiento con HBPM comparado con placebo no obtenía beneficios en cuanto a reducción del riesgo de extensión del trombo a las venas proximales, de ETV recurrente, de control del dolor o de SPT, mientras que aumentaba el riesgo de complicaciones hemorrágicas (373). Por lo tanto, aunque su potencial embolígeno es menor que el de las TVP proximales, existe bastante consenso en que se debe tratar todas aquellas TVP distales que se acompañen de síntomas graves o con factores de riesgo de extensión proximal. Para ello, se recomienda emplear el mismo esquema terapéutico y duración que en los episodios de TVP proximal. En los casos de trombosis confinadas a las venas musculares (las de menor potencial embolígeno), ausencia de factores de riesgo predictores de progresión proximal o riesgo hemorrágico elevado, se recomienda vigilancia ecográfica seriada, mediante realización de una nueva ecografía tras una semana desde el diagnóstico, e iniciando anticoagulación ante una progresión proximal del trombo (94,347).

#### *1.3.3.5.7. TVP recidivante*

En estos casos será la presencia o no de factores de riesgo en el momento del episodio lo que determine la duración del tratamiento anticoagulante, que debe ser individualizado. En el supuesto de que alguno de ellos esté presente, se recomienda una pauta de 3 meses de anticoagulación, excepto si el cuadro está asociado a cáncer, siendo entonces preferible prolongarlo a 6 meses. Sin embargo, ante un nuevo episodio de TVP idiopática tras la suspensión del tratamiento del primero, se debe considerar mantener anticoagulación de forma indefinida por el alto riesgo de futuras recurrencias (347).

No existen evidencias concluyentes en cuanto a qué actitud seguir en pacientes que presentan una recidiva durante el tratamiento anticoagulante. Se debe siempre corroborar el adecuado cumplimiento terapéutico de los individuos afectados. Como alternativas terapéuticas se han propuesto varias opciones, como cambiar de familia de anticoagulantes (de AVK o ACOD a HBPM al menos durante un tiempo), aumentar entre

un 25% y un 33% la dosis de HBPM para aquellos que se encontraban en tratamiento con dicho fármaco, filtros de cava, etc. (94).

#### *1.3.3.5.8. TVP asociada a SAF*

En pacientes con SAF y antecedente de ETV se han utilizado clásicamente los AVK como tratamiento de elección a largo plazo. Sin embargo, en el año 2016, los resultados del ensayo clínico RAPS sugirieron que rivaroxaban podría constituir una alternativa segura y eficaz (374). No obstante, dos estudios posteriores reflejaron un incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales en los individuos tratados con rivaroxaban que presentaban títulos de anticuerpos antifosfolipídicos muy altos y en aquellos con triple positividad de anticuerpos, frente a aquellos en que se empleó warfarina (375,376). Por tanto, en estos casos se debe emplear AVK como primera opción terapéutica (332).

#### *1.3.3.5.9. TVP asociada a catéteres*

Se carece de evidencias robustas que sugieran que la tromboprolifaxis rutinaria en pacientes a los que se implanta un catéter venoso central sea beneficiosa, aunque la postulan ciertos autores en presencia de factores de riesgo. En cuanto al tratamiento, se recomienda la utilización del esquema clásico de HBPM seguido de AVK, pues no se ha demostrado aún la eficacia de los ACOD en este contexto (347). El aspecto más controvertido en estos casos es valorar la necesidad de retirada del catéter. Puede mantenerse siempre que sea estrictamente necesario si está bien posicionado, con todas las luces permeables y sin signos de infección local; de lo contrario se recomienda su retirada, preferiblemente tras unos días de anticoagulación. En cuanto a la duración del tratamiento, se aconseja emplear una pauta de tres meses si se ha retirado el catéter, mientras que si se mantiene insertado y funcionando se debe continuar de forma indefinida (377).

#### *1.3.3.5.10. TVP asociada a infección por SARS-Cov-2 (Covid-19)*

En pacientes con TVP de miembros inferiores asociada a infección por SARS-Cov-2, especialmente en los hospitalizados, se recomienda la anticoagulación por vía parenteral, siendo de elección las HBPM. Esto se debe al riesgo potencial de deterioro clínico rápido y fracaso multiorgánico, así como a la existencia de potenciales interacciones entre los anticoagulantes orales y los agentes antivirales e inmunomoduladores empleados en el manejo de la Covid-19. Por el contrario, una vez superada la fase aguda o tras el alta hospitalaria, los ACOD continúan siendo el tratamiento de primera elección en ausencia de interacciones farmacológicas relevantes (341).

#### **1.3.4. Tromboprofilaxis**

Se define como tromboprofilaxis al conjunto de medidas terapéuticas disponibles, tanto farmacológicas como mecánicas, cuyo objetivo es evitar el desarrollo de episodios de ETV en individuos que presenten un riesgo elevado. Su oportuna utilización es imprescindible para lograr que se reduzca el impacto de esta enfermedad, limitando la aparición de casos potencialmente evitables. Se recomienda la tromboprofilaxis de forma rutinaria en pacientes en los que el riesgo de ETV supera el hemorrágico, como aquellos sometidos a cirugía mayor ortopédica u oncológica. En estos casos están indicadas preferentemente las medidas farmacológicas, entre las que destacan las HBPM a dosis profilácticas. Las medias de compresión elástica o los dispositivos de compresión neumática intermitente podrían considerarse como alternativa cuando las medidas previas estén contraindicadas. La asociación de tromboprofilaxis farmacológica y mecánica en los pacientes de riesgo tromboembólico moderado o alto no parece aportar beneficios adicionales (332). En estos últimos años se han publicado y validado una serie de escalas pronósticas que, en base a una serie de ítems, permiten estratificar el riesgo de ETV y determinar así con mayor certeza qué individuos se beneficiarán de una correcta tromboprofilaxis. A día de hoy, las más utilizadas son la escala de Caprini (45), para pacientes

quirúrgicos, y las escalas de Padua (378) e IMPROVE (379), para sujetos hospitalizados por patologías médicas.

---

## **2. JUSTIFICACIÓN**

---



La OVR constituye una de las principales patologías responsables de pérdida visual a nivel mundial, especialmente en personas mayores. Está considerada la segunda causa de retinopatía vascular, solo superada por la retinopatía diabética. Los estudios epidemiológicos más recientes estiman que en el año 2015 había más de 28 millones de personas afectadas en todo el mundo. Se calcula que, a consecuencia de los cambios demográficos poblacionales, con una tendencia sostenida hacia el envejecimiento, dicho número se multiplicará en las próximas décadas. El diagnóstico de OVR implica además un mayor gasto para los sistemas de salud, tanto por costes directos como indirectos. Se trata asimismo de una patología con una considerable tasa de recurrencias, existiendo poca evidencia sobre la existencia de factores que se asocien al desarrollo de recidivas. La patogenia de la OVR continúa a día de hoy sin estar completamente esclarecida, aunque se ha descrito la importancia de la patología arterial y de la arteriosclerosis en el desarrollo de la enfermedad. De ahí que su asociación con las edades avanzadas y los FRCV, entre los que destaca la HTA, esté claramente documentada en la literatura junto con factores de riesgo locales como el glaucoma; por el contrario, su relación con factores de riesgo clásicos de ETV o con las trombofilias no se ha podido contrastar sólidamente. La asociación entre OVR y morbimortalidad cardiovascular es más controvertida. Los afectados parecen contar con un mayor riesgo cardiovascular respecto a la población basal. Determinados estudios han reportado en ellos una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y de mortalidad de origen cardiovascular, aunque otros han arrojado resultados opuestos. No existe por tanto consenso al respecto, de forma que aunque se recomienda realizar una búsqueda activa de posibles FRCV preexistentes en estos pacientes y tratarlos según la práctica clínica habitual, no se puede afirmar que la OVR constituya un factor de riesgo independiente de mortalidad de origen cardiovascular.

En los últimos años han aparecido novedosos fármacos para el tratamiento local de la OVR, como las inyecciones intravítreas de anti-VEGF o de esteroides, destinadas al manejo de complicaciones locales como el edema macular. Estas técnicas han relega-

do a otros procedimientos antes más habituales, como la fotocoagulación, y han ofrecido resultados positivos en cuanto a mejoría de la agudeza visual. No obstante, implican la necesidad de administraciones periódicas y un seguimiento muy estrecho de los enfermos, lo que repercute en su calidad de vida e incrementa el gasto sanitario. Respecto al tratamiento sistémico, la evidencia científica continúa siendo escasa. En los últimos años han aparecido estudios que aportan datos prometedores en casos de OVR aguda tratados mediante HBPM, logrando una significativa mejoría de la agudeza visual y una disminución de los eventos intraoculares adversos con un óptimo perfil de seguridad. Sin embargo, estos trabajos suelen contar con muestras reducidas, y ante la evidencia todavía limitada las guías clínicas actuales no recomiendan sistemáticamente su utilización.

En definitiva, la OVR constituye una patología de interés creciente, pero de la que aún persisten numerosas incógnitas. Su repercusión es importante a múltiples niveles, destacando la morbilidad visual que produce y la consecuente disminución de la calidad de vida de los individuos afectados, su posible relación con el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos, o el incremento del gasto sanitario que conlleva y que se espera que siga creciendo en los próximos años. Existen, por tanto, motivos más que justificados para redoblar esfuerzos e inversión en la realización de estudios que ayuden a arrojar luz sobre los puntos más controvertidos de esta enfermedad.

El registro RIETE, gracias a su extensa base de datos de pacientes consecutivos diagnosticados de ETV, constituye una herramienta única para profundizar en esta cuestión. A través de este estudio se pretende obtener una amplia y representativa muestra de individuos con OVR extraídos de RIETE y analizar sus características basales, el tratamiento sistémico empleado, la evolución de los mismos en vida real y la existencia de factores que puedan asociarse a la aparición de recurrencias; paralelamente se les comparará con un grupo de pacientes con TVP de miembros inferiores. Se tratará así de establecer similitudes y diferencias en aspectos tan importantes como sus factores de riesgo o su evolución clínica, entre otros. Esto podría influir en las decisiones a adoptar

de cara a la prevención y manejo de la OVR, así como repercutir en un mayor conocimiento de esta enfermedad, de la que el volumen de literatura publicada hasta la fecha es notablemente inferior en comparación con otras patologías incluidas dentro del espectro de la ETV, como la EP o la TVP. Finalmente, dado que la OVR es una enfermedad con una considerable tasa de recidivas, con el desfavorable pronóstico visual que ello implica, se analizará la existencia de factores que se asocien a un incremento del riesgo de desarrollar OVR recurrente. De esta forma se podría esbozar un perfil de pacientes con alto riesgo de recurrencias, que se podrían beneficiar de un seguimiento más estrecho tras el diagnóstico inicial e incluso de un tratamiento local o sistémico más intenso.



---

### **3. OBJETIVOS**

---



1. Analizar las características basales de los pacientes con OVR y compararlas con las de una muestra de individuos con TVP de miembros inferiores.
2. Estudiar el tratamiento sistémico empleado para el manejo de los pacientes con OVR, y compararlo con el tratamiento utilizado en aquellos con TVP de miembros inferiores.
3. Analizar los eventos clínicos que se desarrollan durante el seguimiento de los pacientes con OVR, y compararlos con aquellos que se registran en los individuos con TVP de miembros inferiores.
4. Examinar la existencia de factores que se asocien a un mayor riesgo de desarrollar episodios de OVR recurrente.



---

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## **4.1. Fuente documental: registro RIETE**

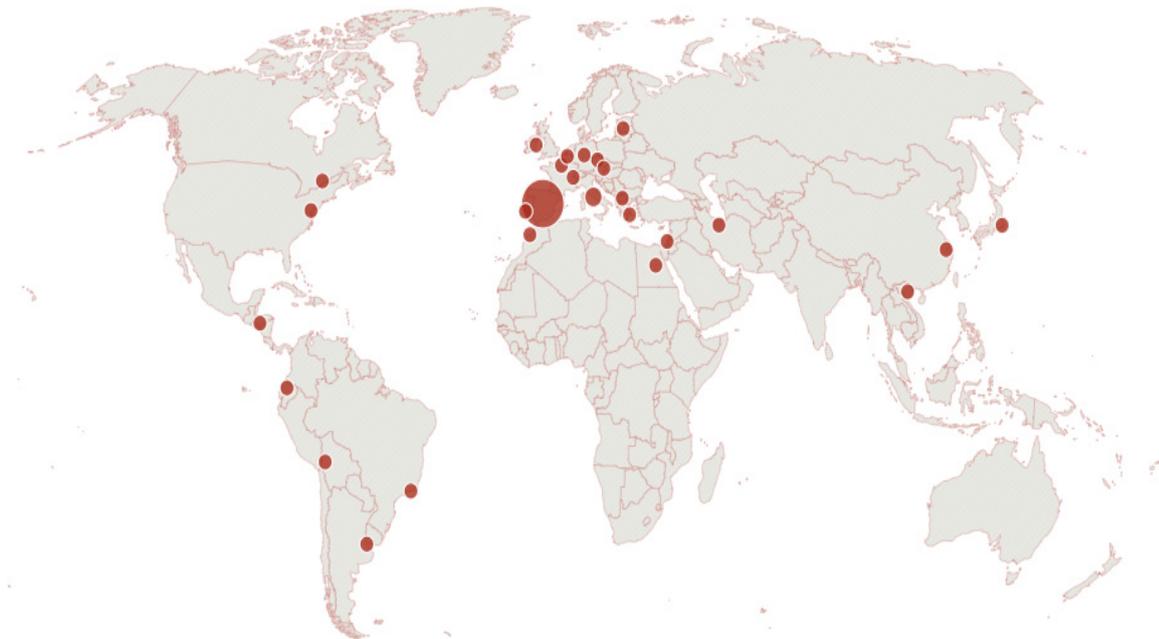
### **4.1.1. Características de RIETE**

El Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) es un proyecto multidisciplinar que se inició en marzo de 2001. Consiste en la obtención de un registro de datos de una amplia muestra de pacientes consecutivos con diagnóstico confirmado de ETV, haciendo especial hincapié en los subgrupos de individuos que por su condición clínica son generalmente excluidos de los ensayos clínicos (por ejemplo, aquellos con cáncer diseminado, ancianos, ERC en estadios avanzados, insuficiencia hepática, hemorragia reciente, embarazadas, etc.). Se trata de un registro observacional, prospectivo, internacional y multicéntrico de pacientes con ETV confirmada mediante las pruebas de imagen indicadas para ello, en el que los pacientes son tratados a criterio de su facultativo sin directrices preestablecidas. Su objetivo principal es ayudar a comprender el curso evolutivo de la ETV a partir de un gran número de pacientes extraídos de la vida real, de la práctica clínica habitual, desde la presentación clínica y los factores asociados a mejor o peor pronóstico hasta el patrón habitual de tratamiento y sus complicaciones, la respuesta clínica o la mortalidad. También permite utilizar los hallazgos obtenidos como generadores de hipótesis para ayudar a diseñar nuevos ensayos clínicos aleatorizados.

El proyecto se inició en el año 2001 a partir de la colaboración entre 25 facultativos españoles que participaron en el intercambio de información de pacientes en una base de datos única. Desde el año 2006 tanto la plataforma como el sistema de entrada de datos electrónicos fueron traducidos al inglés, ampliándose la red con la participación de otros especialistas y centros hospitalarios colaboradores de diversos países. A día de hoy participan en el registro RIETE más de 200 hospitales, procedentes de 26 países distintos en 4 continentes (Europa, América, Asia y África). España es el principal colaborador, seguido de Italia, Francia, Portugal y Estados Unidos. En el momento de la publicación

de este trabajo, en RIETE se ha superado el umbral de los 105.000 pacientes registrados. La información extraída ha dado lugar a la publicación de 245 artículos científicos en revistas de reconocido prestigio.

RIETE constituye la base de datos más extensa e importante de pacientes con ETV a nivel mundial. Ha demostrado ser una herramienta básica para el desarrollo del conocimiento en este campo. Gran parte de los estudios resultantes han proporcionado una mejor comprensión de la epidemiología, el tratamiento y el curso evolutivo de los pacientes con ETV, especialmente en aquellos subgrupos clínicos infrarrepresentados en la literatura científica. Se puede encontrar más información acerca de RIETE en su página web: <https://rieteregistry.com/>. Los fundamentos y metodología del registro se detallan en el artículo de Bikdeli *et al* (380).



**Figura 10:** Distribución por países de los centros hospitalarios colaboradores con el registro RIETE.

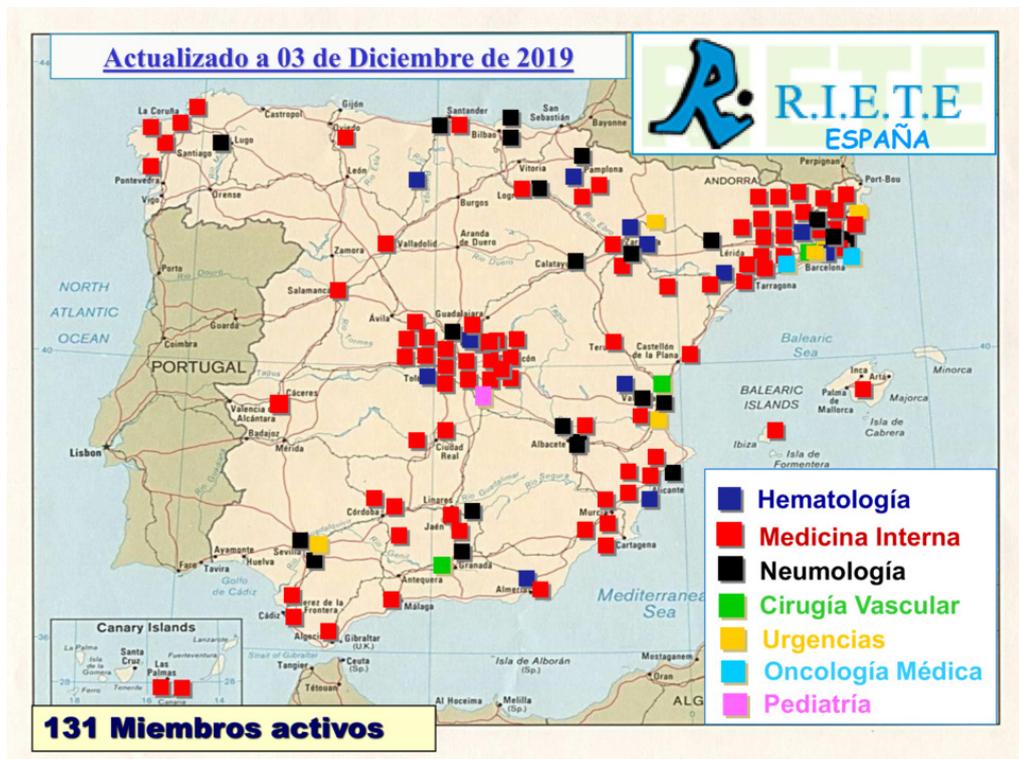


Figura 11: Mapa de los centros hospitalarios colaboradores del grupo RIETE en España (actualizado a 3 de diciembre de 2019).



Figura 12: Mapa de los centros hospitalarios colaboradores del grupo RIETE en el resto de Europa (actualizado a 3 de diciembre de 2019).

#### **4.1.2. Objetivos de RIETE**

El objetivo fundamental de RIETE es proporcionar información que ayude a los facultativos a conocer mejor la historia natural de la ETV, especialmente de aquellos pacientes que por su patología de base o alguna circunstancia concreta forman parte de grupos infrarrepresentados en los ensayos clínicos y en las guías de práctica clínica (mujeres embarazadas, individuos de edad avanzada, neoplasias diseminadas, ERC grave, pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación, pesos extremos, cirrosis hepática, hemorragias recientes, etc.). En estas situaciones no se dispone de unas pautas de actuación consensuadas, siendo preciso individualizar el manejo. De esta forma se pretende contribuir a mejorar la asistencia a los pacientes con ETV, ayudando a los facultativos clínicos a tomar decisiones en base a una evidencia científica de calidad.

También se pretende disponer de una amplia cohorte de pacientes con ETV recogidos homogéneamente, para así poder generar conocimiento científico sobre casos obtenidos de la vida real. Como objetivo adicional se intenta desarrollar escalas predictivas que ayuden a identificar mejor a los pacientes con alto riesgo de desarrollar alguna de las complicaciones habituales de la ETV. Por último, se pretende con esta iniciativa disponer de un grupo de facultativos de distintos centros y nacionalidades implicados en la ETV, así como facilitar la comunicación entre ellos y favorecer la puesta en marcha de proyectos de investigación.

#### **4.1.3. Criterios de inclusión y exclusión**

Los centros hospitalarios colaboradores incluirán en el registro de forma consecutiva todos aquellos pacientes que reúnan los criterios de elegibilidad predefinidos, que son los siguientes:

- Cualquier paciente con cuadro de ETV, ya sea de localización típica (TVP o EP) o atípica (trombosis portal, OVR, trombosis de vena mesentérica, etc.), con

diagnóstico confirmado mediante pruebas diagnósticas objetivas (por ejemplo, ecografía Doppler, venografía, pletismografía o resonancia magnética para TVP; gammagrafía pulmonar, tomografía computerizada o arteriografía para EP).

- Disponibilidad de datos para al menos 54 de las variables principales de estudio.
- Seguimiento mínimo de 3 meses desde el diagnóstico.
- Los criterios de exclusión que impiden que un determinado paciente pueda ser incluido en RIETE son los siguientes:
  - Participación en un ensayo clínico con un fármaco no conocido.
  - Estar previamente incluido en el registro.
  - Ausencia de consentimiento por parte del paciente o retirada del mismo.

#### **4.1.4. Variables analizadas**

Entre los principales elementos analizados a partir del registro RIETE se encuentran datos demográficos, variables relacionadas con las condiciones clínicas previas o basales de los pacientes, tales como factores de riesgo de ETV, FRCV, comorbilidades (como ICC, EPOC, enfermedad renal o hepática, episodios hemorrágicos previos, demencia, depresión, trastornos autoinmunes, etc.) o consumo de fármacos. También se estudian múltiples datos analíticos (biomarcadores cardiacos, hematocrito, recuento de plaquetas, dímero D, función renal y hepática, etc.) y de pruebas de imagen (incluyendo electrocardiograma, ecografía, ecocardiograma, TC, RM, etc.), así como información relativa a los tratamientos administrados (fármacos anticoagulantes de diversos tipos, antiagregación u otras terapias complejas como trombólisis, trombectomía quirúrgica o colocación de filtros de vena cava inferior).

En RIETE se recogen y analizan también variables relacionadas con los eventos acaecidos a lo largo del seguimiento de los pacientes, tales como recidivas de su patología inicial, aparición de otras manifestaciones de ETV, hemorragias clínicamente relevantes, eventos isquémicos arteriales, complicaciones específicas como el síndrome postrombótico o la hipertensión pulmonar tromboembólica, trombocitopenia, fracturas óseas u otros efectos secundarios relacionados con el tratamiento empleado. En última instancia se incorporarán datos relativos a la mortalidad de los pacientes incluidos en el registro, tanto la específica por ETV como la relacionada con otras causas.

#### **4.1.5. Manejo de datos y confidencialidad**

*S&H Medical Science Service* es el centro coordinador del registro RIETE y el responsable de todas las actividades relacionadas con el manejo de datos. Éstos se introducen en formularios electrónicos estándar a través de un portal electrónico y se envían al centro coordinador vía Internet a través de un dominio seguro. La confidencialidad de los datos recogidos sobre paciente, médico y hospital están protegidos antes del envío de los mismos mediante la asignación de un número de identificación único para cada enfermo en el momento de la inclusión (evitando así la duplicidad de entradas), y mediante la supresión o codificación de cualquier otra información que pudiese identificar persona o centro hospitalario. Los datos electrónicos confidenciales están además protegidos por contraseñas.

La calidad de los datos es supervisada y monitorizada electrónicamente de forma semanal por *S&H Medical Science Service*. Se realizan auditorías completas de los mismos a intervalos periódicos. Estas auditorías garantizan la concordancia general entre la información introducida por los investigadores de un determinado centro colaborador y los registros originales de los pacientes, y comprueban la inclusión de pacientes consecutivos mediante la verificación cruzada de los registros médicos disponibles en los hospitales inscritos.

**Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism (RIETE)**

My patients | Reports | Analyzers | Download Database | RIETE Info | Help | Exit

Baseline | Diagnosis | Risk Factors | Laboratory | Treatment | Follow-up | Sequelae | CTEPH |

Patient 1000-0190   (click over the button to see the errors)

Baseline

Baseline | Concomitant Diseases

Inclusion date: 14-11-2016

Gender: Female

Age: \_\_\_\_\_ years

Race: NOT SPECIFIED

Weight: \_\_\_\_\_ Kg

Height: \_\_\_\_\_ cm

Waist circumference: \_\_\_\_\_ cm

General Comments on the patient: \_\_\_\_\_

In/outpatient: NOT SPECIFIED

Heart rate: \_\_\_\_\_ beats/min

Systolic blood pressure: \_\_\_\_\_ mmHg

Respiratory rate: \_\_\_\_\_ respiratory rate/minute

Concomitant diseases at the time of VTE diagnosis?: NOT SPECIFIED

Concomitant therapy: NOT SPECIFIED

Admission to hospital: NOT SPECIFIED

Date of diagnosis: \_\_\_\_\_ (dd-mm-yyyy)

Date of hospital discharge: \_\_\_\_\_ (dd-mm-yyyy)

Did the patient suffer any major bleeding in the past month?: NOT SPECIFIED

**Figura 13:** Captura de pantalla del portal electrónico de recogida de datos del registro RIETE.

#### 4.1.6. Requisitos éticos

Todos los pacientes (o sus familiares) inscritos en RIETE proporcionan un consentimiento informado escrito o verbal de acuerdo con los protocolos éticos locales de cada uno de los centros participantes (Anexos 1 y 2). Dicho consentimiento puede asimismo ser revocado en cualquier momento. El Comité Ético de cada centro aprueba la participación en RIETE de sus investigadores y permite incorporar información de sus pacientes en la base de datos de RIETE.

Este análisis fue aprobado por los Comités de Ética del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona, Spain) y del *Institutional Review Board of NorthShore University Health System* (Evanston, Illinois, USA).

RIETE está registrado en Clinicaltrials.gov (NCT: 02832245).

#### 4.1.7. Miembros del proyecto

**Coordinador del Registro.** Dr. Manuel Monreal Bosch, Servicio de Medicina Interna, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España.

**Consejo directivo.** Está formado por cinco miembros. Uno de ellos es el coordinador del estudio y otros cuatro se encargan de dirigirlo, trazar las líneas a seguir, llevar la iniciativa en las discusiones que se generen entre los participantes, y tomar decisiones ante las sugerencias y problemas que se puedan ir planteando.

**Asesor en epidemiología y estadística.** Se cuenta con la asesoría de un experto en epidemiología y estadística, que participa activamente en las reuniones en las que se requiera su presencia.

**Grupo de estudio.** Está formado por un representante de cada uno de los centros participantes. En cada hospital es la persona que lleva directamente la responsabilidad de los pacientes con ETV quien participa, independientemente de su especialidad médica y/o su adscripción a uno u otros servicios clínicos.

## **4.2. Diseño del estudio**

### **4.2.1. Tipo de estudio**

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo en el que se utilizan datos recogidos prospectivamente de pacientes consecutivos incluidos en RIETE. A pesar de que el registro nació en el año 2001, los casos de OVR no fueron incorporados a la base de datos hasta septiembre de 2012. Por lo tanto, en el presente trabajo fueron analizados todos los individuos con diagnóstico confirmado de OVR y TVP de miembros inferiores desde septiembre de 2012 hasta marzo de 2021.

### **4.2.2. Criterios de inclusión**

Se incluyeron en RIETE todos aquellos pacientes diagnosticados consecutivamente de OVR y TVP de miembros inferiores mediante pruebas de imagen objetivas. Los criterios de inclusión que se estipularon para constituir las muestras de estudio fueron los siguientes:

- Pacientes adultos (edad  $\geq$  18 años).
- OVR confirmada mediante técnicas diagnósticas objetivas y validadas: diagnóstico inicial mediante examen de fondo de ojo compatible y confirmación posterior mediante AGF.
- TVP de miembros inferiores confirmada mediante técnicas diagnósticas objetivas y validadas: ecografía Doppler de miembros inferiores, flebografía, etc.
- Pacientes en los que el diagnóstico de OVR y TVP de miembros inferiores se realizó durante el periodo de tiempo comprendido entre septiembre de 2012 y marzo de 2021.
- Pacientes en los que se realizó un seguimiento posterior al evento inicial de al menos 3 meses.

- Pacientes cuyos datos necesarios para la realización del estudio fueron incluidos en el registro RIETE por los facultativos colaboradores y validados adecuadamente siguiendo las normas de funcionamiento del registro.

#### **4.2.3. Criterios de exclusión**

Se establecieron los siguientes criterios de exclusión para la elaboración de las muestras que componen este trabajo:

- Menores de edad.
- Pacientes que estuvieran participando en un ensayo clínico con un fármaco no conocido.
- Pacientes con diagnóstico de OVR o TVP de miembros inferiores no confirmadas mediante pruebas de imagen objetivas.
- Pacientes con un seguimiento posterior al diagnóstico inferior a 3 meses.

#### **4.2.4. Pacientes y procedimientos**

Durante el periodo de tiempo comprendido entre septiembre de 2012 y marzo de 2021, fueron incluidos de forma consecutiva en el registro RIETE un total de n=555 pacientes con diagnóstico de OVR y n=16.218 controles con diagnóstico de TVP de miembros inferiores. En todos los casos se respetaron los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados. Tanto el tratamiento como el seguimiento posterior fueron realizados por sus facultativos responsables, todos ellos colaboradores de RIETE, siendo los datos de dichos pacientes añadidos y validados siguiendo las normas habituales de funcionamiento del registro.

Se detallan a continuación los procedimientos llevados a cabo a lo largo del estudio.

Una vez establecido y confirmado el diagnóstico de OVR o TVP de miembros inferiores, se registraron en RIETE los siguientes parámetros: edad, sexo y peso corporal del paciente, factores de riesgo clásicos de ETV, patologías coexistentes como FRCV, patología arterial previa, fibrilación auricular (FA), fármacos concomitantes (antiagregantes o anticoagulantes), estudio de trombofilia y datos de laboratorio como anemia, recuento plaquetario, homocisteinemia y aclaramiento de creatinina (ClCr) medido según la fórmula de Cockcroft y Gault. A partir de estos datos, se describieron en primer lugar las características basales de la muestra de individuos con OVR y posteriormente se compararon con las de aquellos con TVP de miembros inferiores.

A continuación se analizó el tratamiento sistémico empleado en los casos de OVR y se confrontó con el de los pacientes con TVP de miembros inferiores. Entre las opciones terapéuticas analizadas se encuentran las siguientes: anticoagulación (HBPM, AVK, ACOD, HNF, etc.), antiagregación (AAS, clopidogrel u otros) y ausencia de tratamiento farmacológico. Los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados en base a la práctica clínica habitual de cada hospital colaborador, es decir, no hubo estandarización de tratamiento.

Tras el diagnóstico del evento inicial, el seguimiento posterior fue realizado por vía ambulatoria por los facultativos responsables. Durante cada visita de revisión se registraron los siguientes eventos: recurrencia de OVR o de TVP de miembros inferiores, EP, hemorragia mayor (y su localización), ictus isquémico, infarto de miocardio y mortalidad (y su causa). La mayoría de ellos fueron clasificados adecuadamente en base a los informes médicos de los centros hospitalarios correspondientes. Sin embargo, en los casos en que el personal del centro coordinador no estaba seguro de cómo catalogar un evento notificado (menos del 10% de los casos), éste era revisado por un comité central de adjudicación.

Finalmente, se realizó un estudio comparativo entre los sujetos con OVR que sufrieron recurrencias y aquellos que no lo hicieron. Se analizaron diversas variables (ca-

racterísticas basales, patologías preexistentes como FRCV o factores de riesgo de ETV, pruebas de laboratorio como anemia o ERC, tratamiento antiagregante o anticoagulante, etc.), con el objetivo de identificar si alguna de ellas se asociaba a un mayor riesgo de desarrollar OVR recurrente a lo largo del seguimiento.

#### 4.2.5. Variables analizadas

Las variables analizadas a partir de los datos recogidos en el registro RIETE fueron las siguientes:

- Características basales de la población:
  - Género masculino (variable cualitativa dicotómica: sí / no)
  - Edad (variable cuantitativa; unidad: años)
  - Peso corporal (variable cuantitativa; unidad: kilogramos)
- Antecedentes personales de interés:
  - Factores de riesgo de ETV (variables cualitativas dicotómicas: sí / no):
    - Inmovilización reciente ( $\geq 4$  días en los 2 meses previos)
    - Intervención quirúrgica reciente (en los 2 meses previos)
    - Neoplasia activa
    - Consumo de estrógenos
    - Embarazo o puerperio
  - Variables relacionadas con patología arterial (variables cualitativas dicotómicas: sí / no):
    - Factores clásicos de riesgo cardiovascular:
      - Hipertensión arterial
      - Diabetes mellitus
      - Tratamiento con estatinas
      - Tabaquismo activo

- Otras variables relacionadas con patología arterial:
  - Fibrilación auricular
  - Arteriopatías previas:
    - Infarto de miocardio previo
    - Ictus isquémico previo
    - Enfermedad arterial periférica previa
- Pruebas de laboratorio (variables cualitativas dicotómicas: sí / no):
  - Anemia
  - Recuento plaquetario  $< 100.000/\mu\text{l}$
  - Enfermedad renal crónica estadio 3 (ClCr 30 – 60 mL/min)
  - Enfermedad renal crónica estadios 4 – 5 (ClCr  $< 30$  mL/min)
  - Niveles plasmáticos de homocisteína  $> 14 \mu\text{mol/L}$ 
    - Valor de homocisteína plasmática (variable cuantitativa; unidad:  $\mu\text{mol/L}$ )
- Tratamiento sistémico concomitante (variables cualitativas dicotómicas: sí / no):
  - Tratamiento antiagregante
  - Tratamiento anticoagulante
- Estudio de trombofilia:
  - Estudio de trombofilia con resultado positivo (variable cualitativa dicotómica: sí / no):
  - Trombofilias con diagnóstico confirmado (variables cualitativas dicotómicas: sí / no):
    - Déficit de proteína C
    - Déficit de proteína S
    - Déficit de antitrombina
    - Factor V Leiden

- Síndrome antifosfolípido
  - Mutación G20210A del gen de la protrombina
- Variables de tratamiento:
  - Tratamiento anticoagulante:
    - Duración del tratamiento
      - Mediana (variable cuantitativa; unidad: días)
    - Tipo de tratamiento (variables cualitativas dicotómicas: sí / no)
      - Terapia inicial
      - Terapia de mantenimiento
    - Fármaco empleado (variables cualitativas dicotómicas: sí / no)
      - HBPM (variable cualitativa dicotómica: sí / no)
        - Dosis media de HBPM (variable cuantitativa; unidad: UI/kg/día)
      - AVK (variable cualitativa dicotómica: sí / no)
      - ACOD (variable cualitativa dicotómica: sí / no)
      - Fondaparinux (variable cualitativa dicotómica: sí / no)
      - HNF (variable cualitativa dicotómica: sí / no)
      - Biosimilares de enoxaparina (variable cualitativa dicotómica: sí / no)
      - Trombolíticos (variable cualitativa dicotómica: sí / no)
      - Filtro de vena cava inferior
  - Tratamiento antiagregante:
    - Duración del tratamiento (variable cuantitativa; unidad: días)
      - Mediana
    - Fármaco empleado (variables cualitativas dicotómicas: sí / no)
      - Aspirina
      - Clopidogrel
      - Otros
  - Ausencia de tratamiento sistémico:
    - Duración del seguimiento (variable cuantitativa; unidad: días)

- Variables de seguimiento:
  - Duración del seguimiento:
    - Media (variable cuantitativa; unidad: días)
    - Mediana (variable cuantitativa; unidad: días)
  - Eventos clínicos durante el seguimiento (variables cualitativas dicotómicas: sí / no):
    - TVP de miembros inferiores
    - EP
    - OVR
    - Sangrado mayor
      - Localización del sangrado mayor (variables cualitativas dicotómicas: sí / no):
        - Gastrointestinal
        - Intracraneal
        - Hematoma
    - Ictus isquémico
    - Infarto agudo de miocardio
    - Fallecimiento
      - Causa del fallecimiento (variables cualitativas dicotómicas: sí / no):
        - EP
        - Hemorragia
        - Insuficiencia respiratoria
        - Proceso oncológico diseminado
        - Infección
        - Broncoaspiración
        - Insuficiencia cardíaca
        - Ictus isquémico

- Cardiopatía isquémica
  - Causa desconocida
- Variables asociadas a OVR recurrente:
  - Características basales (variables cualitativas dicotómicas: sí / no):
    - Género masculino
    - Edad < 65 años
    - Peso corporal < 75 kg
  - Factores de riesgo de ETV (variables cualitativas dicotómicas: sí / no):
    - Neoplasia activa
    - Consumo de estrógenos
  - Localización de la OVR (variables cualitativas dicotómicas: sí / no):
    - Central
    - De rama
    - Hemirretiniana
  - Enfermedades concomitantes (variables cualitativas dicotómicas: sí / no):
    - Hipertensión arterial
    - Diabetes mellitus
    - Tratamiento con estatinas
    - Tabaquismo activo
    - Fibrilación auricular
    - Arteriopatía previa
  - Pruebas de laboratorio (variables cualitativas dicotómicas: sí / no):
    - Anemia
    - Niveles de ClCr < 60 mL/min
    - Niveles plasmáticos de homocisteína > 14  $\mu\text{mol/L}$
  - Terapia antitrombótica (variables cualitativas dicotómicas: sí / no):
    - Tratamiento antiagregante
    - Tratamiento anticoagulante

#### 4.2.6. Definición de las variables

Las variables relacionadas con las características basales de los pacientes que se han estudiado en el presente trabajo se definen de la siguiente manera:

- **Edad:** tiempo de vida del paciente en el momento del diagnóstico de la OVR o TVP, medida en años.
- **Peso corporal:** peso del paciente en el momento del diagnóstico de la OVR o TVP, medido en kg.
- **Género:** hombre o mujer.
- **Intervención quirúrgica reciente:** se considera paciente quirúrgico a todo aquel que se sometió a una cirugía en los 2 meses previos al episodio de OVR o TVP.
- **Inmovilización reciente:** se considera paciente inmovilizado a todo aquel que, sin haber sido sometido a una intervención quirúrgica, ha sufrido una limitación importante de su movilidad (por ejemplo, reposo total en cama con posibilidad sólo de ir al aseo) durante 4 o más días en los 2 meses previos al episodio de OVR o TVP.
- **Neoplasia activa:** proceso oncológico originado en cualquier territorio del organismo que sea de nuevo diagnóstico, presente diseminación metastásica o que se encuentre en tratamiento activo (por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, tratamiento de soporte o combinación de varios) en el momento del episodio de OVR o TVP.
- **Consumo de estrógenos:** tratamiento hormonal estrogénico activo en el momento del episodio de OVR o TVP.

- **Embarazo / Puerperio:** toda mujer que en el momento del diagnóstico de la OVR o TVP se encontrase en fase de gestación (confirmada por el servicio de Ginecología) o en las 6 semanas posteriores al parto.
- **Hipertensión arterial:** diagnóstico de HTA establecido por un facultativo según los criterios habituales en el momento del diagnóstico de la OVR o TVP, con un informe médico que lo acredite.
- **Diabetes mellitus:** diagnóstico de DM (tipo 1, tipo 2 u otros) establecido por un facultativo según los criterios habituales en el momento del diagnóstico de la OVR o TVP, con un informe médico que lo acredite.
- **Tratamiento con estatinas:** tratamiento activo con estatinas (de cualquier tipo) en el momento del diagnóstico de la OVR o TVP.
- **Tabaquismo activo:** consumo diario de tabaco en cualquier cantidad en el mes previo al diagnóstico de la OVR o TVP.
- **Fibrilación auricular:** diagnóstico de FA establecido por un facultativo según los criterios habituales en el momento del diagnóstico de la OVR o TVP, con un informe médico que lo acredite.
- **Infarto de miocardio previo:** diagnóstico de IAM establecido por un facultativo en el momento del diagnóstico de la OVR o TVP, con un informe médico que lo acredite.
- **Ictus isquémico previo:** diagnóstico de ictus isquémico establecido por un facultativo en el momento del diagnóstico de la OVR o TVP, con un informe médico que lo acredite.
- **Arteriopatía periférica previa:** diagnóstico de arteriopatía periférica establecida por un facultativo en el momento del diagnóstico de la OVR o TVP, con un informe médico que lo acredite.

- **Tratamiento antiagregante:** consumo activo de algún fármaco antiagregante en el momento del diagnóstico de la OVR o TVP.
- **Tratamiento anticoagulante:** consumo activo de algún fármaco anticoagulante en el momento del diagnóstico de la OVR o TVP.
- **Anemia:** Cifra de hemoglobina inferior a 13 g/dl en varones e inferior a 12 g/dl en mujeres, confirmada analíticamente o mediante informe médico que lo acredite, en el momento del diagnóstico de la OVR o TVP.
- **Estudio de trombofilia:** hallazgo de una trombofilia congénita o adquirida (por ejemplo, déficit de proteínas C o S, déficit de antitrombina, factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina o SAF) confirmada y adecuadamente acreditada mediante el estudio hematológico pertinente, realizado a raíz del diagnóstico de la OVR o TVP.
- **Terapia anticoagulante inicial:** fármacos anticoagulantes empleados en los primeros 7 – 10 días desde el diagnóstico de la OVR o TVP.
- **Terapia anticoagulante de mantenimiento / a largo plazo:** fármacos anticoagulantes empleados a partir de los 7 – 10 días tras el diagnóstico de la OVR o TVP.

Las variables relacionadas con los eventos clínicos registrados durante el seguimiento tras el evento inicial (OVR o TVP de miembros inferiores) de los pacientes incluidos en el presente trabajo se definen de la siguiente manera:

- **Duración del seguimiento:** periodo de tiempo desde el diagnóstico del evento inicial (OVR o TVP de miembros inferiores) durante el cual se llevó a cabo un seguimiento clínico de la evolución de los pacientes incluidos en el estudio, medido en días.

- **TVP de miembros inferiores:** diagnóstico de TVP de miembros inferiores durante el seguimiento realizado tras el evento inicial mediante pruebas de imagen objetivas (ecografía Doppler de miembros inferiores, pletismografía, venografía, etc.), confirmado por un facultativo y con un informe médico que lo acredite.
- **EP:** diagnóstico de EP durante el seguimiento realizado tras el evento inicial mediante pruebas de imagen objetivas (tomografía computerizada con contraste de arterias pulmonares y/o gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión), confirmado por un facultativo y con un informe médico que lo acredite.
- **OVR:** diagnóstico de OVR durante el seguimiento realizado tras el evento inicial mediante pruebas de imagen objetivas (diagnóstico inicial mediante fondo de ojo y posterior confirmación mediante angiografía con fluoresceína), confirmado por un facultativo y con un informe médico que lo acredite.
- **Hemorragia mayor:** un sangrado se define como “mayor” si se produce en un órgano crítico, constituye una amenaza vital, precisa intervención quirúrgica urgente, implica una caída brusca de al menos 2g/dL en la cifra de hemoglobina, requiere transfusión de 2 o más concentrados de hematíes, o bien conlleva la muerte del paciente. Debe ser diagnosticada de forma objetiva y contar con informe médico que lo acredite. Se distinguen las siguientes localizaciones: gastrointestinal, intracraneal y hematomas.
- **Ictus isquémico:** diagnóstico de cualquier evento isquémico cerebral, independientemente de su localización, establecido mediante pruebas de imagen objetivas (TC y/o RM cerebral), confirmado por un facultativo y con un informe médico que lo acredite.
- **Infarto de miocardio:** diagnóstico de cualquier evento isquémico coronario establecido mediante pruebas de imagen objetivas (coronariografía, etc.), confirmado por un facultativo y con un informe médico que lo acredite.

- **Mortalidad:** fallecimiento de cualquier paciente incluido en el estudio a lo largo del seguimiento tras el evento inicial, confirmado mediante un informe médico que lo acredite. Se distinguen las siguientes causas: EP, hemorragia, insuficiencia respiratoria, neoplasia diseminada, infección, broncoaspiración, insuficiencia cardiaca, ictus isquémico, cardiopatía isquémica y causa desconocida.

#### 4.2.7. Análisis estadístico

Se lleva a cabo inicialmente un análisis de regresión estadística univariante para evaluar la probabilidad de que un individuo desarrolle una OVR en función de determinadas características individuales. Las variables continuas se compararon mediante la prueba t de Student. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Se calcularon las razones de probabilidad u *odds ratio* (OR) y los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%) para comparar las características basales de los pacientes de acuerdo con la presencia o ausencia de OVR.

A continuación se analizaron los eventos clínicos registrados durante el seguimiento. Las tasas de incidencia se calcularon como incidencia acumulada (eventos/100 pacientes-año) y se compararon mediante los cocientes de riesgo o *hazard ratio* (HR) y sus respectivos IC95%.

Finalmente, se realizó un análisis multivariable a través de un modelo de regresión de Cox que pretendía identificar factores predictores independientes para el desarrollo de OVR recurrente. Las covariables incluidas en el modelo fueron aquellas para las que se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en el análisis univariante (definida por un valor  $p < 0,10$ ) entre los dos subgrupos.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS para Windows versión 25.0 (SPSS, Inc Chicago, Illinois).



---

## **5. RESULTADOS**

---



## 5.1. Características basales de los pacientes diagnosticados de OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores

**Tabla 3:** Características basales de los pacientes con diagnóstico de OVR y TVP de miembros inferiores

	Oclusión venosa retiniana	TVP de miembros inferiores	Odds ratio (IC95%)
<b>Pacientes (n)</b>	<b>555</b>	<b>16.218</b>	
<b>Datos demográficos</b>			
Género (masculino)	313 (56%)	8.280 (51%)	1,24 (1,05-1,47)
Edad (en años, media ± DE)	64,9±13,8	64,3±17,7	p=0,253
Peso (en kg, media ± DE)	77,1±16,2	76,8±16,8	p=0,661
<b>Factores de riesgo de ETV</b>			
Inmovilización reciente ≥4 días	1 (0,18%)	3.600 (22%)	0,01 (0,00-0,05)
Cirugía reciente	3 (0,54%)	1.618 (10%)	0,05 (0,02-0,15)
Neoplasia activa	29 (5,2%)	2.653 (16%)	0,28 (0,19-0,41)
Consumo de estrógenos	12 (2,2%)	952 (5,9%)	0,35 (0,20-0,63)
Embarazo / puerperio	0	243 (1,5%)	-
Ninguno de los previos	513 (92%)	8.383 (52%)	11,4 (8,32-15,7)
<b>Variables arteriales</b>			
Hipertensión arterial	357 (64%)	6.896 (43%)	2,44 (2,04-2,91)
Diabetes mellitus	152 (27%)	2.305 (14%)	2,28 (1,88-2,76)
Consumo de estatinas	201 (36%)	3.356 (21%)	2,18 (1,82-2,60)
Tabaquismo activo	93 (17%)	2.169 (13%)	1,30 (1,04-1,64)
Fibrilación auricular	54 (9,7%)	752 (4,6%)	2,22 (1,66-2,96)
Arteriopatías previas	73 (13%)	1.852 (11%)	1,17 (0,91-1,51)
Infarto de miocardio previo	37 (6,7%)	840 (5,2%)	1,31 (0,93-1,84)
Ictus isquémico previo	25 (4,5%)	810 (5,0%)	0,90 (0,60-1,35)
Enfermedad arterial periférica	13 (2,3%)	483 (3,0%)	0,78 (0,45-1,36)
<b>Pruebas de laboratorio</b>			
Anemia	54 (9,7%)	5.506 (34%)	0,21 (0,16-0,28)
Recuento plaquetario <100.000/ $\mu$ l	3 (0,60%)	431 (2,7%)	0,22 (0,07-0,68)
CrCl <30 mL min	11 (2,0%)	887 (5,5%)	0,35 (0,19-0,64)
CrCl 30-60 mL min	91 (16%)	3.555 (22%)	0,70 (0,56-0,88)
Homocisteinemia ( $\mu$ mol/L)	13,4±5,7	14,8±13,7	p=0,004
Niveles de homocisteína >14 $\mu$ mol/L	139 (34%)	390 (37%)	0,85 (0,67-1,08)
<b>Tratamiento farmacológico concomitante</b>			
Antiagregantes	108 (19%)	2.291 (14%)	1,47 (1,18-1,82)
Anticoagulantes	30 (5,4%)	419 (2,6%)	2,15 (1,47-3,15)
<b>Estudio de trombofilia</b>			
<i>Pacientes testados,</i>	<i>287 (52%)</i>	<i>3.203 (20%)</i>	
Estudio positivo	46 (16%)	1.537 (48%)	0,21 (0,15-0,29)
Déficit de Proteína C	0	78 (2,4%)	-
Déficit de Proteína S	3 (1,0%)	169 (5,3%)	0,19 (0,06-0,60)
Déficit de antitrombina	0	59 (1,8%)	-
Factor V Leiden	6 (2,1%)	565 (18%)	0,10 (0,04-0,22)
Síndrome antifosfolípido	25 (8,7%)	309 (9,6%)	0,89 (0,58-1,37)
Mutación G20210A del gen de la protrombina	8 (2,8%)	298 (9,3%)	0,28 (0,14-0,57)

Desde septiembre de 2012 hasta marzo de 2021, fueron incluidos en el registro RIETE un total de 555 pacientes con OVR y 16.218 con TVP de miembros inferiores. En este primer apartado se analizan y comparan las características basales de dichas muestras. Las variables estudiadas se pueden subdividir en las siguientes categorías: datos demográficos, factores de riesgo clásicos de ETV, FRCV y otras patologías de origen arterial, pruebas de laboratorio, tratamiento sistémico concomitante (antiagregación y anticoagulación) y estudio de trombofilias.

En cuanto a los datos demográficos, a partir del análisis de la información extraída de RIETE (Tabla 3), se observa que la edad media de los pacientes con OVR fue de  $64,9 \pm 13,8$  años, mientras que la de aquellos con TVP de miembros inferiores fue de  $64,4 \pm 17,7$  años. El peso medio fue de  $77,1 \pm 16,2$  kg y  $76,8 \pm 16,8$  kg respectivamente. En ninguna de estas dos variables se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. En cuanto al género, en la muestra de individuos con OVR la proporción de varones fue mayor (56% varones vs 44% mujeres), mientras que entre aquellos con TVP las diferencias fueron mínimas (51% vs 49% respectivamente). A nivel estadístico, se observó un ligero predominio masculino entre los pacientes con OVR (OR: 1,24; IC95%: 1,05-1,47).

En aras de lograr una mayor claridad en la exposición de los resultados reflejados en la Tabla 3, en los siguientes subapartados del presente bloque se detallará de forma individual cada una de las categorías de variables analizadas.

### 5.1.1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

**Tabla 4:** Factores de riesgo de ETV en los pacientes con diagnóstico de OVR y de TVP de miembros inferiores

	Oclusión venosa retiniana	TVP de miembros inferiores	Odds ratio (IC95%)
<b>Pacientes (n)</b>	<b>555</b>	<b>16.218</b>	
<b>Factores de riesgo de ETV</b>			
Inmovilización reciente $\geq 4$ días	1 (0,18%)	3.600 (22%)	0,01 (0,00-0,05)
Cirugía reciente	3 (0,54%)	1.618 (10%)	0,05 (0,02-0,15)
Neoplasia activa	29 (5,2%)	2.653 (16%)	0,28 (0,19-0,41)
Consumo de estrógenos	12 (2,2%)	952 (5,9%)	0,35 (0,20-0,63)
Embarazo / puerperio	0	243 (1,5%)	-
Ninguno de los previos	513 (92%)	8.383 (52%)	11,4 (8,32-15,7)

En esta tabla se analiza la preexistencia de los factores de riesgo más habituales de ETV en los pacientes con diagnóstico confirmado de OVR y TVP de miembros inferiores incluidos en RIETE. Las variables estudiadas fueron las siguientes: enfermedad neoplásica activa, inmovilización durante 4 o más días en los últimos 2 meses, intervención quirúrgica reciente (en los 2 meses previos), consumo de estrógenos y embarazo/puerperio.

Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo, en el que cabe destacar que todas las condiciones analizadas resultaron proporcionalmente más frecuentes en los sujetos con TVP de miembros inferiores. Esto resulta especialmente llamativo en las siguientes variables: inmovilización  $\geq 4$  días en los 2 meses previos, intervención quirúrgica reciente y neoplasia activa. En efecto, para estos tres factores de riesgo de ETV tan solo fueron reportados 1 (0,18 %), 3 (0,54%) y 29 (5,2%) casos respectivamente en la muestra de individuos con OVR, frente a un porcentaje considerablemente superior entre aquellos con TVP (22%, 10% y 16% respectivamente). Para las dos variables restantes, consumo de estrógenos y embarazo/puerperio, también se produjo un menor porcentaje de casos entre los sujetos con OVR, aunque estas diferencias resultaron proporcionalmente menos llamativas (2,2% vs 5,9% y 0% vs 1,5% respectivamente). En consonancia con lo anterior, la gran mayoría (92%) de los pacientes con OVR no presentaba ninguno

de los factores de riesgo de ETV analizados en el momento del diagnóstico; por el contrario, entre aquellos con TVP de miembros inferiores, más de la mitad (52%) padecía al menos uno de ellos.

Se realizó a continuación un análisis estadístico a partir de los datos extraídos de RIETE. Se puede concluir que los pacientes con OVR tenían una probabilidad menor de haber sufrido una intervención quirúrgica en los 2 meses anteriores (OR: 0,05; IC95%: 0,02-0,15), una inmovilización de al menos 4 días en los 2 meses previos (OR: 0,01; IC95%: 0,00-0,05), una neoplasia activa (OR: 0,28; IC95%: 0,19-0,41) o de consumir estrógenos (OR: 0,35; IC95%: 0,20-0,63). Sin embargo, no se pudo calcular el OR e IC para la variable embarazo/puerperio, ya que no se registró ningún episodio de OVR entre pacientes que presentaran dicha condición.

Finalmente, se observa que los individuos con OVR tenían una probabilidad más de 11 veces mayor de que el episodio inicial fuera considerado idiopático, es decir, sin ningún factor de riesgo de ETV preexistente (OR: 11,4; IC95%: 8,32-15,7).

### 5.1.2. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y otras patologías de origen arterial

**Tabla 5:** FRCV y otras patologías de origen arterial en los pacientes con diagnóstico de OVR y TVP de miembros inferiores

	Oclusión venosa retiniana	TVP de miembros inferiores	Odds ratio (IC95%)
<b>Pacientes (n)</b>	<b>555</b>	<b>16.218</b>	
<b>Variables arteriales</b>			
Hipertensión arterial	357 (64%)	6.896 (43%)	2,44 (2,04-2,91)
Diabetes mellitus	152 (27%)	2.305 (14%)	2,28 (1,88-2,76)
Consumo de estatinas	201 (36%)	3.356 (21%)	2,18 (1,82-2,60)
Tabaquismo activo	93 (17%)	2.169 (13%)	1,30 (1,04-1,64)
Fibrilación auricular	54 (9,7%)	752 (4,6%)	2,22 (1,66-2,96)
Arteriopatías previas	73 (13%)	1.852 (11%)	1,17 (0,91-1,51)
Infarto de miocardio previo	37 (6,7%)	840 (5,2%)	1,31 (0,93-1,84)
Ictus isquémico previo	25 (4,5%)	810 (5,0%)	0,90 (0,60-1,35)
Enfermedad arterial periférica	13 (2,3%)	483 (3,0%)	0,78 (0,45-1,36)

En esta tabla se refleja la preexistencia tanto de los FRCV clásicos (HTA, DM, consumo de estatinas y tabaquismo activo) como de otras patologías de origen arterial (FA, infarto de miocardio, ictus isquémico y enfermedad arterial periférica) en los pacientes incluidos en RIETE con diagnóstico confirmado de OVR y TVP de miembros inferiores.

Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo. En cuanto a los FRCV, se observa que todos ellos eran proporcionalmente más frecuentes entre los individuos con OVR. De las variables estudiadas, aquella en la que se obtuvo una diferencia más marcada fue la HTA (64% en OVR vs 43% en TVP de miembros inferiores), seguida del tratamiento con estatinas (36% vs 21%) y la DM (27% vs 14%); por el contrario, el tabaquismo activo generó una diferencia proporcionalmente menos llamativa (17% vs 13%).

Respecto al resto de variables arteriales, la FA también se halló en mayor proporción en los sujetos con OVR frente a aquellos con TVP (9,7% vs 4,6%), mientras que para el resto de arteriopatías preexistentes analizadas las diferencias fueron escasas (13% vs 11%). En concreto, la variable infarto de miocardio fue levemente más común en pacientes con OVR (6,7% vs 5,2%), mientras que las dos restantes, ictus isquémico y enfermedad arterial periférica, se describieron de forma algo más habitual en aquellos con TVP de miembros inferiores (4,5% vs 5% y 2,3% vs 3% respectivamente).

A continuación se llevó a cabo un análisis estadístico. De los datos extraídos de RIETE se puede concluir que los pacientes con OVR tenían más del doble de probabilidad de presentar HTA (OR: 2,44; IC95%: 2,04-2,91), DM (OR: 2,28; IC95%: 1,88-2,76) y de consumir estatinas (OR: 2,18; IC95%: 1,82-2,60) en el momento del diagnóstico que aquellos con TVP de miembros inferiores, destacando especialmente la primera de ellas. En cuanto al tabaquismo activo, también se observaron diferencias significativas a favor de los individuos con OVR, aunque éstas fueron menos marcadas (OR: 1,30; IC95%: 1,04-1,64). Del resto de patologías de origen arterial estudiadas, únicamente la

presencia de FA resultó ser significativamente más frecuente entre los individuos con OVR (OR: 2,22; IC95%: 1,66-2,96). En definitiva, la preexistencia de FRCV resultó ser un hallazgo mucho más común en los enfermos con OVR que en aquellos con TVP, destacando particularmente la HTA.

### 5.1.3. Pruebas de laboratorio

**Tabla 6:** Pruebas de laboratorio en los pacientes con OVR y TVP de miembros inferiores

	Oclusión venosa retiniana	TVP de miembros inferiores	Odds ratio (IC95%)
<b>Pacientes (n)</b>	<b>555</b>	<b>16.218</b>	
<b>Pruebas de laboratorio</b>			
Anemia	54 (9,7%)	5.506 (34%)	0,21 (0,16-0,28)
Recuento plaquetario <100.000/ $\mu$ l	3 (0,60%)	431 (2,7%)	0,22 (0,07-0,68)
CrCl <30 mL min	11 (2,0%)	887 (5,5%)	0,35 (0,19-0,64)
CrCl 30-60 mL min	91 (16%)	3.555 (22%)	0,70 (0,56-0,88)
Homocisteinemia ( $\mu$ mol/L)	13,4 $\pm$ 5,7	14,8 $\pm$ 13,7	p=0,004
Niveles de homocisteína >14 $\mu$ mol/L	139 (34%)	390 (37%)	0,85 (0,67-1,08)

En esta tabla se analizaron una serie de variables relacionadas con diversas pruebas de laboratorio: anemia, recuento plaquetario <100.000/ $\mu$ l, CrCl <30 ml/min y CrCl 30-60 ml/min, homocisteinemia en plasma y niveles de homocisteína >14  $\mu$ mol/L.

A nivel descriptivo, todas las variables de laboratorio previamente mencionadas resultaron proporcionalmente más habituales entre los pacientes con TVP de miembros inferiores, destacando especialmente la anemia (34% en TVP vs 9,7% en OVR) y CrCl 30–60 mL/min (22% vs 16%). Sin embargo, para las tres restantes (recuento plaquetario <100.000/ $\mu$ l, CrCl <30 ml/min y niveles de homocisteína >14  $\mu$ mol/L) las diferencias no fueron tan marcadas (2,7% vs 0,6%, 5,5% vs 2% y 37% vs 34% respectivamente). Además, los niveles medios de homocisteína en plasma fueron inferiores en los sujetos con OVR respecto a aquellos con TVP (13,4 $\pm$ 5,7  $\mu$ mol/L vs 14,8 $\pm$ 13,7  $\mu$ mol/L).

A continuación se llevó a cabo un análisis estadístico, a partir del cual se observa que los individuos con OVR tenían menor probabilidad de presentar anemia (OR: 0,21; IC95%: 0,16-0,28), recuento plaquetario  $<100.000/\mu\text{l}$  (OR: 0,22; IC95%: 0,07-0,68), CrCl  $<30$  ml/min (OR: 0,35; IC95%: 0,19-0,64) y CrCl 30-60 ml/min (OR: 0,70; IC95%: 0,56-0,88) en el momento del diagnóstico que aquellos con TVP de miembros inferiores. Además, los niveles medios de homocisteína en sangre en estos pacientes fueron inferiores ( $p=0,004$ ), aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de sujetos con niveles de homocisteína  $> 14 \mu\text{mol/L}$  (OR: 0,85; IC95%: 0,67-1,08).

#### 5.1.4. Tratamiento concomitante

**Tabla 7:** Tratamiento concomitante empleado en los pacientes con diagnóstico de OVR y TVP de miembros inferiores

	Oclusión venosa retiniana	TVP de miembros inferiores	Odds ratio (IC95%)
<b>Pacientes (n)</b>	<b>555</b>	<b>16.218</b>	
<b>Tratamiento farmacológico concomitante</b>			
Antiagregantes	108 (19%)	2.291 (14%)	1,47 (1,18-1,82)
Anticoagulantes	30 (5,4%)	419 (2,6%)	2,15 (1,47-3,15)

En esta tabla se analizó el tratamiento sistémico que estaban recibiendo los pacientes de ambas muestras en el momento del diagnóstico inicial de OVR y TVP. De los datos extraídos a partir de RIETE, se deduce que los individuos con OVR tenían una probabilidad mayor de encontrarse en tratamiento tanto con agentes antiagregantes (19% vs 14%; OR: 1,47; IC95%: 1,18-1,82) como anticoagulantes (5,4% vs 2,6%; OR: 2,15; IC95%: 1,47-3,15).

### 5.1.5. Estudio de trombofilia

**Tabla 8:** Estudio de trombofilia en los pacientes con diagnóstico de OVR y TVP de miembros inferiores

	Oclusión venosa retiniana	TVP de miembros inferiores	Odds ratio (IC95%)
<b>Pacientes (n)</b>	<b>555</b>	<b>16.218</b>	
<b>Estudio de trombofilia</b>			
<i>Pacientes testados</i>	287 (52%)	3.203 (20%)	
Estudio positivo	46 (16%)	1.537 (48%)	0,21 (0,15-0,29)
Déficit de Proteína C	0	78 (2,4%)	-
Déficit de Proteína S	3 (1,0%)	169 (5,3%)	0,19 (0,06-0,60)
Déficit de antitrombina	0	59 (1,8%)	-
Factor V Leiden	6 (2,1%)	565 (18%)	0,10 (0,04-0,22)
Síndrome antifosfolipídico	25 (8,7%)	309 (9,6%)	0,89 (0,58-1,37)
Mutación G20210A del gen de la protrombina	8 (2,8%)	298 (9,3%)	0,28 (0,4-0,57)

En esta tabla se muestran los resultados de los estudios de trombofilia realizados en los individuos que componen las muestras de estudio. Cabe señalar que éste no se llevó a cabo en todos los sujetos que las conforman, sino que fue solicitado a criterio de sus facultativos responsables. En efecto, a partir de los datos extraídos de RIETE se aprecia que el estudio de trombofilia se efectuó en más de la mitad de los pacientes con diagnóstico de OVR (52%), mientras que entre aquellos con TVP de miembros inferiores solamente se solicitó en uno de cada cinco (20%).

Se llevó a cabo en primer lugar un análisis descriptivo de los estudios de trombofilia realizados. Se obtuvo con mucha mayor frecuencia un resultado positivo en la muestra de pacientes con TVP de miembros inferiores (48% vs 16% en OVR). De entre las patologías analizadas, destacó el factor V Leiden como alteración más habitual (18% en TVP vs 2,1% en OVR), seguido del SAF (9,6% vs 8,7% respectivamente), de la mutación G20210A del gen de la protrombina (9,3% vs 2,8%) y del déficit de proteína S (5,3% vs 1,0%). Menos frecuentes resultaron en cambio los déficits de proteína C y de

---

antitrombina, trombofilias de las cuales no se detectó caso alguno entre los sujetos con OVR, mientras que en aquellos con TVP de miembros inferiores el porcentaje fue bajo (2,4% y 1,8% respectivamente).

Se llevó a cabo a continuación un análisis estadístico. De los datos obtenidos a partir de RIETE, se puede concluir que los estudios de trombofilia resultaron positivos con menor frecuencia en los enfermos con OVR (OR: 0,21; IC95%: 0,15-0,29); en efecto, la probabilidad de presentar un resultado positivo fue un 79% inferior en ellos respecto a aquellos con TVP de miembros inferiores. En cuanto a las distintas trombofilias analizadas, cabe señalar que no se pudo calcular el OR e IC95% de las variables déficit de proteína C y de antitrombina, ya que de ninguna de ellas se registró caso alguno entre los sujetos con OVR. De las restantes, se observa que los pacientes con OVR presentaban con menor frecuencia factor V Leiden (OR: 0,10; IC95%: 0,04-0,22), déficit de proteína S (OR: 0,19; IC95%: 0,06-0,60) y mutación G20210A del gen de la protrombina (OR: 0,28; IC95%: 0,15-0,57) que aquellos con TVP. Por el contrario, para la variable SAF tan solo se observó un discreto predominio no significativo en los individuos con TVP de miembros inferiores (OR: 0,89; IC95%: 0,58-1,37).

## 5.2. Estrategia terapéutica empleada en los pacientes con OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores

**Tabla 9:** Estrategias terapéuticas empleadas en los pacientes con OVR y TVP de miembros inferiores

	Oclusión venosa retiniana	TVP de miembros inferiores	Odds ratio (IC95%)
<b>Pacientes (n)</b>	<b>555</b>	<b>16.218</b>	
<b>Tratamiento anticoagulante</b>			
<b>Pacientes (n)</b>	<b>88 (16%)</b>	<b>16.157 (99,6%)</b>	
Duración del seguimiento (días), mediana (RI)	160 (92-597)	154 (97-280)	-
<b>Terapia inicial</b>			
HBPM	27 (4,9%)	13.520 (83%)	0,01 (0,01-0,02)
HBPM, dosis media (UI/kg/día)	119,8±65,8	162,6±45,7	p=0,002
ACOD	3 (0,54%)	1.407 (8,7%)	0,06 (0,02-0,18)
Fondaparinux	0	552 (3,4%)	-
HNF	0	260 (1,6%)	-
Biosimilares de enoxaparina	0	239 (1,5%)	-
Trombolíticos	0	19 (0,12%)	-
Filtro de vena cava inferior	0	440 (2,7%)	-
<b>Terapia de mantenimiento</b>			
HBPM	41 (7,4%)	5.187 (32%)	0,17 (0,12-0,23)
HBPM, dosis media (UI/kg/día)	85,9±45,9	146,5±43,5	p<0,001
AVK	34 (6,1%)	6.786 (42%)	0,09 (0,06-0,13)
ACOD	7 (1,3%)	3.597 (22%)	0,04 (0,02-0,09)
Fondaparinux	0	164 (1,0%)	-
Biosimilares de enoxaparina	0	92 (0,57%)	-
<b>Tratamiento antiagregante</b>			
<b>Pacientes (n)</b>	<b>168 (30%)</b>	<b>5 (0,03%)</b>	
Duración del seguimiento (días), mediana (RI)	868 (417-1.379)	42 (5-95)	-
AAS	153 (91%)	4 (80%)	2,55 (0,27-24,30)
Clopidogrel	13 (7,7%)	0	-
Otros	2 (1,2%)	1 (20%)	0,05 (0,00-0,65)
<b>Sin tratamiento sistémico</b>			
<b>Pacientes (n)</b>	<b>299 (54%)</b>	<b>51 (0,31%)</b>	
Duración del seguimiento (días), mediana (RI)	798 (401-1.210)	113 (35-251)	-

En esta tabla quedan reflejadas las distintas estrategias terapéuticas empleadas en los pacientes con diagnóstico de OVR y TVP de miembros inferiores incluidos en el registro RIETE. Las opciones estudiadas fueron las siguientes: tratamiento anticoagulante (dividido a su vez entre terapia de inicio y terapia de mantenimiento), tratamiento antiagregante y ausencia de tratamiento sistémico. La duración del seguimiento fue mayor entre los individuos con OVR que recibieron terapia antiagregante y aquellos en que no se empleó ningún tratamiento, mientras que en aquellos que recibieron anticoagulación la duración del seguimiento fue similar a la de los sujetos con TVP de miembros inferiores.

Más de la mitad (54%) de los pacientes con diagnóstico de OVR incluidos en RIETE no recibieron tratamiento sistémico alguno, siendo ésta la opción mayoritariamente empleada. De los restantes, 88 (16%) individuos recibieron tratamiento anticoagulante y 168 (30%) agentes antiagregantes. De ellos, 30 (34%) y 108 (64%) sujetos, respectivamente, ya estaban tomando estos fármacos antes del diagnóstico inicial de OVR (Tabla 3). Del total de 88 pacientes en los que se optó por la anticoagulación, sólo 30 (34%) recibieron terapia inicial (se emplearon HBPM en la gran mayoría de estos casos, 27, a una dosis media de  $119,8 \pm 65,8$  UI/kg/día; en los 3 restantes se pautaron ACOD), mientras que la mayoría únicamente recibió terapia de mantenimiento. La mediana de tiempo transcurrido desde la confirmación de la OVR hasta el inicio de la anticoagulación fue de 12 días. En este caso, la opción terapéutica más utilizada fueron asimismo las HBPM (7,4%), a una dosis media algo inferior ( $85,9 \pm 45,9$  UI/kg/día), aunque con escasa diferencia respecto a la siguiente opción, los AVK (6,1%), siendo los ACOD la menos habitual (1,3%). De entre los 168 individuos que recibieron antiagregación, el AAS fue el fármaco más empleado (91%), seguido a mucha distancia del clopidogrel (7,1%).

Por otro lado, la inmensa mayoría (99,6%) de los sujetos con TVP de miembros inferiores recibió agentes anticoagulantes; la antiagregación y la ausencia de tratamiento sistémico fueron opciones absolutamente residuales en esta muestra (0,03% y 0,31% respectivamente). Las HBPM fueron los fármacos mayoritariamente empleados como

terapia anticoagulante inicial (83%), a una dosis media de  $162,6 \pm 45,7$  UI/kg/día, seguidos a importante distancia de los ACOD (8,7%); el resto de opciones terapéuticas fueron bastante menos habituales. En cuanto a la terapia de mantenimiento, en este caso los fármacos más empleados fueron los AVK (42%), seguidos de las HBPM (32%, dosis media  $146,5 \pm 43,5$  UI/kg/día) y los ACOD (22%).

Se realizó a continuación un análisis estadístico, en el que a partir de los datos extraídos de RIETE se puede apreciar cómo los pacientes con diagnóstico de OVR tenían menor probabilidad de recibir tratamiento anticoagulante que aquellos con TVP de miembros inferiores, tanto en terapia inicial como de mantenimiento. Durante la terapia inicial, en los individuos con OVR se administraron menos HBPM (OR: 0,01; IC95%: 0,01-0,02) y ACOD (OR: 0,06; IC95%: 0,02-0,18); además las HBPM se pautaron a dosis inferiores ( $p=0,002$ ). Como terapia de mantenimiento, los pacientes con OVR también recibieron menos HBPM (OR: 0,17; IC95%: 0,12-0,23), empleadas nuevamente a dosis más bajas ( $p<0,001$ ), AVK (OR: 0,09; IC95%: 0,06-0,13) y ACOD (OR: 0,04; IC95%: 0,02-0,09). Por el contrario, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la utilización de AAS entre los sujetos con diagnóstico de OVR y aquellos con TVP de miembros inferiores (OR: 2,55; IC95%: 0,27-24,30).

### 5.3. Evolución clínica a lo largo del seguimiento de los pacientes diagnosticados de OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores

#### 5.3.1. Eventos clínicos registrados durante el seguimiento de los pacientes diagnosticados de OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores

**Tabla 10:** Eventos clínicos registrados durante el seguimiento de los pacientes con OVR y TVP de miembros inferiores

	Oclusión venosa retiniana		TVP de miembros inferiores		Hazard ratio (IC95%)
	n	n por 100 pacientes-año	n	n por 100 pacientes-año	
<i>Pacientes (n)</i>	555		16.218		
<b>Duración del seguimiento (días)</b>					
Media ± DE	991±741		409±430		p<0,001
Mediana (RI)	897 (438-1.356)		232 (114-537)		p<0,001
<b>Eventos clínicos</b>					
TVP de miembros inferiores	9	0,61 (0,30-1,12)	741	4,27 (3,97-4,59)	0,14 (0,07-0,26)
Embolia pulmonar	4	0,27 (0,08-0,64)	304	1,70 (1,52-1,90)	0,16 (0,05-0,38)
Oclusión venosa retiniana	18	1,23 (0,75-1,90)	2	0,01 (0,00-0,04)	111,3 (29,8-709,9)
Hemorragia mayor	5	0,33 (0,12-0,74)	409	2,29 (2,08-2,52)	0,48 (0,12-1,36)
<i>Localización del sangrado</i>					
Gastrointestinal	0	-	169	0,94 (0,80-1,09)	-
Intracraneal	3	0,20 (0,05-0,54)	75	0,41 (0,33-0,52)	0,48 (0,12-1,36)
Hematoma	0	-	68	0,38 (0,29-0,47)	-
Ictus isquémico	8	0,54 (0,25-1,02)	91	0,50 (0,41-0,61)	1,07 (0,48-2,11)
Infarto de miocardio	5	0,34 (0,12-0,74)	41	0,23 (0,16-0,30)	1,48 (0,52-3,52)

En este bloque de resultados se analiza, a partir de los datos obtenidos de RIE-TE, la evolución clínica de los pacientes a lo largo del seguimiento realizado desde el diagnóstico inicial de OVR y de TVP de miembros inferiores. Para ello, en este primer subapartado se estudian y comparan los eventos clínicos que presentaron los individuos de ambas muestras, y en el siguiente se hace lo propio con su mortalidad y sus causas.

En esta primera tabla se muestran los eventos clínicos registrados a lo largo del seguimiento llevado a cabo en los pacientes con OVR y TVP desde su diagnóstico ini-

cial. Para ello se analizaron las siguientes variables: duración del seguimiento, TVP de miembros inferiores, EP, OVR, sangrado mayor y su localización (intracraneal, gastrointestinal y hematoma), ictus isquémico e IAM. Respecto a la duración del seguimiento, la media fue de  $991 \pm 741$  días para los individuos con OVR y de  $409 \pm 430$  días para aquellos con TVP, mientras que la mediana fue de 897 (438–1.356) y 232 (114–537) respectivamente. Es decir, el seguimiento fue significativamente más prolongado entre los pacientes con OVR ( $p < 0,001$ ).

A partir de los datos extraídos del registro RIETE, se puede observar que durante el seguimiento llevado a cabo en los sujetos con OVR, 18 (1,23/100 pacientes-año) desarrollaron una recidiva de dicha enfermedad, mientras que este evento fue anecdótico en la muestra de individuos con TVP de miembros inferiores, en la que se registraron sólo 2 (0,01/100 pacientes-año) casos. Además, se reportaron 9 (0,61/100 pacientes-año) casos de TVP de miembro inferior, 4 (0,27/100 pacientes-año) de EP y 5 (0,33/100 pacientes-año) de hemorragia mayor (3 de ellos de localización intracraneal) entre los sujetos con OVR. Todos estos eventos fueron más frecuentemente observados en los pacientes con diagnóstico inicial de TVP de miembros inferiores: 741 (4,27/100 pacientes-año), 304 (1,70/100 pacientes-año) y 409 (2,29/100 pacientes-año) respectivamente, a pesar de que el seguimiento realizado en ellos fue de menor duración. Los sangrados mayores en este grupo se produjeron con mayor frecuencia a nivel gastrointestinal (0,94/100 pacientes-año), seguido de las hemorragias intracraneales (0,41/100 pacientes-año) y los hematomas (0,38/100 pacientes-año). En relación con las variables ictus isquémico e IAM, no se observaron grandes diferencias en cuanto a las tasas de incidencia entre ambas muestras: 0,54/100 pacientes-año en OVR y 0,50/100 pacientes-año en TVP para el ictus; 0,34/100 pacientes-año y 0,23/100 pacientes-año respectivamente para el IAM.

Se llevó a cabo a continuación un análisis estadístico, a partir del cual se observa que los pacientes con OVR presentaban un riesgo más de 100 veces superior de desarrollar OVR recurrente (HR: 111,3; IC95%: 29,8-709,9) que aquellos con TVP. En

cambio, contaban con un riesgo entre 6 y 7 veces menor de sufrir episodios de TVP de miembros inferiores (HR: 0,14; IC95%: 0,07-0,26), EP (HR: 0,16; IC95%: 0,05-0,38) o hemorragias mayores (HR: 0,15; IC95%: 0,05-0,33). Por el contrario, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambas muestras para las dos variables restantes, ictus isquémico (HR: 1,07; IC95%: 0,48-2,11) e IAM (HR: 1,48; IC95%: 0,52-3,52).

### 5.3.2. Mortalidad registrada durante el seguimiento de los pacientes diagnosticados de OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores

**Tabla 11:** Mortalidad registrada durante el seguimiento de los pacientes con OVR y TVP de miembros inferiores

	Oclusión venosa retiniana		TVP de miembros inferiores		Hazard ratio (IC95%)
	n	n por 100 pacientes-año	n	n por 100 pacientes-año	
<b>Pacientes (n)</b>	555		16.218		
<b>Duración del seguimiento (días)</b>					
Media ± DE	991±741		409±430		p<0,001
Mediana (RI)	897 (438-1.356)		232 (114-537)		p<0,001
<b>Mortalidad</b>					
Fallecimientos,	14	0,93 (0,53-1,52)	1.793	9,87 (9,42-10,3)	0,09 (0,05-0,15)
<i>Causa del fallecimiento</i>					
Embolia pulmonar	0	-	13	0,07 (0,04-0,12)	-
Hemorragia	0	-	55	0,30 (0,23-0,39)	-
Insuficiencia respiratoria	0	-	91	0,50 (0,41-0,61)	-
Enfermedad neoplásica diseminada	2	0,13 (0,02-0,44)	845	4,65 (4,35-4,97)	0,03 (0,00-0,09)
Infecciones	4	0,27 (0,08-0,64)	181	1,00 (0,86-1,15)	0,27 (0,08-0,65)
Broncoaspiración	1	0,07 (0,00-0,33)	55	0,30 (0,23-0,39)	0,22 (0,01-1,12)
Insuficiencia cardiaca	2	0,13 (0,02-0,44)	42	0,23 (0,17-0,31)	0,57 (0,09-2,00)
Ictus isquémico	0	-	25	0,14 (0,09-0,25)	-
Infarto de miocardio	0	-	9	0,05 (0,02-0,09)	-
Desconocida	5	0,33 (0,12-0,74)	222	1,22 (1,07-1,39)	0,27 (0,10-0,61)

En esta tabla se analiza la mortalidad registrada entre los pacientes diagnosticados de OVR y de TVP de miembros inferiores incluidos en RIETE, así como sus respectivas causas.

Los individuos con OVR presentaron una baja tasa de mortalidad a lo largo del seguimiento realizado. En efecto, se registraron tan solo 14 fallecimientos (0,93/100 pacientes-año), de los cuales ninguno se debió a episodios de EP ni a hemorragias, ni tampoco a eventos cardiovasculares como ictus isquémico o IAM. La principal causa de mortalidad fueron los procesos infecciosos (4), seguidos de las enfermedades oncológicas (2) y la insuficiencia cardíaca (2); se reportó además una muerte por broncoaspiración, mientras que las cinco restantes fueron por motivos desconocidos. En cambio, en la muestra de pacientes con TVP de miembros inferiores la mortalidad fue mucho mayor. Se registraron 1.793 decesos (9,87/100 pacientes-año), destacando como causa principal las enfermedades neoplásicas diseminadas (845 casos), a gran distancia de las siguientes, las infecciones (181) y la insuficiencia respiratoria (91). Se produjeron además 13 muertes por EP, 55 por cuadros hemorrágicos, 25 por ictus isquémico y 9 por IAM.

Se realizó a continuación un análisis estadístico, a partir del cual se objetiva que los pacientes con OVR presentaron una mortalidad inferior a la de aquellos con TVP de miembros inferiores (HR: 0,09; IC95%: 0,05-0,15). En efecto, un individuo con OVR tenía un riesgo 11 veces menor de fallecer durante el seguimiento que uno con TVP. Además, de entre las causas de fallecimiento en las que se pudo determinar el valor de HR e IC95%, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes: neoplasia diseminada (HR: 0,03; IC95%: 0,00-0,09) y procesos infecciosos (HR: 0,27; IC95%: 0,08-0,65); ambas resultaron menos frecuentes entre los individuos con OVR.

#### 5.4. Análisis univariado y multivariado para OVR recurrente en pacientes con diagnóstico inicial de OVR

**Tabla 12:** Factores asociados a episodios recurrentes de OVR. Análisis univariado y multivariado

	Pacientes, n (%)		Análisis univariado	Análisis multivariado
	OVR recurrente	Sin recurrencias		
	<b>18 (3,2%)</b>	<b>537 (96,8%)</b>		
<b>Características clínicas</b>				
Género (masculino)	8 (44%)	305 (57%)	0,61 (0,24-1,54)	-
Edad <65 años	13 (72%)	259 (48%)	2,70 (0,95-7,69)	3,13 (1,11-9,09)
Peso corporal <75 kg	8 (44%)	254 (47%)	0,85 (0,33-2,15)	-
<b>Localización de la OVR</b>				
Central (referencia)	8 (44%)	210 (39%)	Ref.	-
Rama	10 (56%)	275 (51%)	0,94 (0,37-2,39)	-
Hemirretiniana	0	39 (7,3%)	-	-
<b>Enfermedades concomitantes</b>				
Neoplasia activa	0	29 (5,4%)	-	-
Consumo de estrógenos	1 (5,6%)	11 (2,0%)	2,54 (0,34-19,1)	-
Hipertensión arterial	13 (72%)	343 (64%)	1,41 (0,50-3,97)	-
Diabetes mellitus	7 (39%)	145 (27%)	1,59 (0,62-4,11)	-
Consumo de estatinas	5 (28%)	196 (36%)	0,65 (0,23-1,83)	-
Tabaquismo activo	4 (22%)	89 (17%)	1,20 (0,39-3,66)	-
Fibrilación auricular	2 (11%)	52 (9,7%)	1,06 (0,24-4,61)	-
Ictus isquémico o IAM previos	1 (5,6%)	72 (13%)	0,42 (0,06-3,17)	-
<b>Pruebas de laboratorio</b>				
Anemia	4 (22%)	43 (8,0%)	3,27 (0,89-9,97)	4,24 (1,35-13,2)
Niveles de CrCl <60 mL/min	1 (5,6%)	101 (19%)	0,29 (0,04-2,21)	-
Homocisteína >14 µmol/L	6 (33%)	133 (25%)	1,25 (0,46-3,38)	-
<i>Estudio de trombofilia (n)</i>	7	280		
Déficit de proteína C	0	0	-	-
Déficit de proteína S	0	2 (0,7%)	-	-
Déficit de antitrombina	0	0	-	-
Factor V Leiden	0	5 (1,8%)	-	-
Mutación G20210A del gen de la protrombina	0	3 (1,1%)	-	-
<b>Terapia antitrombótica,</b>				
Antiagregantes	2 (11%)	106 (20%)	0,53 (0,12-2,29)	-
Anticoagulantes	0	30 (5,6%)	-	-

En esta tabla se estudian los factores asociados al desarrollo de recurrencias de OVR en la muestra de sujetos con diagnóstico inicial de OVR incluidos en RIETE. Para ello, se llevó a cabo un análisis comparativo entre los individuos que padecieron episodios de OVR recurrente a lo largo del seguimiento frente a aquellos que no sufrieron recidivas.

De los 555 pacientes que fueron diagnosticados de OVR e incluidos en RIETE durante el periodo de estudio, se registraron a lo largo del seguimiento un total de 18 (3,2%) recurrencias. A nivel descriptivo, de los datos extraídos se aprecia que las recidivas afectaron mayoritariamente a individuos con una edad inferior a 65 años (72%) y con HTA (72%). Además, se observó un ligero predominio femenino (56%), siendo la variante ORVR la más habitual (56%). Cabe destacar que no se registró ninguna recidiva entre los sujetos que se encontraban bajo tratamiento anticoagulante, mientras que sí se produjeron casos en un 11% de aquellos que estaban antiagregados. Otros factores que se observaron con cierta frecuencia entre los pacientes con OVR recurrente fueron la DM (39%), los niveles de homocisteína  $> 14 \mu\text{mol/L}$  (33%), el consumo de estatinas (28%), el tabaquismo activo (22%) y la anemia (22%).

Finalmente, se llevó a cabo un análisis multivariado a partir del cual se observa que la edad inferior a 65 años (HR ajustado: 3,13; IC95%: 1,11-9,09) y la anemia (HR ajustado: 4,24; IC95%: 1,35-13,25) fueron las únicas variables que se asociaron de forma independiente con un incremento del riesgo de OVR recurrente.

---

## **6. DISCUSIÓN**

---



## 6.1. Características basales de los pacientes diagnosticados de OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores

Los datos extraídos a partir del registro RIETE muestran diferencias muy marcadas entre las características basales de los sujetos con OVR y TVP de miembros inferiores. En efecto, aquellos con OVR tienen una probabilidad mucho mayor de presentar FRCV o de encontrarse en tratamiento con agentes antiagregantes o anticoagulantes en el momento del diagnóstico; por el contrario, la presencia de factores de riesgo clásicos de ETV, como las intervenciones quirúrgicas previas, los ingresos hospitalarios, las enfermedades oncológicas o las trombofilias, fueron mucho menos frecuentes que en aquellos con TVP.

En primer lugar, las variables demográficas analizadas muestran que la edad y el peso corporal al diagnóstico fueron similares en ambas muestras, siendo la edad media de los sujetos diagnosticados de OVR de  $64,9 \pm 13,8$  años. Estos datos concuerdan con los publicados en la literatura, en que dicha cifra oscila habitualmente entre 55 y 69 años (145,149,150,176,179,181,381–383), presentando la mayor parte de individuos afectados entre 60 y 65 años, tal y como se reflejó en una revisión de más de 21 estudios y casi 3.000 pacientes (173). Además, estas cifras subrayan que la OVR es una entidad cuya prevalencia aumenta con la edad (125,149,153,174,384). Por el contrario, destaca de los datos obtenidos en RIETE un predominio masculino entre los casos de OVR (56% varones vs 44% mujeres). Hallazgos similares fueron publicados en la revisión de Kolar *et al.* (174) y en *The Gutenberg Health Study*, cuyos autores observaron que los varones presentaban un riesgo 1,7 veces superior de desarrollar la enfermedad (385). Se ha postulado como hipótesis que, por lo general, los varones presentan una mayor tasa de FRCV que las mujeres, lo que podría justificar dicho predominio masculino. Por el contrario, un estudio poblacional coreano establece que las mujeres presentan una incidencia 1,24 veces más elevada (386). En definitiva, a pesar de que se han observado diferencias porcentuales discretas a favor de uno u otro género, en la gran mayoría de

trabajos no se han descrito diferencias significativas (149,153,179,181,382,384,387). De ahí que, a día de hoy, no exista evidencia suficiente que permita sostener que la OVR pueda guardar relación con el género del paciente.

Los FRCV clásicos resultaron significativamente más frecuentes entre los individuos con OVR. Las diferencias más notables se observaron con la HTA, cuya relación con la OVR ha sido sobradamente descrita en la literatura (147,153,175,176,179,181,383,384,387). Ha sido incluso considerada como el factor de riesgo principal en esta enfermedad (153). Casi dos tercios (64%) de los sujetos con OVR incluidos en RIETE eran hipertensos en el momento del diagnóstico, constituyendo con diferencia la entidad más habitual de entre todas las analizadas. Estos datos concuerdan con los publicados en otras series, estimándose que la prevalencia de HTA en estos casos oscila entre el 50% y el 75% (145,150,173,381,383,385), superando incluso el 80% en un estudio poblacional realizado en Japón (149). En la revisión sistemática llevada a cabo por Mahoney *et al.* se describe una prevalencia de HTA del 63,6% en pacientes con OVR (frente a un 36,2% en los controles) (173), cifras casi idénticas a las registradas en el presente estudio. La asociación entre HTA y OVR parece ser aún mayor en personas de edad avanzada (137,180), con cifras tensionales mal controladas o especialmente elevadas, o con daño orgánico establecido (176). Además, a partir del diagnóstico inicial de OVR se podría en determinados casos diagnosticar una HTA desconocida (181). El segundo factor más detectado entre los pacientes con OVR fue el consumo de estatinas, presente en más de un tercio (36%) de los casos registrados. En efecto, la DLP también ha sido considerada como uno de los principales factores de riesgo en esta enfermedad (147,153,173,174,179), debiendo tenerse especialmente en cuenta en jóvenes (edad < 50 años) y en ORVR, según las guías de la *European Society of Retina Specialists* (143). Incluso se ha documentado que la suma de HTA y DLP es la combinación de patologías preexistentes observada con mayor frecuencia (383). Las cifras halladas en los individuos incluidos en el registro RIETE no difieren apenas de los publicados en

otras series, en las que la hipercolesterolemia estaba presente en proporciones que oscilan habitualmente entre el 30% y el 45% (173,383,385), superando incluso el 50% en algunos trabajos (145,381). La DM y el tabaquismo también han resultado significativamente más prevalentes entre los individuos con OVR (27% y 17% de los casos, respectivamente). En algunas series se han reportado cifras prácticamente idénticas para ambas variables (381,382), mientras que en otras la proporción de diabéticos fue algo inferior a la observada en los pacientes de RIETE, oscilando alrededor del 5-15% (145,149,150,173,187,383,385). Son numerosos los trabajos que han concluido que la DM constituye un importante factor de riesgo de OVR (147,174–176,382), sobre todo en caso de que exista daño orgánico establecido derivado de la misma (176,183). Destaca especialmente un reciente metaanálisis realizado a partir de 37 artículos publicados entre 1985 y 2019. En él se objetivó una asociación positiva entre la preexistencia de DM y el riesgo de desarrollar OVR, siendo especialmente marcada en la variante OVCR (184). En cuanto al tabaquismo, aunque su asociación con el desarrollo de OVR ha sido ya establecida en trabajos previos (147,174), los datos disponibles son más dispares, con cifras de prevalencia que oscilan entre el 15% y el 45% (145,187,381,382,385). También se ha observado que la FA estaba presente de forma significativamente mayor entre los pacientes con OVR. Estos datos concuerdan con los ofrecidos por *The Gutenberg Health Study* (385) y por la revisión sistemática publicada recientemente por Kewcharoen *et al.*, en la que se observó una prevalencia de FA en los sujetos con OVR de entre el 7% y el 15% (en la muestra extraída de RIETE fue del 9,7%) y que confirmó la existencia de una asociación entre ambas entidades (388). En cuanto a otras patologías arteriales, como el IAM o el ictus isquémico, la evidencia disponible es más controvertida, con algunos estudios que sugieren una mayor prevalencia de dichas afecciones en los individuos con OVR (153,179,387) y otros que ofrecen resultados contrapuestos (125,147,385). Los resultados de RIETE, en los que no se observaron diferencias significativas respecto a los sujetos con TVP, van en consonancia con estos últimos. El tratamiento concomitante con

agentes antiagregantes y anticoagulantes ha resultado asimismo ser más frecuente entre los sujetos con OVR, lo que probablemente se deba a que, tal y como se ha observado previamente, muestran una mayor tasa de FRCV y FA. Además, a día de hoy ninguno de estos fármacos ha demostrado aportar beneficios en la prevención primaria de esta enfermedad (147,269,313). Incluso en algunos casos su uso se asoció a una mayor tasa de complicaciones locales en el momento del diagnóstico (389,390), o bien supuso un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (269).

Por el contrario, la presencia de factores de riesgo clásicos de ETV fue muy infrecuente entre los sujetos con OVR, hasta el punto de que más de 9 de cada 10 episodios (92%) diagnosticados podían ser catalogados como idiopáticos, es decir, no relacionados con ninguna de estas circunstancias. Esta situación es opuesta a la observada en la muestra de individuos con TVP de miembros inferiores, en que la asociación con dichos factores está ampliamente descrita en la literatura (25,43,48,50,56,59). No existen datos a día de hoy que sugieran la existencia de una clara relación entre OVR y algunas de estas situaciones, como las intervenciones quirúrgicas recientes o la inmovilización, pero sí que se ha postulado su posible asociación con el consumo de estrógenos (226–228) o el embarazo (391). Algunas muestras reducidas reportaron que la proporción de mujeres afectadas que estaban recibiendo tratamiento hormonal con anticonceptivos orales oscilaba entre el 10% y el 15% aproximadamente (381,392). Sin embargo, en otros estudios algo más amplios no se detectó caso alguno (383), y en una muestra más extensa que incluyó 588 casos de OVR, sólo se describieron 11 episodios relacionados con tratamiento hormonal (5 pacientes que estaban recibiendo terapia hormonal sustitutiva y 6 que tomaban anticonceptivos orales) (227). Por ello, la existencia de una asociación real es a día de hoy controvertida. Lo mismo sucede con la gestación, habiéndose estimado un riesgo de presentar OVR de entre el 0,05% y el 1,8% (391). Un estudio poblacional coreano que abordó de forma específica este tema detectó 33 casos de OVR entre 1,8 millones de mujeres embarazadas, siendo el número de casos esperado durante este periodo

mucho mayor (113 casos); además, más de la mitad de las mujeres afectadas presentaban comorbilidades importantes que podían estar relacionadas, fundamentalmente eclampsia o preeclampsia (393). Tampoco existen datos que sugieran que la preexistencia de una enfermedad oncológica favorezca el desarrollo de OVR. En un estudio danés que incluyó casi 10.000 pacientes afectados, se concluyó que la OVR no constituye un marcador clínico de cáncer oculto (394). Dos estudios poblacionales extensos realizados en Estados Unidos (147,176), uno de ellos *The Beaver Dam Study*, no demostraron que existiera asociación entre OVR y factores como enfermedad oncológica, anticonceptivos orales o terapia hormonal. Los datos obtenidos en RIETE concuerdan con lo previo, ante la baja incidencia de estas alteraciones en los casos registrados.

En cuanto a las variables analíticas, todas las que se han estudiado en este trabajo, con la excepción de la hiperhomocisteinemia, fueron menos habituales entre los enfermos con OVR. Esto incluye dos alteraciones hematológicas, la anemia y la trombopenia (recuento plaquetario  $<100.000/\mu\text{l}$ ), cuya asociación con la OVR tampoco ha sido documentada previamente en la literatura. En cuanto a la serie roja, se ha postulado en algunos trabajos que un hematocrito elevado podría asociarse a un mayor riesgo de OVR (395,396); de hecho, este es uno de los mecanismos a través de los cuales se justificó la utilización de la hemodilución como tratamiento de esta enfermedad, pues a partir de un descenso del hematocrito se producía secundariamente una reducción de la viscosidad sanguínea y, en consecuencia, una mejoría del flujo sanguíneo retiniano, aliviando así la hipoperfusión retiniana derivada de la oclusión (301). Sin embargo, no hay datos a favor de que la anemia guarde relación con la aparición de esta enfermedad. De forma similar, se ha observado que la existencia de alteraciones a nivel del volumen y la morfología de las plaquetas podría aumentar la probabilidad de desarrollar OVR, pero en cambio, el recuento plaquetario no ha demostrado hasta ahora asociarse a un mayor o menor riesgo (397–399). Estos hallazgos se han confirmado en un metaanálisis reciente publicado en el año 2021, en el que tanto el volumen plaquetario medio como el ancho de distribu-

ción plaquetaria parecen aumentar el riesgo de OVR, sin apreciarse relación en cuanto al recuento plaquetario (400). En un estudio retrospectivo con fecha también de 2021, tras analizar las tres series hematológicas, tan solo se observó una posible relación entre OVR y el volumen plaquetario medio y, en menor medida, el ancho de distribución eritrocitaria, pero no con la existencia de anemia ni trombopenia (401). Por tanto, los datos de RIETE resultan coherentes con lo mencionado previamente, pues tampoco sugieren la existencia de una relación entre OVR y las alteraciones hematológicas mencionadas. El deterioro de la función renal también ha resultado ser menos habitual entre los sujetos con OVR, lo que contrasta con estudios previos, como el análisis epidemiológico elaborado por Song *et al.* o *The multiethnic study of Atherosclerosis*, que incluyó 6.147 paciente con OVR, entre otros. En ellos, la existencia de ERC fue significativamente superior entre los individuos con OVR (150,153,384). En el estudio poblacional japonés *The Hisayama Study*, la ERC estaba presente en cerca del 25% de los sujetos con OVR (150), cifra superior a la observada en los pacientes incluidos en RIETE (18%); sin embargo, en otro estudio realizado en Corea, la cifra fue notablemente inferior, de alrededor del 3% (382). Además, un metaanálisis reciente publicado en 2021 confirmó la existencia de una asociación estrecha entre ERC (incluido en su estadio final) y OVR, siendo especialmente marcada con la OVCR (402). La evidencia disponible sugiere por tanto que el deterioro de la función renal constituye un factor de riesgo para la aparición de OVR. Finalmente, la hiperhomocisteinemia ha sido la única variable analítica en la cual no se han observado diferencias significativas entre las dos muestras analizadas, aunque sus niveles medios sí han sido más altos en los sujetos con TVP de miembros inferiores. Los niveles elevados de homocisteína en sangre constituyen un factor de riesgo reconocido de trombosis tanto venosa como arterial (89), y son numerosos los estudios en que se ha observado asociación entre dicha alteración y la aparición de OVR (174,181,187,206,207,381,384) y de TVP (403). Los datos obtenidos a partir de RIETE muestran que, en ambas muestras, la proporción de individuos con hiperhomocisteine-

mia supera a la esperable en la población basal, de alrededor del 5-7% (90), pudiendo por tanto desempeñar un papel en el desarrollo de ambas patologías.

Finalmente, en las cohortes de pacientes extraídas de RIETE la presencia de trombofilias fue significativamente menos habitual en aquellos con OVR, con la única excepción del SAF, que se reportó de forma similar en ambas muestras. Estos resultados contradicen algunos trabajos previos, en que se observó una posible relación entre OVR y algunas trombofilias hereditarias (187,201,211). Sin embargo, sí resultan coherentes con otros estudios más recientes, en los que no se logró demostrar semejante asociación (171,176,215,216), al contrario de lo que sucede en la TVP de miembros inferiores (85–89). Es el caso del metaanálisis publicado por Janssen *et al.*, en que se concluye que sólo la hiperhomocisteinemia y los anticuerpos antifosfolipídicos se asocian a un mayor riesgo de desarrollar OVR, lo que no sucede con ninguna trombofilia hereditaria (171). En la revisión sistemática más reciente hasta la fecha, publicada por Romiti *et al.* en 2020 y realizada a partir de 95 artículos, la distribución de trombofilias congénitas y adquiridas en las personas con OVR fue similar a la de la población sana, sin observarse diferencias significativas entre ORVR y OVCR (216). Por lo tanto, los datos obtenidos a partir del registro RIETE apoyan las recomendaciones actuales, que se posicionan en contra de la realización sistemática de estudios de trombofilia en los sujetos con OVR independientemente de su edad (215), dado su elevado coste y la baja prevalencia de dichas alteraciones en esta población. A pesar de lo anterior, es necesario destacar que se ha solicitado una excesiva cantidad de estos estudios en los pacientes con OVR incluidos en RIETE (51,7% vs 19,7% en aquellos con TVP), obteniendo escasos beneficios clínicos (16% de resultados positivos vs 48% en TVP) y generando a cambio un considerable impacto económico. Respecto a los anticuerpos antifosfolipídicos, cabe señalar que su presencia se ha asociado a OVR en varios estudios (204,205,208,209), habiéndose incluso planteado la hipótesis de que la OVR constituya una manifestación clínica más del SAF (210); en este último trabajo, un 10% de los casos cumplían criterios de SAF, cifra

similar a la de la cohorte de este estudio (8,7%). El SAF constituye por tanto, junto a la hiperhomocisteinemia, la única variable observada en una proporción similar a la de la cohorte de individuos con TVP, siendo las únicas cuya solicitud podría estar justificada de forma individualizada en un contexto clínico adecuado, en base a los resultados de este estudio.

Los datos obtenidos a partir de las cohortes procedentes del registro RIETE permiten por tanto inferir que los factores arteriales desempeñan un papel clave en la fisiopatogenia de la OVR, destacando fundamentalmente los FRCV clásicos como la HTA, la DM, la hipercolesterolemia o el tabaquismo. Esto subraya la importancia de la patología arterial y de la aterosclerosis en el desarrollo de la enfermedad (171,186). Incluso un trabajo reciente, publicado en 2021, sugiere que la presencia de marcadores de arteriosclerosis subclínica, como las placas carotídeas o la velocidad de onda de pulso brazo-tobillo, se asocia a OVR (404). Por el contrario, factores clásicos de riesgo de ETV como el cáncer, las intervenciones quirúrgicas recientes, la inmovilización o las trombofilias han presentado una prevalencia baja entre los sujetos con OVR incluidos en RIETE. Estos datos refuerzan la hipótesis de que dicha enfermedad presenta una patogenia compleja, esclarecida sólo parcialmente, que la aleja de patologías clásicas dentro del espectro de la ETV, como la TVP de miembros inferiores. Además, los resultados obtenidos apoyan las recomendaciones vigentes, posicionándose en contra de la realización de estudios de trombofilia de forma sistemática en los individuos con OVR, dada su baja tasa de positividad, su escasa repercusión clínica y el elevado coste que suponen (171,215,216). En efecto, su incidencia fue similar a la de la población general, con la excepción de la hiperhomocisteinemia y el SAF, que son aquellas que mayor relación guardan con la patología arterial, y cuya determinación podría individualizarse en función del contexto clínico de cada paciente.

## **6.2. Estrategia terapéutica empleada en los pacientes con OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores**

Más de la mitad (54%) de los pacientes con OVR incluidos en el registro RIETE no recibieron tratamiento sistémico alguno tras el diagnóstico, siendo ésta la opción más empleada por sus facultativos responsables. La segunda por orden de frecuencia fue la antiagregación, indicada en 3 de cada 10 casos, fundamentalmente AAS (91%); de ellos, alrededor de dos tercios ya estaban antiagregados antes del evento inicial (108 de 168 casos). La anticoagulación resultó ser la opción minoritaria, empleada en tan solo uno de cada 6-7 (16%) individuos, de los cuales aproximadamente un tercio (30 de 88 casos) ya estaban recibiendo dicho tratamiento en el momento del diagnóstico. Esto contrasta claramente con el tratamiento utilizado entre los sujetos con TVP de miembros inferiores, en los que la anticoagulación fue la terapia de elección en la inmensa mayoría de pacientes (99,6%).

Esta distribución de los tratamientos empleados podría justificarse por las guías clínicas de manejo de la OVR vigentes en la actualidad, elaboradas por diversas sociedades científicas (135,143,180,229,271). Todas ellas tienen en común la ausencia de recomendaciones a favor de la utilización de cualquier terapia sistémica para el tratamiento de esta enfermedad, todo lo contrario de lo que sucede con las locales (inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF o glucocorticoides, fotocoagulación, etc.), de las cuales sí se dispone de un elevado nivel de evidencia. Es altamente probable que la adherencia de los facultativos a estas guías guarde una estrecha relación con que la ausencia de tratamiento sistémico sea la tónica predominante entre los individuos con OVR.

Sin embargo, la utilización de agentes anticoagulantes, aunque minoritaria, fue empleada en un porcentaje considerable de los casos registrados en RIETE. En concreto, fueron pautados en 27 (4,9%) pacientes en fase aguda y en 41 (7,4%) en fase de mantenimiento (en este caso, con una mediana de tiempo transcurrido entre el diagnóstico

y el inicio de la anticoagulación de 12 días). Este proceder está avalado científicamente por los resultados de algunos estudios (317–322) y metaanálisis (323,324) publicados en los últimos años, que han demostrado notables beneficios derivados de la utilización de HBPM durante la fase aguda de la enfermedad. En la revisión realizada por Squizzato *et al.*, en que se analizó la eficacia de las terapias antitrombóticas aplicadas en OVR aguda (HBPM, AAS, ticlopidina, terapia fibrinolítica endovenosa, hemodilución, etc.) a partir de 6 estudios, los autores sugieren que las HBPM constituyen el tratamiento con mejor perfil de riesgo-beneficio, especialmente en comparación con AAS, siendo los pacientes con OVCR los que parecen presentar resultados más favorables (323). Conclusiones similares se alcanzaron en el metaanálisis publicado por Lazo-Lagner *et al.*, en que se comparaba la utilización de HBPM frente a AAS para el tratamiento de la OVR aguda. Los resultados obtenidos reflejan una mejoría significativa de la agudeza visual a los 6 meses de seguimiento (objetivo primario) y una reducción del 78% del riesgo de desarrollar eventos intraoculares adversos (deterioro funcional, empeoramiento en la AGF, neovascularización o glaucoma neovascular, etc.) en los sujetos tratados con HBPM, conservando además un excelente perfil de seguridad, pues su uso no se asoció a un mayor riesgo de desarrollar complicaciones locales (como hemorragia vítrea) ni sistémicas. En el análisis por subgrupos, aunque los beneficios se observaron tanto en OVCR como en ORVR, fueron algo inferiores en esta última variante (324). Más recientemente, algunos autores han planteado que este tratamiento podría ser complementario a las terapias locales que llevan a cabo los especialistas en Oftalmología para el manejo de las complicaciones intraoculares propias de la OVR, como el edema macular o la neovascularización, logrando reducir el número de administraciones de fármacos intravítreos sin aumentar la tasa de complicaciones hemorrágicas, e incluso constituyendo una alternativa para casos refractarios (325). Se postula que la eficacia potencialmente superior de las HBPM frente a otros fármacos testados podría deberse, además de a su conocida acción anticoagulante, a otras propiedades específicas, como su efecto antiin-

flamatorio, inmunomodulador (405,406) e incluso antiangiogénico (407,408), este último de especial interés en una enfermedad en la que la neovascularización juega un papel destacado (323). A pesar de los buenos resultados obtenidos, dado que los estudios se han realizado generalmente a partir de muestras reducidas y por tanto con una potencia estadística limitada, la utilización de anticoagulantes en OVR aguda continúa siendo a día de hoy controvertida. Las guías actuales no se posicionan a favor de administrar este tipo de fármacos, sin embargo, estos datos sí han impulsado a algunos facultativos a pautar HBPM en un porcentaje considerable de los casos de OVR incluidos en RIETE, a la espera de nuevos estudios más extensos que ahonden en esta cuestión.

Resulta interesante señalar que en los pacientes en que se pautaron HBPM como opción terapéutica de elección, las dosis empleadas fueron notablemente inferiores en los sujetos con OVR respecto a aquellos con TVP de miembros inferiores. La explicación más plausible a esta diferencia se encontraría en los heterogéneos protocolos terapéuticos utilizados en los estudios sobre el uso de HBPM para el tratamiento de la OVR realizados hasta la fecha. En los trabajos de Farahvash *et al.*, publicados en 2008 (317–319), se empleó dalteparina a dosis de 100 UI/kg cada 12 horas durante 10 días seguido de 100 UI/kg cada 24 horas otros 10 días, frente a AAS. Ese mismo año, Steigerwalt *et al.* (320) publicaron una serie de casos de OVR en que se utilizó enoxaparina a dosis de 100 UI/kg cada 12 horas. En 2010, Ageno *et al.* (321) compararon la administración de parnaparina, con una dosis diaria de 12.800 UI durante 7 días seguida de 6.400 UI hasta completar 3 meses, frente a AAS. En 2012, Pinna *et al.* (322) aplicaron nadroparina, a dosis de 200 UI/kg/día durante 6 semanas, frente a pentoxifilina oral. Finalmente, en 2017 Dragoni *et al.* (325) publicaron una serie de tres casos en que se pautó enoxaparina, inicialmente a dosis anticoagulantes, seguida de dosis profiláctica hasta completar 7-8 meses de tratamiento. Aunque los resultados obtenidos en estos estudios son prometedores, llama la atención la heterogeneidad de los protocolos terapéuticos empleados. En algunos de ellos el tratamiento se inició en los primeros 15 días tras el

inicio de los síntomas (321), mientras que en otros a los 21 (322) o 30 días (317,319), y se mantuvo durante un periodo de tiempo variable, que osciló entre 20 y 30 días (317,319), 6 semanas (322), 3 meses (321), e incluso hasta 7-8 meses (325). En cuanto a las dosis pautadas, en la mayoría de estos trabajos se optó por emplear de inicio HBPM a dosis altas durante los primeros días o semanas, reduciéndose a continuación durante el resto del periodo de tratamiento (317,319,321,322,325). De ahí que algunos autores, como Marcucci *et al.* (137), sugirieran la utilización de HBPM a dosis anticoagulantes durante 10-15 días seguidas de dosis medias hasta completar un total de 90 días para casos de OVR de menos de 15 días de evolución, siguiendo el protocolo del estudio de Ageno *et al.* (321). En una línea similar, en su guía de manejo de trombosis venosas en territorios inusuales publicada en 2016, Walter Ageno y el resto de firmantes sugieren que, en caso de emplear terapia antitrombótica, se opte preferentemente por HBPM a dosis terapéuticas para la fase aguda de la OVR y que la duración del tratamiento total sea de entre 1 y 3 meses (409). Esto contrasta con el abordaje terapéutico de la TVP de miembros inferiores, pues en estos casos la utilización de HBPM a dosis anticoagulantes está estandarizada y avalada por múltiples estudios y guías clínicas, lo que justifica las diferencias observadas respecto a la dosificación de estos fármacos.

En cuanto al resto de agentes anticoagulantes, un estudio reciente reveló resultados similares a los de las HBPM tras la utilización de fondaparinux (326), opción que no fue empleada en ninguno de los pacientes con OVR incluidos en RIETE. Respecto a los AVK, los estudios publicados hasta la fecha no han demostrado beneficios ni en el tratamiento agudo de la OVR, ni en prevención primaria o secundaria (269,308,312–314). Estos fármacos han sido utilizados en 34 individuos en fase de mantenimiento, de los cuales probablemente la mayoría ya los consumía antes del diagnóstico inicial por otras causas, como la preexistencia de FA. Finalmente, la evidencia disponible sobre los ACOD en OVR es casi nula, lo que explica que ésta sea una opción residual en los casos registrados en RIETE (0,54% de ellos en fase aguda). En un estudio publicado en 2021

en que se analizó el efecto de agentes antiagregantes y anticoagulantes en individuos con ORVR, fueron incluidos los ACOD (apixaban, rivaroxaban y dabigatran) sin obtener resultados favorables. No obstante, su utilización fue menos habitual que la de warfarina en esta cohorte de pacientes, lo que impidió la realización de un análisis por subgrupos que permitiera analizar dichos fármacos individualmente (389). En el año 2020 se publicó un trabajo en que se analizaba la prevalencia de patología vascular retiniana en una cohorte coreana de pacientes con FA no valvular, en función de la utilización de ACOD o warfarina. En él se observó que todos los ACOD implicaban, de forma estadísticamente significativa, un mayor riesgo de desarrollar OVR que warfarina durante el seguimiento (sin diferencias sin embargo en cuanto a oclusión de arteria retiniana), aunque el riesgo de hemorragia intraocular fue inferior. Es decir, que en OVR los ACOD presentaron menor eficacia pero mejor perfil de seguridad que warfarina (410).

La segunda opción terapéutica más utilizada en los pacientes con OVR incluidos en RIETE fue la antiagregación, concretamente en un 30% de los casos. No obstante, alrededor de dos tercios (108 de 168 casos) ya estaban recibiendo terapia antiagregante en el momento del diagnóstico, por lo que sólo se pautó de inicio en aproximadamente un tercio de ellos. El AAS fue el fármaco mayoritariamente empleado (91% de los casos). Sin embargo, la literatura científica disponible hasta la fecha no ha demostrado de forma consistente que la utilización de AAS mejore el resultado visual de estos pacientes, habiéndose incluso asociado a una mayor tasa de complicaciones hemorrágicas locales en algunos trabajos (291,307). En un estudio prospectivo que incluyó 686 individuos con OVCR y OVHR, aquellos que recibieron AAS obtuvieron peores resultados que quienes no lo hicieron (308). En un trabajo reciente publicado en 2021 que incluyó 354 pacientes con diagnóstico de ORVR, se observó que la utilización de fármacos antiagregantes y anticoagulantes (AAS, clopidogrel, warfarina y ACOD, siendo la opción predominante la antiagregación simple) se asoció a una mayor tasa de hemorragia vítrea en el momento del diagnóstico, sin que su utilización implicara una evolución clínica más favorable,

como mejoría de la agudeza visual o menor necesidad de administración de fármacos intravítreos (389). Otros estudios tampoco han arrojado resultados favorables con AAS en prevención secundaria (179,237). De hecho, en el estudio de Singh *et al.* recién comentado, se reportó una tasa de recurrencias del 4,9% en el ojo contralateral entre los individuos que recibieron tratamiento antiagregante y/o anticoagulante a lo largo de los 36 meses que duró el seguimiento (389).

No obstante, es conocida la estrecha asociación existente entre OVR y FRCV, elementos clave en su fisiopatogenia y que constituyen importantes factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Debido a ello, el riesgo cardiovascular de los sujetos con OVR suele ser superior al de la población basal (252). Se han publicado trabajos que muestran que los pacientes con OVR presentan una mayor tasa de eventos cardiovasculares adversos a lo largo del seguimiento, como cardiopatía isquémica e ictus isquémico, e incluso una mayor mortalidad de origen cardiovascular, aunque estudios similares arrojan resultados contradictorios (254,257,262,263), aspecto que se detallará en mayor profundidad en el próximo apartado. En base a esto, algunos autores recomiendan la utilización de antiagregantes tras el diagnóstico de OVR, fundamentalmente con el propósito de reducir el riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares desfavorables (307,411). No obstante, no existen datos que hayan demostrado fehacientemente que la antiagregación los prevenga de forma efectiva. En un estudio en que se analizó la morbimortalidad a largo plazo de los sujetos con OVR, no se observaron diferencias asociadas al consumo de AAS entre los individuos que fallecieron y aquellos que sobrevivieron (412). En otro trabajo muy reciente, publicado en 2021 por Bertoli *et al.* a partir de una cohorte italiana, la utilización de fármacos antitrombóticos (AAS en 40 sujetos, ticlopidina en 10, warfarina en 6 y HBPM en 2) no se asoció a una reducción de los eventos cardiovasculares no fatales ni de la mortalidad de origen cardiovascular durante el periodo de seguimiento, cuya mediana fue de 8,7 años (413). Las guías clínicas vigentes, ante la ausencia de resultados beneficiosos contrastados, no recomiendan a

día de hoy su utilización. La mayoría de autores, como Walter Ageno *et al.* en su guía de manejo de trombosis venosas en territorios inusuales, recomiendan individualizar cada caso y reservar el AAS para aquellos pacientes que presenten indicaciones específicas en prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular (409).

En cuanto a los individuos con diagnóstico de TVP de miembros inferiores incluidos en RIETE, la anticoagulación fue el tratamiento de elección de forma casi unánime (99,6%), mientras que las dos opciones restantes fueron anecdóticas. Como cabía esperar, las HBPM fueron los fármacos más prescritos como terapia inicial (83%), seguidas a gran distancia de los ACOD (8,7%). Respecto a estos últimos, apixaban y rivaroxaban ya han demostrado su eficacia en fase aguda, sin necesitar que su administración sea precedida por fármacos parenterales (347). A pesar de ello, parece que su utilización en esta primera etapa del tratamiento sigue sin estar tan implementada en la práctica clínica habitual como la de las HBPM. En cuanto al resto de opciones (filtro de vena cava, trombólisis, fondaparinux, etc.), fueron minoritarias y se reservaron para aquellos casos concretos en que existiera indicación específica. Estos datos concuerdan con las recomendaciones establecidas por las guías clínicas vigentes de manejo de la TVP de miembros inferiores (94,341,345,346). Respecto al tratamiento a largo plazo, los AVK constituyen aún a día de hoy la opción más utilizada entre los casos incluidos en RIETE, a una considerable distancia de los ACOD (42% vs 22% respectivamente). Este dato puede resultar llamativo, dado que en las guías actuales los paneles de expertos ya recomiendan priorizar estos últimos frente a los dicumarínicos en pacientes no oncológicos. Por ejemplo, en la guía de la ACCP publicada en 2016 se establece dicha recomendación con un grado de evidencia 2B, tras haber demostrado los ACOD no inferioridad frente a los AVK en términos de eficacia (similar reducción del riesgo de ETV recurrente), con un mejor perfil de seguridad, presentando un menor riesgo de complicaciones hemorrágicas, especialmente a nivel intracraneal (94); en el documento elaborado por la *European Society of Cardiology* también se recomienda la utilización de ACOD como

terapia anticoagulante de primera línea en ausencia de contraindicaciones específicas (341); por último, en la guía de la *American Society of Hematology* publicada en 2020 se establece idéntica recomendación (345). A pesar de esto, los datos de RIETE muestran que los AVK están prescritos en casi el doble de casos que los ACOD, lo que podría deberse en parte a motivos económicos, pues existen notables diferencias territoriales en cuanto a la financiación de estos fármacos. En efecto, en determinados países e incluso en algunas comunidades autónomas dentro del territorio español, de donde procede una proporción importante de los sujetos incluidos en el registro, los ACOD no están financiados por los sistemas de salud correspondientes para la indicación de ETV. De ahí que algunas personas deban optar por fármacos más económicos, como los AVK, a pesar de las recomendaciones antes mencionadas. Por su parte, las HBPM se emplearon en uno de cada tres individuos con TVP como terapia a largo plazo, un porcentaje elevado, aunque cabe tener en cuenta que siguen siendo de primera elección en algunas situaciones clínicas habituales, como los pacientes oncológicos o las gestantes (94). Por lo tanto, de los datos de RIETE se deduce que la adherencia a las guías actuales de manejo de la TVP de miembros inferiores es en general adecuada, aunque la recomendación a favor de los ACOD frente a los AVK se ve en parte condicionada en la práctica clínica por motivos económicos.

En resumen, la adherencia a las recomendaciones de las guías clínicas vigentes podría justificar en gran medida las tendencias terapéuticas observadas en los pacientes incluidos en RIETE, prevaleciendo la ausencia de tratamientos sistémicos en OVR y la anticoagulación en TVP de miembros inferiores. Sin embargo, ante la aparición de estudios que ofrecen resultados positivos tras la administración de HBPM en pacientes con OVR aguda, un porcentaje considerable de facultativos se ha visto impulsado a prescribirlas, a la espera de trabajos específicos que confirmen estos beneficios. El adecuado perfil de eficacia-seguridad constatado en revisiones sistemáticas recientes, junto con su aparente compatibilidad y beneficio combinado positivo con las terapias locales, invita

a realizar estudios con muestras más amplias y mayor potencia estadística que permitan arrojar luz sobre el papel de las HBPM en esta enfermedad. Por el contrario, a pesar de que se ha postulado una posible asociación entre OVR y una mayor morbimortalidad de origen cardiovascular, la utilización de agentes antiagregantes no ha demostrado hasta la fecha mejorar el resultado visual de los pacientes, ni tampoco prevenir la aparición de recurrencias o de eventos cardiovasculares adversos. Debido a ello, su uso se limita generalmente a la existencia de indicaciones específicas. La decisión de prescribir AAS a largo plazo debe basarse en una evaluación individualizada del paciente, considerando la existencia de indicaciones para la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular (409).

### **6.3. Evolución clínica a lo largo del seguimiento de los pacientes diagnosticados de OVR vs aquellos con TVP de miembros inferiores**

El seguimiento realizado en los pacientes con OVR y TVP de miembros inferiores incluidos en RIETE reveló que tanto su duración como los eventos clínicos registrados durante el mismo fueron muy distintos en ambas muestras. En los sujetos con OVR, la duración del seguimiento fue significativamente superior a la de aquellos con TVP, con una media expresada en días de más del doble ( $991 \pm 741$  vs  $409 \pm 430$ ) y una mediana casi 4 veces más elevada (897 vs 232 días). Podría deberse a que el diagnóstico de OVR conduce al facultativo responsable del paciente a buscar activamente la existencia de determinadas condiciones clínicas subyacentes, como HTA, DM o DLP, entre otras. En base a las recomendaciones vigentes, su presencia requerirá de la implantación de medidas específicas para lograr un control óptimo de las mismas. Estas patologías son crónicas e implican un seguimiento periódico y prolongado en el tiempo. Además, la OVR requiere de un abordaje multidisciplinar junto con especialistas de Oftalmología. Ellos serán los encargados de llevar a cabo un seguimiento oftalmológico estrecho, cuyo objetivo es detectar precozmente la aparición de complicaciones locales, como el edema macular o la neovascularización, y realizar los tratamientos específicos que se precisen. Esto suele implicar la administración repetida de fármacos intravítreos, lo que también podría justificar una mayor duración del seguimiento de los pacientes afectados.

La evolución de los pacientes a lo largo del seguimiento fue muy diferente entre ambas muestras. Los individuos con OVR presentaron un riesgo de desarrollar OVR recurrente más de 100 veces mayor que aquellos con TVP, entre los cuales esta enfermedad se detectó de forma residual (0,01% de los casos). Esta importante tasa de recidivas (1,23/100 pacientes-año) concuerda con los datos disponibles en la literatura (414) y se desarrollará con mayor detalle en el siguiente apartado. Por el contrario, presentaron un riesgo mucho menor de desarrollar eventos tromboembólicos (EP y TVP). Tanto la EP

como la TVP de miembros inferiores fueron complicaciones observadas con mayor frecuencia en la muestra de enfermos con TVP, con unas tasas de 1,70/100 pacientes-año y 4,27/100 pacientes-año respectivamente. Los sujetos con OVR presentaron también un menor riesgo de sufrir hemorragias mayores, lo que se explica por las marcadas diferencias entre ambas muestras en cuanto a utilización de terapias anticoagulantes (16% en OVR vs 99,6% en TVP). Además, tal y como se ha reseñado en el apartado anterior, en los pacientes con OVR que fueron tratados con HBPM se emplearon dosis más bajas que en aquellos con TVP de miembros inferiores. Resulta por tanto esperable que la tasa de complicaciones hemorrágicas fuese menor en los casos de OVR.

Las tasas de ictus isquémico e IAM registradas durante el seguimiento fueron en cambio similares en ambas muestras. Este hallazgo puede resultar llamativo, pues es de sobra conocida la estrecha asociación existente entre la OVR y los FRCV, como HTA, DM, hipercolesterolemia o tabaquismo (137), que se ha visto además confirmada en el presente estudio. Dado que estas condiciones clínicas son más prevalentes entre los sujetos diagnosticados de OVR, un trabajo canadiense publicado en 2013 (252) estimó que éstos presentaban un riesgo cardiovascular a 10 años superior al de la población general (10,1% vs 6% respectivamente), calculado en base a la escala de Framingham. Resultados similares se obtuvieron a partir de una muestra procedente del Reino Unido (415). Además, se han publicado estudios que reflejan una mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos en este grupo de individuos, entre los que destacan fundamentalmente el ictus isquémico (253–256,416), el IAM (255,256,262,263) y, en menor medida, otros como la enfermedad arterial periférica (261) o la insuficiencia cardiaca (253,264). En cuanto a la enfermedad cerebrovascular, dos estudios poblacionales realizados en Corea sugieren un mayor riesgo de ictus en los pacientes con OVR (417,418). Un metaanálisis publicado en 2016 reflejó que los individuos que padecían tanto ORVR como OVCR presentaban un 50% más de riesgo de desarrollar ictus isquémico, sobre todo en edades comprendidas entre 50 y 69 años (260). Un nuevo metaanálisis de 2019

obtuvo resultados similares, estimándose un aumento de riesgo de ictus del 45% (261). Otro trabajo reciente muestra una sólida relación entre el ictus y determinadas patologías retinianas, entre las que se incluye la OVR (257). En cuanto a la cardiopatía isquémica, algunos estudios (255,263) y una revisión sistemática reciente (256) sugieren asimismo una mayor incidencia de IAM en los individuos con OVR. En un estudio poblacional coreano publicado por Rim *et al.* se detectó un riesgo superior de IAM en sujetos con OVR, especialmente en varones y personas menores de 65 años (262). Se ha postulado como hipótesis explicativa la existencia de importantes similitudes anatómicas y fisiológicas entre la vasculatura retiniana y las vasculaturas cerebral y coronaria. De ahí que algunos autores consideren que la existencia de afectación microvascular a nivel de la retina, mucho más sencilla de explorar, podría traducirse en daño incipiente a nivel cerebral o cardíaco, constituyendo el ojo una ventana directa a dichos órganos (258,259,265). En concordancia con lo anterior, se han reportado datos que sugieren que los pacientes con OVR podrían sufrir una mayor mortalidad de origen cardiovascular, pudiendo constituir por tanto un factor de riesgo independiente de fallecimiento por dicha causa. En un estudio realizado en Reino Unido, se reportó en los sujetos con OVR una mortalidad secundaria a IAM superior a la de la población general (412). En otro trabajo realizado en sujetos con OVCR, éstos presentaron un incremento de mortalidad frente a los controles que se asoció a enfermedades cardiovasculares y a DM (266). En un estudio poblacional denominado *The Singapore Malay Eye Study*, que incluyó 3.280 participantes, la OVR se asoció a un riesgo más elevado de fallecer por enfermedades cardiovasculares, pero no a un incremento de la mortalidad por todas las causas, por lo que los autores sugieren que esta enfermedad constituye un predictor de mortalidad cardiovascular (267).

Sin embargo, estos hallazgos no son concluyentes pues también se han publicado estudios que ofrecen resultados contrapuestos. Es el caso de una revisión sistemática (419) y de dos estudios poblacionales llevados a cabo en Taiwan (420,421), cuyos datos sugieren que la OVR no se asocia de forma independiente a un aumento del riesgo de

ictus ni de IAM. Un trabajo retrospectivo de cohortes realizado en una población americana, en que se comparó a 4.500 individuos con OVR con un grupo control compuesto por 13.500 personas, la tasa de IAM fue similar en ambas muestras, aunque la de enfermedad cerebrovascular fue dos veces más alta en aquellos con OVR (254). La asociación entre OVR e incremento de la mortalidad cardiovascular también es controvertida. En varios estudios poblacionales se muestra que el diagnóstico de OVR no constituye un factor predictor de mortalidad cardiovascular ni cerebrovascular (253,268,421–423). Los datos de una cohorte combinada de dos estudios poblacionales (el *Beaver Dam Eye Study* y el *Blue Mountain Eye Study*) no reflejaron una elevación de la mortalidad cardiovascular entre los individuos con OVR; sin embargo, al realizar un análisis por subgrupos, los pacientes con OVR y edad comprendida entre 43 y 69 años mostraron un riesgo de mortalidad cardiovascular dos veces mayor (186). La revisión más reciente en esta materia, que incluye 474.466 individuos (60.069 con OVR y 414.397 controles sanos), revela que los sujetos con OVR presentan un aumento de riesgo del 45% de desarrollar ictus, del 26% para IAM y del 56% para ICC, así como una mortalidad superior por todas las causas; sin embargo, no hubo asociación con una mayor mortalidad de origen cardiovascular (261). Estos resultados son consistentes con el incremento de riesgo cardiovascular a 10 años que muestran los individuos con OVR según Khan *et al.* (252), así como con la superior predisposición a sufrir complicaciones cardiovasculares que han reportado algunos de los trabajos antes mencionados. Los datos que se ofrecen en este estudio a partir de los pacientes incluidos en RIETE sugieren que no existiría asociación entre la OVR y el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos, como IAM o ictus isquémico, pues su tasa de aparición fue similar a la del grupo de sujetos con TVP de miembros inferiores. Del mismo modo, dado que a lo largo del seguimiento no se produjo ningún fallecimiento por ninguna de estas causas, tampoco parece que la OVR constituya un factor de riesgo independiente de mortalidad de origen cardiovascular. Cabe considerar, sin embargo, que estos hallazgos podrían haberse visto condicionados

por la actuación de los facultativos responsables del manejo de los pacientes con OVR durante el seguimiento. En efecto, una búsqueda activa de condiciones clínicas predisponentes de la enfermedad, como los FRCV clásicos, así como la implantación de medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas específicas destinadas a lograr un adecuado control de los mismos, podría dar lugar a una reducción de la morbimortalidad cardiovascular en estos enfermos.

Los pacientes con OVR presentaron una supervivencia mucho mayor que aquellos con TVP de miembros inferiores (97,5% vs 89% respectivamente; HR: 0,09; IC95%: 0,05-0,15). Las tasas de mortalidad registradas en RIETE a lo largo del seguimiento fueron de 0,93/100 pacientes-año entre los sujetos con OVR y de 9,87/100 pacientes-año entre aquellos con TVP. Los resultados obtenidos en este estudio resultan coherentes con los datos publicados anteriormente en la literatura, aunque es necesario tener en cuenta que la heterogeneidad de los estudios disponibles (periodos de seguimiento variables, distintos subtipos de OVR, etc.) dificultan establecer de forma clara la tasa de mortalidad a largo plazo de esta enfermedad. En una revisión sistemática reciente en que se analizaron los fallecimientos asociados a OVR a partir de varios estudios de casos y controles, todos ellos con un seguimiento medio de unos 5 años, las tasas de mortalidad obtenidas oscilaron entre el 8,2% y el 33,8%, detectándose en algunos análisis por subgrupos un riesgo discretamente más elevado en los sujetos con OVCR frente a aquellos con ORVR (416). En una cohorte compuesta por 549 pacientes con OVR se reportó una tasa de supervivencia del 82,7%, aunque en este caso el seguimiento fue tres veces más prolongado (9 años de media) (412). En una muestra de 90 individuos con OVR a los que se realizó un seguimiento medio de 8 años, la mortalidad observada fue menor, pues sólo se produjeron 2 (2.2%) decesos (144). En el estudio americano *The Beaver Dam Eye Study*, los individuos con ORVR presentaron una tasa de supervivencia ajustada por sexo y edad del 90,4% al cabo de 8 años desde el diagnóstico inicial, cifra casi idéntica a la de los sujetos sin OVR

(147). En una cohorte danesa compuesta por 329 pacientes con ORVR, la mortalidad al cabo de 13 años de seguimiento medio fue del 43,8%, cifra similar a la esperable en la población general (422). En otra muestra danesa, en este caso compuesta por 439 sujetos con OVCR y cuyo seguimiento medio fue de 5 años, se obtuvo una tasa de mortalidad de 5,9/100 personas-año, valores superiores a los obtenidos en el grupo control, lo que se asoció estadísticamente a trastornos cardiovasculares y a DM (266). En otra muestra más reducida, compuesta por 78 individuos con OVCR, la mortalidad tras 7 años de seguimiento medio fue del 16,7%, lo que según sus autores no suponía un mayor riesgo que la población general ajustada por edad, sexo, HTA y DM (268). Estos resultados, aunque obtenidos a partir de estudios heterogéneos, resultan coherentes con los procedentes de los pacientes incluidos en RIETE.

La causa principal de las diferencias de mortalidad observadas radica en la menor proporción de individuos con enfermedad neoplásica activa entre los individuos con OVR (5,2% vs 16% en TVP), siendo por tanto la mortalidad por esta causa claramente inferior respecto a aquellos con TVP (0,13/100 pacientes-año en OVR vs 4,65/100 pacientes-año en TVP, HR: 0,03; IC95%: 0,00-0,09). Asimismo, se observó una mayor mortalidad por procesos infecciosos entre los pacientes con TVP de miembros inferiores. Por otra parte, aunque éstos mostraron una incidencia superior de EP y de hemorragias mayores, complicaciones potencialmente mortales, los fallecimientos registrados por estas causas fueron escasos (0,07/100 pacientes-año y 0,30/100 pacientes-año respectivamente). Por lo tanto, su contribución a la menor supervivencia observada entre los individuos con TVP fue mínima. Tal y como se ha mencionado anteriormente, no hubo diferencias en cuanto a la incidencia de ictus isquémico e IAM entre ambas muestras. El número de fallecimientos por estas causas fue muy reducido entre los sujetos con TVP (0,14/100 pacientes-año y 0,05/100 pacientes-año respectivamente) y nulo entre aquellos con OVR, por lo que estos eventos cardiovasculares adversos tampoco habrían contribuido apenas a las diferencias de mortalidad observadas.

De los datos obtenidos a partir de RIETE se deduce que los individuos con OVR presentan una evolución clínica distinta a la de aquellos con TVP, además de unas características basales y factores de riesgo también claramente diferenciados, tal y como se detalló previamente. Estos resultados refuerzan la existencia de diferencias etiopatogénicas notables entre ambas entidades, así como el papel preponderante que desempeñarían la patología arterial, la aterosclerosis y la disfunción endotelial en el desarrollo de la OVR, hasta el punto de que algunos autores sugieren que podría tratarse de una manifestación más de la aterosclerosis sistémica (171). A pesar de ello, estos pacientes no parecen presentar una mayor morbimortalidad de origen cardiovascular que aquellos con TVP de miembros inferiores, siendo éste un aspecto que a día de hoy continúa siendo controvertido.

#### **6.4. Análisis univariado y multivariado para OVR recurrente en pacientes con diagnóstico inicial de OVR**

Los pacientes con OVR incluidos en el registro RIETE presentaron una tasa de recurrencias considerable a lo largo del seguimiento realizado, que tuvo una duración media de cerca de 3 años ( $991 \pm 741$  días). En concreto, durante este periodo se detectaron 18 (3,2%) casos de OVR recurrente, lo que equivale a que aproximadamente uno de cada 30 sujetos con OVR sufrió una recidiva durante los casi 3 años posteriores al diagnóstico inicial. Estos datos resultan coherentes con los publicados en la literatura, con cifras de recidivas que oscilan entre el 1,4% y el 11% en función de las series analizadas (414). No obstante, las limitaciones metodológicas de muchos de los trabajos disponibles (ausencia de información respecto al tipo de OVR o a la presencia de afectación bilateral desde la presentación inicial, periodos de seguimiento cortos, muestras reducidas, análisis de las recidivas como eventos secundarios, etc.) no han permitido definir de forma precisa la tasa real de recurrencias.

En un trabajo reciente publicado en 2017, que incluyó 1.000 pacientes consecutivos con diagnóstico de OVR (33% OVCR, 62% ORVR y 5% OVHR) y cuyo periodo de seguimiento fue también de 3 años, se obtuvo una tasa de OVR recurrente en el ojo contralateral del 4,5%, lo que supone una ratio del 1,5% por año (139). En 2010 se publicaron dos revisiones sistemáticas que se centraron en la historia natural de la OVCR y ORVR respectivamente. En la primera de ellas, que incluyó un total de 53 estudios, se reportó que el 1,4% de los individuos con OVCR desarrollaron una nueva OVCR en el ojo contralateral durante un periodo de 3 años, 5% desarrollaron ORVR en el ojo contralateral durante un periodo 30 meses, y 5% presentaron una OVR recurrente de cualquier tipo al cabo de un año (140). En la segunda, que incluyó 24 trabajos, se concluyó que el 10% de los individuos con ORVR desarrollaron una recidiva de ORVR en el ojo contralateral durante un periodo de tiempo no concretado (141). En una serie anterior, que incluyó un total de 1.108 sujetos con OVR, se estimó un riesgo acumulado de desarrollar

un segundo episodio en el mismo ojo del 0,9% a los 2 años y del 2,5% a los 4 años, mientras que en el ojo contralateral fue del 7,7% y 11,9% respectivamente (424). En otra serie más reducida, compuesta por 117 individuos, la tasa de recidivas fue del 11,1% (144). Otro trabajo reportó una incidencia anual de OVR recurrente en el ojo ipsilateral de alrededor del 1% (122). En definitiva, la tasa de recurrencias obtenida a partir de los datos extraídos del registro RIETE es consistente con la literatura disponible. Esto es de vital importancia para los individuos afectados, pues la aparición de recidivas supone un empeoramiento del pronóstico visual y, en consecuencia, una reducción de su calidad de vida. Se produce una disminución de la agudeza visual, aumenta el riesgo de complicaciones locales y puede incluso desembocar en ceguera. Además, implica un aumento del gasto sanitario a expensas de costes indirectos, como bajas laborales, y directos, por un mayor requerimiento de pruebas diagnósticos y tratamientos específicos (139,142).

Del presente estudio se deduce también que los individuos con edad inferior a 65 años y aquellos con anemia tienen un riesgo de recurrencia especialmente elevado. En efecto, el análisis multivariado muestra que estos factores fueron los únicos que se asociaron de forma independiente al desarrollo de recidivas durante los aproximadamente 3 años que duró de media el seguimiento. Cerca de la mitad (49%) de los pacientes con OVR tenían una edad inferior a 65 años, y su riesgo de presentar una OVR recurrente fue 3 veces superior al de los mayores de 65 años. Del mismo modo, los sujetos con anemia presentaron un riesgo más de 4 veces superior de desarrollar recidivas que quienes no la padecían. Estos hallazgos no han sido documentados previamente en la literatura, lo que justificaría la puesta en marcha de estudios específicos que analicen la posible influencia de estos factores en la aparición de recurrencias. De hecho, han sido muy pocos los trabajos que han profundizado en esta cuestión. De aquellos que han estudiado la existencia de condiciones clínicas que pudieran favorecer episodios de OVR recurrente, tan solo la HTA, especialmente en los individuos con mal control (143,144), la dislipemia y la hiperhomocisteinemia (142,145) se han asociado a un incremento del riesgo, aunque

por lo general a partir de muestras muy reducidas y con un nivel de evidencia escaso. En cuanto a la HTA, clásicamente considerada el factor más importante, algunas series han observado una prevalencia superior o igual al 80% entre los pacientes con recidivas. Es el caso de la serie publicada por Di Capua *et al.* (144) y del estudio realizado por Dodson *et al.* (142), en que se compararon 17 individuos con OVR recurrente con un grupo control de 61 sujetos con un único episodio de OVR. Entre aquellos con OVR recurrente, la prevalencia de HTA fue significativamente más elevada (88% vs 48%;  $p < 0,01$ ), mientras que el porcentaje de pacientes con hipercolesterolemia también fue proporcionalmente superior (47% vs 33%), aunque no alcanzó significación estadística; presentaron asimismo niveles inferiores de HDL y una mayor tasa de consumo regular de alcohol que el grupo control. En otro trabajo más reciente publicado por Sodi *et al.* (145) se compararon 17 individuos con recidivas con un grupo control compuesto por 30 personas con episodio único de OVCR; se realizó un análisis multivariado en que se observó que la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y la hiperhomocisteinemia se asociaron de forma independiente a un mayor riesgo de OVCR recurrente, mientras que otros FRCV (HTA, DM, tabaquismo) y trombofilias no presentaron dicha asociación. Sin embargo, ninguno de los factores mencionados en estos trabajos ha demostrado, a partir de los datos extraídos de RIETE que se muestran en el presente estudio, aumentar el riesgo de recidiva durante el seguimiento realizado.

El papel de los agentes antitrombóticos en la prevención secundaria de la OVR es un terreno poco explorado. Los trabajos que versan sobre actuaciones terapéuticas para prevenir el desarrollo de recurrencias a largo plazo son escasos y, hasta la fecha, ninguno de ellos ha demostrado beneficio alguno, incluyendo los que analizaron el efecto de terapias antiagregantes, sobre todo AAS, o anticoagulantes, fundamentalmente warfarina (179,237,312,313,389). En contraste con lo anterior, los datos extraídos del presente estudio muestran que ninguno de los individuos con OVR que recibieron tratamiento anticoagulante desarrolló recidivas a lo largo del periodo de seguimiento. Sin

embargo, esto podría explicarse parcialmente por el escaso número de sujetos que fueron anticoagulados (16% de los casos). Los agentes anticoagulantes más empleados entre los individuos con OVR fueron las HBPM, siendo especialmente mayoritarias como terapia inicial (27 de 30 casos). No se dispone de estudios que hayan analizado de forma específica el papel de las HBPM en la prevención secundaria de esta enfermedad. Entre aquellos en que se han empleado para el tratamiento agudo de la OVR y se llevó a cabo un seguimiento posterior, solamente en el publicado por Ageno *et al.* (321) se registró la aparición de recurrencias, aunque como eventos secundarios. En dicho trabajo tampoco se observó ninguna recidiva entre los 28 individuos tratados con parnaparina, mientras que sí se produjeron tres casos entre los 30 en que se utilizó antiagregación simple con AAS, de ahí que los autores sugieran una tendencia a la reducción del desarrollo de recidivas con HBPM. Los datos del presente estudio resultan concordantes con los de Ageno *et al.* al destacar la ausencia de dichos eventos en los sujetos tratados con HBPM, por lo que podría ser recomendable la elaboración de estudios que analicen de forma específica el papel de estos fármacos en la prevención de episodios de OVR recurrente.

También son mínimos los datos acerca de los potenciales beneficios que podrían tener intervenciones destinadas a lograr un control óptimo de los FRCV en la evolución de la OVR. Tal y como se mencionó previamente, algunos trabajos han documentado una posible asociación entre la HTA y la DLP y el desarrollo de recidivas, aunque con escaso nivel de evidencia. Además, es bien sabido que los FRCV contribuyen de forma fundamental en su patogenia y constituyen algunos de los factores de riesgo más importantes en esta enfermedad. En consecuencia, desde el punto de vista clínico resulta coherente pensar que un adecuado control de los mismos podría ser beneficioso de cara a prevenir el desarrollo de recurrencias (270). En un trabajo sobre morbilidad y mortalidad en pacientes con OVR publicado por Tsaloumas *et al.* fueron incluidos 588 individuos, de los cuales el 8,3% presentaba un episodio recurrente en el momento de su reclutamiento. A lo largo del seguimiento realizado en el resto de sujetos, que tuvo una duración de entre

1 y 12 años, se produjo una tasa de recurrencias llamativamente inferior (3,3%), aunque cuenta con la limitación de que sólo se detectaron los casos sintomáticos. Todos los pacientes recibieron tratamiento adecuado para enfermedades subyacentes como HTA, DM o DLP, así como asesoramiento para reducir la ingesta de alcohol y abandonar el hábito tabáquico. Estos resultados sugieren a los autores que el control de determinadas condiciones médicas subyacentes podría reducir la aparición de recurrencias (412). Otros autores proponen un abordaje similar para la prevención tanto primaria como secundaria de la OVR, priorizando la intervención sobre los FCRV clásicos (144,153,266,411). Algunas de las guías clínicas vigentes apoyan también este tipo de medidas preventivas, aunque con un nivel de evidencia bajo (135,180). Por el contrario, ante la falta de certezas al respecto, ninguna de ellas recomienda actualmente la utilización de terapias sistémicas en prevención secundaria.

## 6.5. Limitaciones y fortalezas del estudio

El presente estudio cuenta con una serie de limitaciones que deben ser mencionadas. En primer lugar, cabe señalar que RIETE es un registro observacional, no un ensayo clínico aleatorizado, por lo que los resultados obtenidos sólo pueden ser generadores de hipótesis. Podrían constituir una base útil para desarrollar futuros ensayos clínicos que comparen diferentes estrategias terapéuticas en OVR o analizar factores predictores de recurrencias, entre otras cuestiones, pero se deben interpretar con prudencia en lo relativo a realizar cambios en las estrategias de manejo actuales. Además, los pacientes no fueron tratados con un régimen terapéutico estandarizado, sino que el manejo varió según la práctica local y el criterio de cada facultativo participante en RIETE. Respecto al análisis de los eventos clínicos acaecidos durante el seguimiento, las diferencias existentes en cuanto a la duración del seguimiento y el tratamiento empleado entre los sujetos con OVR y TVP de miembros inferiores podrían tener impacto en los resultados. El análisis de los factores asociados a recidivas podría a su vez verse afectado por la escasa muestra de pacientes que sufrieron OVR recurrente; debido a ello, las conclusiones extraídas deben interpretarse con prudencia. En este punto también cabe reseñar que no se dispone de datos suficientes para evaluar la influencia de determinados elementos que podrían modificarse durante el curso de la enfermedad e hipotéticamente asociarse al riesgo de desarrollar recidivas, como por ejemplo la función renal, el uso de tratamientos concomitantes o la aparición de otras patologías intercurrentes. A pesar de ello, el registro RIETE constituye una oportunidad excepcional de ampliar nuestros conocimientos sobre esta enfermedad, de forma que en un futuro próximo se disponga de una muestra extensa registrada de sujetos con OVR recurrente y así poder desarrollar estudios específicos que profundicen en el análisis de factores predictores de recidiva. Finalmente, cabe señalar que en el registro RIETE no se incluyen variables relacionadas específicamente con la patología intraocular o con el tratamiento oftalmológico empleado en los casos de OVR, por lo que no se pudo analizar la aparición de eventos como complicaciones

locales (edema macular, neovascularización, etc.) o la evolución de la agudeza visual en los pacientes afectados en función del tratamiento sistémico administrado.

Respecto a las fortalezas del estudio, cabe señalar que RIETE aporta datos relativos al tratamiento y evolución de los individuos con ETV en una población no seleccionada y en situaciones del mundo real. Esto permite la recopilación prospectiva de datos en la práctica clínica real de una extensa muestra de pacientes consecutivos con OVR, objetivamente confirmada en más de 20 países, siendo por tanto representativa del manejo clínico realizado actualmente en todo el mundo. Esto tiene gran importancia, pues refleja la práctica rutinaria y no monitorizada en un amplio número de pacientes, en este caso con OVR y TVP de miembros inferiores, permitiendo así identificar factores que puedan determinar el pronóstico o un mayor riesgo de padecer la enfermedad, la evolución de los mismos o estrategias terapéuticas con potenciales efectos beneficiosos.



---

## **7. CONCLUSIONES**

---



1. Los pacientes con OVR presentaban distintas características basales que aquellos con TVP de miembros inferiores, predominando la presencia de FRCV (especialmente HTA), lo que apoyaría la hipótesis de que los factores arteriales desempeñen un papel crucial en la patogénesis de esta enfermedad.
2. La anticoagulación fue empleada en sólo uno de cada 6-7 pacientes con OVR, siendo en cambio la opción mayoritaria entre aquellos con TVP. La ausencia de tratamiento sistémico fue la opción predominante en los sujetos con OVR.
3. Los individuos con OVR presentaron distinta evolución clínica que aquellos con TVP de miembros inferiores, destacando un riesgo mucho más elevado de OVR recurrente y un riesgo inferior de padecer ETV, hemorragias mayores y de fallecer. Las tasas de IAM e ictus isquémico fueron similares a pesar de su asociación con factores arteriales.
4. Una considerable proporción de pacientes con OVR (uno de cada 30) presentaron una recidiva a lo largo del seguimiento. La edad inferior a 65 años y la anemia se asociaron de forma independiente a un mayor riesgo de OVR recurrente.
5. Ningún paciente con OVR desarrolló recurrencias durante el seguimiento mientras se encontraba bajo terapia anticoagulante, aunque la proporción de individuos que recibieron dicho tratamiento fue escasa.



---

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

---



1. Shapiro SS. Treating thrombosis in the 21st century. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1762-4.
2. Vázquez FJ. Reseña histórica de la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Hosp Ital B Aires.* 2011;31(3).
3. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5-6):209-12.
4. Egeberg O. Thrombophilia caused by inheritable deficiency of blood antithrombin. *Scand J Clin Lab Invest.* 1965;17:92.
5. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981;68(5):1370-3.
6. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med.* 1984;311(24):1525-8.
7. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369(6475):64-7.
8. Hemker HC. A century of heparin: past, present and future. *J Thromb Haemost.* 2016;14(12):2329-38.
9. Handin RI. The History of Antithrombotic Therapy: The Discovery of Heparin, the Vitamin K Antagonists, and the Utility of Aspirin. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(5):987-93.
10. Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, Irekpita E, Dongo A. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med.* 2011;2:59-69.
11. Uresandi F, Jiménez D. National consensus on the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with pulmonary embolism: An update. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(2):61-2.

12. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998;339(2):93-104.
13. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999;116(4):903-8.
14. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev*. 2009;23(5):225-9.
15. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg*. 2012;114(2):275-85.
16. Blann AD. How a damaged blood vessel wall contributes to thrombosis and hypertension. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(5-6):445-8.
17. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359(9):938-49.
18. Riva N, Donadini MP, Ageno W. Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: similarities with atherothrombosis and the role of inflammation. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1176-83.
19. Saghazadeh A, Rezaei N. Inflammation as a cause of venous thromboembolism. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:272-85.
20. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation*. 2010;121(19):2146-50.
21. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7.
22. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary

- embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019;54(3).
23. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost JTH.* 2005;3(8):1611-7.
  24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States, 2007-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(22):401-4.
  25. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):3-14.
  26. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med.* 2014;127(9):829-839.e5.
  27. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet.* 2010;376(9757):2032-9.
  28. Verso M, Agnelli G, Ageno W, Imberti D, Moia M, Palareti G, et al. Long-term death and recurrence in patients with acute venous thromboembolism: the MASTER registry. *Thromb Res.* 2012;130(3):369-73.
  29. 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.* 2005;3(12):2671-6.
  30. 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.

31. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(8):464-74.
32. Cohoon KP, Leibson CL, Ransom JE, Ashrani AA, Petterson TM, Long KH, et al. Costs of venous thromboembolism associated with hospitalization for medical illness. *Am J Manag Care.* 2015;21(4):e255-263.
33. Cohoon KP, Leibson CL, Ransom JE, Ashrani AA, Park MS, Petterson TM, et al. Direct medical costs attributable to venous thromboembolism among persons hospitalized for major operation: a population-based longitudinal study. *Surgery.* 2015;157(3):423-31.
34. Cohoon KP, Ransom JE, Leibson CL, Ashrani AA, Petterson TM, Long KH, et al. Direct Medical Costs Attributable to Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Population-Based Longitudinal Study. *Am J Med.* 2016;129(9):1000.e15-25.
35. Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2016;115(4):800-8.
36. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. [Epidemiology of venous thromboembolic disease in Spain]. *Med Clin (Barc).* 2008;131 Suppl 2:2-9.
37. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España. Las Matas (Madrid): Imago Concept Image DEV; 2006.
38. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med.* 2006;21(7):722-7.
39. White RH. Identifying risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;125(17):2051-3.

40. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000;160(22):3415-20.
41. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):1-7.
42. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schönauer V, Schneider B, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2004;164(1):92-6.
43. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003;90(3):446-55.
44. Bjørnaraå BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(3):386-91.
45. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg.* 2010;199(1 Suppl):S3-10.
46. Expósito-Ruiz M, Arcelus JI, Caprini JA, López-Espada C, Bura-Riviere A, Amado C, et al. Timing and impact of venous thromboembolism after non-cancer surgery. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(4):859-867.e2.
47. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2009;151(3):180-90.
48. 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.* 2008;371(9610):387-94.

49. Rooden CJ, Tesselaar MET, Osanto S, Rosendaal FR, Huisman MV. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters - a review. *J Thromb Haemost.* 2005;3(11):2409-19.
50. Huerta C, Johansson S, Wallander M-A, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med.* 2007;167(9):935-43.
51. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I17-21.
52. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res.* 2006;118(5):555-68.
53. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-7.
54. Sun L-M, Chung W-S, Lin C-L, Liang J-A, Kao C-H. Unprovoked venous thromboembolism and subsequent cancer risk: a population-based cohort study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(3):495-503.
55. Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, Carrier M, Tzoran I, Brenner B, et al. Development of a Risk Prediction Score for Occult Cancer in Patients With VTE. *Chest.* 2017;151(3):564-71.
56. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1311-5.
57. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, Lopez L, Lecumberri R, Gutierrez R, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2007;97(2):186-90.

- 
58. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706.
  59. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):380-9.
  60. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5298.
  61. Barbui C, Conti V, Cipriani A. Antipsychotic drug exposure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Saf.* 2014;37(2):79-90.
  62. Kropfsky B, Shi Y, Cherniack EP. Incidence of deep-venous thrombosis in nursing home residents using megestrol acetate. *J Am Med Dir Assoc.* 2003;4(5):255-6.
  63. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JOL, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(9):743-52.
  64. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008;117(1):93-102.
  65. Golomb BA, Chan VT, Denenberg JO, Koperski S, Criqui MH. Risk marker associations with venous thrombotic events: a cross-sectional analysis. *BMJ Open.* 2014;4(3):e003208.

66. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2010;121(17):1896-903.
67. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res*. 2016;145:27-33.
68. Favaloro EJ, Reben R, Mohammed S, Koutts J. Clinical audit of antiphospholipid antibody testing in tertiary practice: towards improved relevance in thrombophilia investigations. *Intern Med J*. 2012;42(4):427-34.
69. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KWM, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010;340:c2541.
70. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006;367(9516):1075-9.
71. Cowan LT, Lutsey PL, Pankow JS, Cushman M, Folsom AR. Hospitalization with infection and incident venous thromboembolism: The ARIC study. *Thromb Res*. 2017;151:74-8.
72. Tichelaar YIGV, Kluin-Nelemans HJC, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2012;107(5):827-37.
73. Aktaa S, Wu J, Nadarajah R, Rashid M, de Belder M, Deanfield J, et al. Incidence and mortality due to thromboembolic events during the COVID-19 pandemic: Multi-sourced population-based health records cohort study. *Thromb Res*. 2021;202:17-23.
74. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2021;26(4):415-25.

75. Porfidia A, Valeriani E, Pola R, Porreca E, Rutjes AWS, Di Nisio M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020;196:67-74.
76. 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.
77. Musil D, Kaletová M, Herman J. Venous thromboembolism - prevalence and risk factors in chronic venous disease patients. *Phlebology.* 2017;32(2):135-40.
78. Mebazaa A, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Predicting the risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Circulation.* 2014;130(5):410-8.
79. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 2012;125(10):1010-8.
80. Kumar G, Sakhuja A, Taneja A, Majumdar T, Patel J, Whittle J, et al. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1584-90.
81. Al-Azzawi HF, Obi OC, Safi J, Song M. Nephrotic syndrome-induced thromboembolism in adults. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2016;6(2):85-8.
82. Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(1):96-101.
83. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet.* 2010;375(9715):657-63.

84. Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, Mantel Ä, Wällberg-Jonsson S, Jacobsson LTH, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. *JAMA*. 2012;308(13):1350-6.
85. Di Minno MND, Ambrosino P, Ageno W, Rosendaal F, Di Minno G, Dentali F. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*. 2015;135(5):923-32.
86. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698-703.
87. Gadelha T, Roldán V, Lecumberri R, Trujillo-Santos J, del Campo R, Poggio R, et al. Clinical characteristics of patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A and a first episode of venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Res*. 2010;126(4):283-6.
88. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2009;7 Suppl 1:301-4.
89. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med*. 1998;158(19):2101-6.
90. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999;354(9176):407-13.
91. Fay WP. Homocysteine and thrombosis: guilt by association? *Blood*. 2012;119(13):2977-8.
92. den Heijer M, Willems HPJ, Blom HJ, Gerrits WBJ, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein

- thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood*. 2007;109(1):139-44.
93. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S.
94. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
95. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ, American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7S-47S.
96. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S.
97. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006;144(9):673-84.
98. Bianchini P, Liverani L, Spelta F, Mascellani G, Parma B. Variability of heparins and heterogeneity of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(5):496-502.

99. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD001100.
100. Lobo B, Finch C, Howard A, Minhas S. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2008;99(1):208-14.
101. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004;140(11):867-73.
102. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.
103. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349(7):631-9.
104. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost.* 2009;102(2):268-78.
105. Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):380-6.
106. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511-20.
107. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with

- warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
108. Gómez-Outes A, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, Terleira-Fernández A-I, Monreal M, Vargas-Castrillón E. Case Fatality Rates of Recurrent Thromboembolism and Bleeding in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants for the Initial and Extended Treatment of Venous Thromboembolism: A Systematic Review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015;20(5):490-500.
109. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD002783.
110. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788-830.
111. Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood*. 2000;95(12):3669-77.
112. DeYoung E, Minocha J. Inferior Vena Cava Filters: Guidelines, Best Practice, and Expanding Indications. *Semin Interv Radiol*. 2016;33(2):65-70.
113. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat P-V, Couturaud F, Elias A, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(16):1627-35.
114. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005;112(3):416-22.

115. Hayreh SS. Occlusion of the central retinal vessels. *Br J Ophthalmol.* 1965;49(12):626-45.
116. Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1983;90(5):458-74.
117. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1990;228(3):201-17.
118. Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(8):1087-95.
119. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology.* 1995;102(10):1425-33.
120. Ho M, Liu DTL, Lam DSC, Jonas JB. Retinal Vein Occlusions, from basics to the latest treatment. *Retina.* 2016;36(3):432-48.
121. Jonas JB, Monés J, Glacet-Bernard A, Coscas G. Retinal Vein Occlusions. *Dev Ophthalmol.* 2017;58:139-67.
122. Williamson T. Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol.* 1997;81(8):698-704.
123. Coats G. Further Cases of Thrombosis of the Central Vein. J. & A. Churchill; 1906. 49 p.
124. Walsh PN, Goldberg RE, Tax RL, Magargal LE. Platelet coagulant activities and retinal vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1977;38(2):399-406.
125. Cugati S. Ten-Year Incidence of Retinal Vein Occlusion in an Older Population: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(5):726.

- 
126. Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol.* 2011;56(4):281-99.
  127. Guirado Torrecillas L, Rosa Salazar V. Trombosis venosa retiniana: mucho trabajo por hacer. 2017;217(4):210-1.
  128. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(4):493-519.
  129. Scott IU, Blodi BA, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Chan CK, et al. SCORE Study Report 2: Interobserver Agreement Between Investigator and Reading Center Classification of Retinal Vein Occlusion Type. *Ophthalmology.* 2009;116(4):756-61.
  130. Haymore JG, Mejico LJ. Retinal vascular occlusion syndromes. *Int Ophthalmol Clin.* 2009;49(3):63-79.
  131. Natural History and Clinical Management of Central Retinal Vein Occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(4):486-91.
  132. 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.* 1986;104(1):34-41.
  133. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology.* 1995;102(10):1434-44.
  134. Minturn J, Brown GC. Progression of nonischemic central retinal vein obstruction to the ischemic variant. *Ophthalmology.* 1986;93(9):1158-62.
  135. Gómez-Ulla de Irazazábal F, Abrales López-Veiga M, Basauri E. Manejo de las oclusiones venosas de la retina: segunda revisión marzo 2015. Santiago de Compostela: Sociedad Española de Retina y Vítreo; 2015.

136. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Domalpally A, Doft BH, et al. Baseline Characteristics and Response to Treatment of Participants with OVHR Compared to Participants with ORVR and Participants with OVCR in the SCORE Study. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(12):1517-24.
137. 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.
138. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2135-44.
139. Brown G, Yoo J, Brown M, Turpcu A, Rajput Y, Wills Eye Hospital Retina Service Vein Occlusion Study Group. The Burden of Retinal Venous Occlusion: An Assessment of Fellow Eyes in 1000 Cases. *Ophthalmol Retina*. 2017;1(5):404-12.
140. 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):1113-1123.e15.
141. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1094-1101.e5.
142. Dodson PM, Kubicki AJ, Taylor KG, Kritzinger EE. Medical conditions underlying recurrence of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(7):493-6.
143. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R, et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019;242(3):123-62.

- 
144. 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.
145. Sodi A, Giambene B, Marcucci R, Sofi F, Bolli P, Abbate R, et al. Atherosclerotic and thrombophilic risk factors in patients with recurrent central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(2):233-8.
146. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(10):1243-7.
147. 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; discussion 141-3.
148. Klein R. The 15-Year Cumulative Incidence of Retinal Vein Occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(4):513.
149. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y, et al. Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(6):3205-9.
150. Arakawa S, Yasuda M, Nagata M, Ninomiya T, Hirakawa Y, Doi Y, et al. Nine-year incidence and risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5905-9.
151. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313-9.e1.
152. Li JQ, Terheyden JH, Welchowski T, Schmid M, Letow J, Wolpers C, et al. Prevalence of Retinal Vein Occlusion in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmologica*. 2019;241(4):183-9.

153. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health*. 2019;9(1).
154. Fekrat S, Shea AM, Hammill BG, Nguyen H, Kowalski JW, Schulman KA, et al. Resource use and costs of branch and central retinal vein occlusion in the elderly. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(1):223-30.
155. Suñer IJ, Margolis J, Ruiz K, Tran I, Lee P. Direct medical costs and resource use for treating central and branch retinal vein occlusion in commercially insured working-age and Medicare populations. *Retina*. 2014;34(11):2250-8.
156. Augustin AJ, Sahel J-A, Cerulli L, Texier-Richard B, Buchholz PM, Kobelt G. Treating retinal vein occlusions in France, Germany, and Italy: an analysis of treatment patterns, resource consumption, and costs. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(5):776-84.
157. Abraldes MJ, Pareja A, Roura M, en representación del grupo del estudio OBSERVAR. Analysis of costs associated with the management and morbidity of diabetic macular oedema and macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. 2016;91(6):273-80.
158. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond)*. 2011;25(8):981-8.
159. 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.
160. Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and Pathogenesis of Central Retinal Vein Occlusion. *J Clin Med*. 2020;9(11):E3457.

- 
161. 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)*. 2008;22(1):42-8.
162. MacDonald D. The ABCs of RVO: a review of retinal venous occlusion. *Clin Exp Optom*. 2014;97(4):311-23.
163. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*. 2008;33(2):111-31.
164. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):1886-94.
165. 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.
166. Muraoka Y, Tsujikawa A. Arteriovenous crossing associated with branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*. 2019;63(5):353-64.
167. Duker JS, Brown GC. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(7):998-1000.
168. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2054-62.
169. 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.
170. Meschengieser SS. Retinal vein occlusion: a venous complication in an «arterial» patient? *Thromb Haemost*. 2005;93(6):1013.

171. 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.
172. 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.
173. O'Mahoney PRA, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(5):692-9.
174. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol.* 2014;2014:724780.
175. 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.
176. Newman-Casey PA, Stem M, Talwar N, Musch DC, Besirli CG, Stein JD. Risk factors associated with developing branch retinal vein occlusion among enrollees in a United States managed care plan. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1939-48.
177. 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.
178. Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5-6):308-11.
179. Zhou JQ, Xu L, Wang S, Wang YX, You QS, Tu Y, et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology.* 2013;120(4):803-8.

- 
180. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, et al. Management of retinal vein occlusion - consensus document. *Ophthalmologica*. 2011;226(1):4-28.
181. 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.
182. Kida T, Morishita S, Kakurai K, Suzuki H, Oku H, Ikeda T. Treatment of systemic hypertension is important for improvement of macular edema associated with retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:955-8.
183. 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.
184. Wang Y, Wu S, Wen F, Cao Q. Diabetes mellitus as a risk factor for retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(9):e19319.
185. Paciullo F, Giannandrea D, Virgili G, Cagini C, Gresele P. Role of Increased Lipoprotein (a) in Retinal Vein Occlusion: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open*. 2021;5(3):e295-302.
186. 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.
187. Bucciarelli P, Passamonti SM, Gianniello F, Artoni A, Martinelli I. Thrombophilic and cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med*. 2017;44:44-8.
188. Tekeli O, Gürsel E, Buyurgan H. Protein C, protein S and antithrombin III deficiencies in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999;77(6):628-30.

189. Ates O. The deficiencies of protein C, protein S and antithrombin III in patients with retinal vein occlusion: a Turkish sample. *Clin Lab Haematol.* 2006;28(6):391-2.
190. Dhôte R, Bachmeyer C, Horellou MH, Toulon P, Christoforov B. Central retinal vein thrombosis associated with resistance to activated protein C. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(3):388-9.
191. Desai S, Rai N, Kulkarni P, Natarajan S. Combined OVCR with CRAO in a patient with protein C deficiency. *Retin Cases Brief Rep.* 2014;8(2):145-9.
192. Yap YC, Barampouti F. Central retinal vein occlusion secondary to protein S deficiency. *Ann Ophthalmol (Skokie).* 2007;39(4):343-4.
193. Roy R, Saurabh K, Jain AB, Das D, Majumder AK, Lobo A. Central retinal vein occlusion as a presenting feature in a young patient with protein S deficiency. *Clin Exp Optom.* 2015;98(2):190-1.
194. Ririe DG, Cosgriff TM, Martin B. Central retinal vein occlusion in a patient with familial antithrombin III deficiency: case report. *Ann Ophthalmol.* 1979;11(12):1841-5.
195. Kuhli C, Jochmans K, Scharrer I, Lüchtenberg M, Hattenbach L-O. Retinal vein occlusion associated with antithrombin deficiency secondary to a novel G9840C missense mutation. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(8):1165-9.
196. Mrad M, Fekih-Mrissa N, Wathek C, Rannen R, Gabsi S, Gritli N. Thrombophilic risk factors in different types of retinal vein occlusion in Tunisian patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(6):1592-8.
197. Greiner K, Peetz D, Winkgen A, Prellwitz W, Pfeiffer N, Hafner G. Genetic thrombophilia in patients with retinal vascular occlusion. *Int Ophthalmol.* 1999;23(3):155-60.

- 
198. Rehak M, Krcova V, Slavik L, Fric E, Langova K, Ulehlova J, et al. The role of thrombophilia in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors. *Can J Ophthalmol.* 2010;45(2):171-5.
199. Zou Y, Zhang X, Zhang J, Ji X, Liu Y. Factor V G1691A is associated with an increased risk of retinal vein occlusion: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(43):75467-77.
200. Sucak GT, Aki Z, Or M. Protein S deficiency with homozygous factor V Leiden mutation in central retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol.* 2007;42(4):632-3.
201. 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.
202. Weger M, Renner W, Steinbrugger I, Cichocki L, Temmel W, Stanger O, et al. Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2005;112(11):1910-5.
203. Ahluwalia J, Rao S, Varma S, Gupta A, Bose S, Masih J, et al. Thrombophilic risk factors are uncommon in young patients with retinal vein occlusion. *Retina.* 2015;35(4):715-9.
204. Adamczuk YP, Iglesias Varela ML, Martinuzzo ME, Cerrato GS, Forastiero RR. Central retinal vein occlusion and thrombophilia risk factors. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002;13(7):623-6.
205. Lahey JM, Tunç M, Kearney J, Modlinski B, Koo H, Johnson RN, et al. Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age. *Ophthalmology.* 2002;109(1):126-31.

206. Sottilotta G, Oriana V, Latella C, Luise F, Piromalli A, Ramirez F, et al. Role of hyperhomocystinemia in retinal vascular occlusive disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13(1):104-7.
207. Glueck CJ, Wang P, Hutchins R, Petersen MR, Golnik K. Ocular vascular thrombotic events: central retinal vein and central retinal artery occlusions. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008;14(3):286-94.
208. Zhu W, Wu Y, Xu M, Wang J-Y, Meng Y-F, Gu Z, et al. Antiphospholipid Antibody and Risk of Retinal Vein Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122814
209. 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.
210. Hernández JL, Sanlés I, Pérez-Montes R, Martínez-Taboada VM, Olmos JM, Salmón Z, et al. Antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibody profile in patients with retinal vein occlusion. *Thromb Res.* 2020;190:63-8.
211. Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Lüchtenberg M, Hattenbach L-O. Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion. *Thromb Haemost.* 2010;103(2):299-305.
212. Arsène S, Delahousse B, Regina S, Le Lez M-L, Pisella P-J, Gruel Y. Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb Haemost.* 2005;94(1):101-6.
213. Biancardi AL, Gadelha T, Borges WIS, Vieira de Moraes H, Spector N. Thrombophilic mutations and risk of retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(6):971-4.

- 
214. Glueck CJ, Wang P, Bell H, Rangaraj V, Goldenberg N. Associations of thrombophilia, hypofibrinolysis, and retinal vein occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2005;11(4):375-89.
215. Kirkegaard K, Heegaard S, Hvas A-M. No evidence for thrombophilia in patients with retinal venous occlusion: a systematic GRADE-based review. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(1):12-9.
216. Romiti GF, Corica B, Borgi M, Visioli G, Pacella E, Cangemi R, et al. Inherited and acquired thrombophilia in adults with retinal vascular occlusion: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(12):3249-66.
217. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1993;116(3):286-96.
218. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(5):545-54.
219. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology.* 1998;105(5):765-71.
220. Xu K, Wu L, Ma Z, Liu Y, Qian F. Primary angle closure and primary angle closure glaucoma in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(3):e364-72.
221. Yin X, Li J, Zhang B, Lu P. Association of glaucoma with risk of retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(7):652-9.
222. Frucht J, Shapiro A, Merin S. Intraocular pressure in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(1):26-8.

223. Gao J, Liang Y, Wang F, Shen R, Wong T, Peng Y, et al. Retinal Vessels Change in Primary Angle-Closure Glaucoma: The Handan Eye Study. *Sci Rep.* 2015;5(1).
224. Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated with branch vs. central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol.* 1989;21(4):153-5.
225. Ip M, Hendrick A. Retinal Vein Occlusion Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018;7(1):40-5.
226. Aggarwal RS, Mishra VV, Aggarwal SV. Oral contraceptive pills: A risk factor for retinal vascular occlusion in in-vitro fertilization patients. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(1):79-81.
227. Kirwan JF, Tsaloumas MD, Vinall H, Prior P, Kritzinger EE, Dodson PM. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye (Lond).* 1997;11(1):53-6.
228. Vessey MP, Hannaford P, Mant J, Painter R, Frith P, Chappel D. Oral contraception and eye disease: findings in two large cohort studies. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(5):538-42.
229. Sivaprasad S, Amoaku WM, Hykin P, RVO Guideline Group. The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on retinal vein occlusions: executive summary. *Eye (Lond).* 2015;29(12):1633-8.
230. Huon L-K, Liu SY-C, Camacho M, Guilleminault C. The association between ophthalmologic diseases and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2016;20(4):1145-54.
231. Glacet-Bernard A, Leroux les Jardins G, Lasry S, Coscas G, Soubrane G, Souied E, et al. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(12):1533-8.

- 
232. D'Souza H, Kapoor KG. Retinal vascular manifestations of obstructive sleep apnea. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020;31(6):508-13.
233. Lang GE, Spraul CW. Risk factors for retinal occlusive diseases. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1997;211(4):217-26.
234. Yoshida A, Watanabe M, Ohmine K, Kawashima H. Central retinal vein occlusion caused by hyperviscosity syndrome in a young patient with Sjögren's syndrome and MALT lymphoma. *Int Ophthalmol.* 2015;35(3):429-32.
235. Trese MGJ, Yonekawa Y, Thomas BJ, Randhawa S. Vasculitic central retinal vein occlusion: The presenting sign of seronegative rheumatoid arthritis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2016;2:26-9.
236. Fousekis FS, Katsanos A, Katsanos KH, Christodoulou DK. Ocular manifestations in celiac disease: an overview. *Int Ophthalmol.* 2020;40(4):1049-54.
237. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240(3):180-96.
238. Gaba WH, Ahmed D, Al Nuaimi RK, Dhanhani AA, Eatamadi H. Bilateral Central Retinal Vein Occlusion in a 40-Year-Old Man with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Am J Case Rep.* 2020;21:e927691.
239. Invernizzi A, Pellegrini M, Messenio D, Cereda M, Olivieri P, Brambilla AM, et al. Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(8):1290-2.
240. Rego Lorca D, Rouco Fernandez A, Jimenez Santos M, Saenz-Frances F, Burgos-Blasco B, Donate Lopez J. Bilateral retinal vein occlusion and diabetic retinopathy after COVID-19. *Acta Ophthalmol.* 2020;99(7):e1246-e1248.

241. Walinjkar JA, Makhija SC, Sharma HR, Morekar SR, Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(11):2572-4.
242. Yahalomi T, Pikkal J, Arnon R, Pessach Y. Central retinal vein occlusion in a young healthy COVID-19 patient: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;20:100992.
243. Sen S, Kannan NB, Kumar J, Rajan RP, Kumar K, Baliga G, et al. Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review. *Int Ophthalmol.* 2022;42(1):323-36.
244. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(3):488-509.
245. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural History of Visual Outcome in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* 2011;118(1):119-133.e2.
246. Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol.* 1980;98(9):1600-9.
247. Oh J, Oh IK, Huh K. Diurnal variation of the incidence of symptomatic branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica.* 2007;221(4):251-4.
248. Hahn P, Fekrat S. Best practices for treatment of retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(3):175-81.
249. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(2):256-61.

- 
250. Nobre Cardoso J, Keane PA, Sim DA, Bradley P, Agrawal R, Addison PK, et al. Systematic Evaluation of Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2016;163:93-107.e6.
251. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, Li Calzi CI, Vismara S, Roudot-Thoraval F, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2013;229(1):32-7.
252. 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*. 2013;48(1):40-45.e1.
253. Bertelsen M, Linneberg A, Rosenberg T, Christoffersen N, Vorum H, Gade E, et al. Comorbidity in patients with branch retinal vein occlusion: case-control study. *BMJ*. 2012;345:e7885.
254. Werther W, Chu L, Holekamp N, Do DV, Rubio RG. Myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(3):326-31.
255. Capua MD, Di Minno MND, Guida A, Loffredo M, Cuccaro C, Coppola A, et al. Coronary artery disease, cerebral non-fatal ischemic stroke in retinal vein occlusion: an 8-yr follow-up. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(1):23-7.
256. 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.
257. Rim TH, Teo AWJ, Yang HHS, Cheung CY, Wong TY. Retinal Vascular Signs and Cerebrovascular Diseases. *J NeuroOphthalmol*. 2020;40(1):44-59.

258. Yatsuya H, Folsom AR, Wong TY, Klein R, Klein BEK, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2010;41(7):1349-55.
259. Cheung CY, Tay WT, Ikram MK, Ong YT, De Silva DA, Chow KY, et al. Retinal microvascular changes and risk of stroke: the Singapore Malay Eye Study. *Stroke*. 2013;44(9):2402-8.
260. Li M, Hu X, Huang J, Tan Y, Yang B, Tang Z. Impact of Retinal Vein Occlusion on Stroke Incidence: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12).
261. Wu CY, Riangwiwat T, Limpruttidham N, Rattanawong P, Rosen RB, Deobhakta A. Association of Retinal Vein Occlusion with Cardiovascular Events and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Retina*. 2019;39(9):1635-45.
262. Rim TH, Han JS, Oh J, Kim DW, Kang S-M, Chung EJ. Retinal vein occlusion and the risk of acute myocardial infarction development: a 12-year nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2016;6(1):223-51.
263. Chen Y-Y, Sheu S-J, Hu H-Y, Chu D, Chou P. Association between retinal vein occlusion and an increased risk of acute myocardial infarction: A nationwide population-based follow-up study. *PloS One*. 2017;12(9):e0184016.
264. Rim TH, Oh J, Kang S-M, Kim SS. Association between retinal vein occlusion and risk of heart failure: A 12-year nationwide cohort study. *Int J Cardiol*. 2016;217:122-7.
265. 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.
266. Bertelsen M, Linneberg A, Christoffersen N, Vorum H, Gade E, Larsen M. Mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2014;121(3):637-42.

- 
267. Siantar RG, Cheng C-Y, Gemmy Cheung CM, Lamoureux EL, Ong PG, Chow KY, et al. Impact of Visual Impairment and Eye diseases on Mortality: the Singapore Malay Eye Study (SiMES). *Sci Rep.* 2015;5(1):16304.
268. Mansour AM, Walsh JB, Henkind P. Mortality and morbidity in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica.* 1992;204(4):199-203.
269. Koizumi H, Ferrara DC, Bruè C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):858-63.
270. Garcia-Horton A, Al-Ani F, Lazo-Langner A. Retinal vein thrombosis: The Internist's role in the etiologic and therapeutic management. *Thromb Res.* 2016;148:118-24.
271. Pulido JS, Flaxel CJ, Adelman RA, Hyman L, Folk JC, Olsen TW. Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern Guidelines. *Ophthalmology.* 2016;123(1):P182-208.
272. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1102-1112.e1.
273. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1124-1133.e1.
274. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology.* 2012;119(4):802-9.
275. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS, Heier JS, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology.* 2014;121(1):209-19.

276. Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, Verma N, Banerjee G, Smithies LA, et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):237-247.e1.
277. Pielen A, Clark WL, Boyer DS, Ogura Y, Holz FG, Korobelnik J-F, et al. Integrated results from the COPERNICUS and GALILEO studies. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1533-40.
278. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2016;123(2):330-6.
279. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH, et al. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(7):954-9.
280. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, et al. Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on Visual Acuity Among Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: The SCORE2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(20):2072-87.
281. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1115-28.

- 
282. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453-60.
283. Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, Barak A, Loewenstein A. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*. 2013;27(1):65-71.
284. Hattenbach L-O, Feltgen N, Bertelmann T, Schmitz-Valckenberg S, Berk H, Eter N, et al. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol*. 2018;96(1):e10-8.
285. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, Paulus E-M, Schmitz-Valckenberg S, Pielen A, et al. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:258-67.
286. Ming S, Xie K, Yang M, He H, Li Y, Lei B. Comparison of intravitreal dexamethasone implant and anti-VEGF drugs in the treatment of retinal vein occlusion-induced oedema: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(6):e032128.
287. Pranata R, Vania A, Vania R, Victor AA. Intravitreal ranibizumab versus dexamethasone implant in macular edema due to branch retinal vein occlusion: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(4):1907-14.
288. Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, Biousse V. Retinal vascular occlusions. *Lancet*. 2020;396(10266):1927-40.

289. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Servais GE, Perkins ES. Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion. A 10-year prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(4):281-96.
290. Al-Janabi A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Statins in retinal disease. *Eye (Lond)*. 2018;32(5):981-91.
291. Matei VM, Xia JY, Nguyen C. Poor outcomes despite aspirin or statin use in high-risk patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(4):761-6.
292. Zygulska-Mach H, Mirkiewicz-Sieradzka B, Kostka-Trabka E, Grodzińska LL, Dembińska-Kieć AD, Romanowska B, et al. [Evaluation of the effectiveness of prostacyclin in the treatment of thrombosis of the central retinal vein using a double-blind method]. *Klin Oczna*. 1992;94(1):13-5.
293. Zygulska-Mach H, Kostka-Trabka E, Nitoń A, Gryglewski RJ. Prostacyclin in central retinal vein occlusion. *Lancet*. 1980;2(8203):1075.
294. Corbu C, Predoi D, Goicea D. [Sulodexide treatment in retinal vein obstructions]. *Oftalmologia*. 1996;40(4):393-7.
295. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(4):421-9.
296. De Sanctis MT, Cesarone MR, Belcaro G, Incandela L, Steigerwalt R, Nicolaidis AN, et al. Treatment of retinal vein thrombosis with pentoxifylline: a controlled, randomized trial. *Angiology*. 2002;53 Suppl 1:S35-38.
297. Park CH, Scott AW, Fekrat S. Effect of oral pentoxifylline on cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Retina*. 2007;27(8):1020-5.

- 
298. Wolf S, Arend O, Bertram B, Remky A, Schulte K, Wald KJ, et al. Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. One-year results of a prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;232(1):33-9.
299. Hansen LL, Danisevskis P, Arntz HR, Hövener G, Wiederholt M. A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(2):108-16.
300. Poupard P, Eledjam JJ, Dupeyron G, Saissi G, Bloise L, Arnaud B, et al. [Role of acute normovolemic hemodilution in treating retinal venous occlusions]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1986;5(3):229-33.
301. Glacet-Bernard A, Atassi M, Fardeau C, Romanet J-P, Tonini M, Conrath J, et al. Hemodilution therapy using automated erythrocytapheresis in central retinal vein occlusion: results of a multicenter randomized controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(4):505-12.
302. Lahey JM, Fong DS, Kearney J. Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999;30(6):427-34.
303. Elman MJ. Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion: results of a pilot study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996;94:471-504.
304. Glacet-Bernard A, Kuhn D, Vine AK, Oubraham H, Coscas G, Soubrane G. Treatment of recent onset central retinal vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(6):609-13.
305. Ghazi NG, Noureddine B, Haddad RS, Jurdi FA, Bashshur ZF. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. *Retina*. 2003;23(6):780-4.
306. 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*. 2009;29(7):932-40.
307. Sartori MT, Barbar S, Donà A, Piermarocchi S, Pilotto E, Saggiorato G, et al. Risk factors, antithrombotic treatment and outcome in retinal vein occlusion: an age-related prospective cohort study. *Eur J Haematol*. 2013;90(5):426-33.
308. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Central and hemicentral retinal vein occlusion: role of anti-platelet aggregation agents and anticoagulants. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1603-11.
309. Houtsmuller AJ, Vermeulen JA, Klompe M, Zahn KJ, Henkes HE, Baarsma GS, et al. The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion. *Agents Actions Suppl*. 1984;15:219-29.
310. Kasymova MS. [Results of fraxiparin and ticlid therapy of acute retinal vessels occlusion]. *Vestn Oftalmol*. 1998;114(4):21-4.
311. Romanowska B, Goszcz A, Grodzińska L, Bieroń K, Kostka-Trabka E. [Evaluation of fraxiparine efficacy in the treatment of retinal vein occlusion]. *Klin Oczna*. 1999;101(6):451-4.
312. 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*. 2006;26(3):285-91.
313. Browning DJ, Fraser CM. Retinal vein occlusions in patients taking warfarin. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1196-200.
314. Chapin J, Carlson K, Christos PJ, DeSancho MT. Risk Factors and Treatment Strategies in Patients With Retinal Vascular Occlusions. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(7):672-7.

- 
315. McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY. Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2007;114(5):835-54.
316. 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.
317. Farahvash MS, Moghaddam MM, Moghimi S, Mohammadzadeh S. Dalteparin in the management of recent onset central retinal vein occlusion: a comparison with acetylsalicylic acid. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(1):79-83.
318. Farahvash MS, Farahvash MM, Moradimogadam M, Mohammadzadeh S. Long-term effect of dalteparin in the prevention of neovascularization of iris in recent-onset central retinal vein occlusion. *Arch Iran Med*. 2008;11(5):539-43.
319. Farahvash M-S, Moradimogadam M, Farahvash M-M, Mohammadzadeh S, Mirshahi A. Dalteparin versus aspirin in recent-onset branch retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *Arch Iran Med*. 2008;11(4):418-22.
320. Steigerwalt RD, Cesarone MR, Belcaro G, Quercioli P, Lofoco G, Ciucci F, et al. Retinal and orbital venous occlusions treated with enoxaparin. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008;24(4):421-6.
321. 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.
322. Pinna A, Simula P, Zinellu A. Subcutaneous nadroparin calcium in the treatment of recent onset retinal vein occlusion: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28(5):448-54.

323. 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(2):271-6.
324. 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.
325. Dragoni F, Kaarniranta K. Individual benefits of enoxaparin treatment in branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(5):1031-3.
326. Steigerwalt RD, Pascarella A, De Angelis M, Ciucci F, Gaudenzi F. An ultra-low-molecular-weight heparin, fondaparinux, to treat retinal vein occlusion. *Drug Discov Ther.* 2016;10(3):167-71.
327. Muñoz Rodríguez FJ. Diagnosis of deep vein thrombosis. *Rev Clin Esp.* 2020;S0014-2565(20)30132-6.
328. Wells PS, Iezzoni R, Reilly A, Forgie MA. Diagnosis of Venous Thromboembolism: 20 Years of Progress. *Ann Intern Med.* 2018;168(2):131-40.
329. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2005;143(2):129-39.
330. Dronkers CEA, Ende-Verhaar YM, Kyrle PA, Righini M, Cannegieter SC, Huisman MV, et al. Disease prevalence dependent failure rate in diagnostic management studies on suspected deep vein thrombosis: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2270-3.
331. Gorman WP, Davis KR, Donnelly R. ABC of arterial and venous disease. Swollen lower limb-1: general assessment and deep vein thrombosis. *BMJ.* 2000;320(7247):1453-6.

- 
332. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021;398(10294):64-77.
333. Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med*. 1954;250(4):148-9.
334. Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, Elamin MB, Shi Q, Erwin PJ, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2012;55(5):1463-73.
335. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350(9094):1795-8.
336. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1227-35.
337. Alper EC, Ip IK, Balthazar P, Piazza G, Goldhaber SZ, Benson CB, et al. Risk Stratification Model: Lower-Extremity Ultrasonography for Hospitalized Patients with Suspected Deep Vein Thrombosis. *J Gen Intern Med*. 2018;33(1):21-5.
338. Hedengran KK, Andersen MR, Stender S, Szecsi PB. Large D-Dimer Fluctuation in Normal Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study of 4,117 Samples from 714 Healthy Danish Women. *Obstet Gynecol Int*. 2016;2016:1-7.
339. Farm M, Siddiqui AJ, Onelöv L, Järnberg I, Eintrei J, Maskovic F, et al. Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays. *J Thromb Haemost*. 2018;16(5):866-75.
340. Expert Panel on Vascular Imaging:, Hanley M, Steigner ML, Ahmed O, Azene EM, Bennett SJ, et al. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Lower Extremity Deep Vein Thrombosis. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(11S):S413-7.

341. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, Becattini C, Brodmann M, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;zwab088.
342. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3226-56.
343. Kraaijpoel N, Carrier M, Le Gal G, McInnes MDF, Salameh J-P, McGrath TA, et al. Diagnostic accuracy of three ultrasonography strategies for deep vein thrombosis of the lower extremity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228788.
344. Righini M, Jovic C, Boehlen F, Broussaud J, Becker F, Jaffrelot M, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: external validation of the LEFT clinical prediction rule. *Haematologica.* 2013;98(4):545-8.
345. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693-738.
346. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020.
347. Trujillo Santos AJ. Tratamiento de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. *Rev Clin Esp.* 2020;220:57-68.

- 
348. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968-75.
349. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510.
350. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808.
351. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
352. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15.
353. Kearon C, Iorio A, Palareti G, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the ISTH. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2313-5.
354. Wang K-L, van Es N, Cameron C, Castellucci LA, Büller HR, Carrier M. Extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2019;105(7):545-52.
355. Mai V, Bertoletti L, Cucherat M, Jardel S, Grange C, Provencher S, et al. Extended anticoagulation for the secondary prevention of venous thromboembolic events: An updated network meta-analysis. *PloS One*. 2019;14(4):e0214134.

356. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699-708.
357. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709-18.
358. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1211-22.
359. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 1997;349(9054):759-62.
360. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9920):880-8.
361. Berntsen CF, Kristiansen A, Akl EA, Sandset PM, Jacobsen E-M, Guyatt G, et al. Compression Stockings for Preventing the Postthrombotic Syndrome in Patients with Deep Vein Thrombosis. *Am J Med.* 2016;129(4):447.e1-447.e20.
362. Azirar S, Appelen D, Prins MH, Neumann MH, de Feiter AN, Kolbach DN. Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9:CD004177.
363. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146-53.

- 
364. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-24.
365. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017-23.
366. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-607.
367. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520.
368. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
369. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med.* 2011;364(9):861-9.
370. Grant JD, Stevens SM, Woller SC, Lee EW, Kee ST, Liu DM, et al. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thromb Haemost.* 2012;108(6):1097-108.
371. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1222-32.

372. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, Rabe E, Weitz JI, Jersemann K, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(3):e105-13.
373. Righini M, Galanaud J-P, Guenneguez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(12):e556-62.
374. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DRJ, Mackie IJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):e426-436.
375. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-71.
376. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomó A, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med.* 2019;171(10):685-94.
377. Zwicker JI, Connolly G, Carrier M, Kamphuisen PW, Lee AYY. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(5):796-800.
378. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk

- for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2450-7.
379. Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest.* 2011;140(3):706-14.
380. Bikdeli B, Jimenez D, Hawkins M, Ortíz S, Prandoni P, Brenner B, et al. Rationale, Design and Methodology of the Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost.* 2018;118(1):214-24.
381. 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.
382. Lee JY, Yoon YH, Kim HK, Yoon HS, Kang SW, Kim J-G, et al. Baseline Characteristics and Risk Factors of Retinal Vein Occlusion: A Study by the Korean RVO Study Group. *J Korean Med Sci.* 2013;28(1):136-44.
383. Ponto KA, Scharrer I, Binder H, Korb C, Rosner AK, Ehlers TO, et al. Hypertension and multiple cardiovascular risk factors increase the risk for retinal vein occlusions: results from the Gutenberg Retinal Vein Occlusion Study. *J Hypertens.* 2019;37(7):1372-83.
384. 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.
385. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(7):1254-63.

386. Park JY, Park SJ, Byun SJ, Woo SJ, Park KH. Twelve-year incidence of retinal vein occlusion and its trend in Korea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(10):2095-104.
387. Lim LL, Cheung N, Wang JJ, Islam FMA, Mitchell P, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(10):1316-9.
388. Kewcharoen J, Tom ES, Wiboonchutikula C, Trongtorsak A, Wittayalikit C, Vutthikraivit W, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation in Patients with Retinal Vessel Occlusion and Its Association: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Eye Res*. 2019;44(12):1337-44.
389. Singh PP, Borkar DS, Robbins CB, Kim JS, Birnbaum F, Gomez-Caraballo M, et al. Systemic antiplatelet agents and anticoagulants in eyes with branch retinal vein occlusion. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13:25158414211040896.
390. Thomas GN, Kiew SY, Singh P, Dmitriev P, Thomas AS, Fekrat S. Central Retinal Vein Occlusion: The Effect of Antiplatelet and Anticoagulant Agents. *J Vitreoretin Dis*. 2021;24741264211028508.
391. Errera M-H, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated retinal diseases and their management. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(2):127-42.
392. Sinawat S, Bunyavee C, Ratanapakorn T, Sinawat S, Laovirojjanakul W, Yospaiboon Y. Systemic abnormalities associated with retinal vein occlusion in young patients. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:441-7.
393. Park SJ, Choi N-K, Seo KH, Park KH, Woo SJ. Retinal vein occlusion and pregnancy, pre-eclampsia, and eclampsia: the results from a nationwide, population-based study using the national claim database. *PloS One*. 2015;10(3):e0120067.

- 
394. Hansen AT, Veres K, Prandoni P, Adelborg K, Sørensen HT. Retinal vein thrombosis and risk of occult cancer: A nationwide cohort study. *Cancer Med.* 2018;7(11):5789-95.
395. Glacet-Bernard A, Chabanel A, Lelong F, Samama MM, Coscas G. Elevated erythrocyte aggregation in patients with central retinal vein occlusion and without conventional risk factors. *Ophthalmology.* 1994;101(9):1483-7.
396. 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.
397. Sahin A, Sahin M, Yüksel H, Türkcü FM, Cınar Y, Cingü AK, et al. The mean platelet volume in patients with retinal vein occlusion. *J Ophthalmol.* 2013;2013:236371.
398. Yilmaz T, Yilmaz A. Altered platelet morphological parameters in patients with retinal vein occlusion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(10):1934-9.
399. Marcinkowska A, Cisiecki S, Rozalski M. Platelet and Thrombophilia-Related Risk Factors of Retinal Vein Occlusion. *J Clin Med.* 2021;10(14):3080.
400. Liu Z, Perry LA, Edwards TL. Association between platelet indices and retinal vein occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina.* 2021;41(2):238-48.
401. Pinna A, Porcu T, Marzano J, Boscia F, Paliogiannis P, Dore S, et al. Mean Platelet Volume, Red Cell Distribution Width, and Complete Blood Cell Count Indices in Retinal Vein Occlusions. *Ophthalmic Epidemiol.* 2021;28(1):39-47.
402. Fang LJ, Dong L, Li YF, Wei WB. Retinal vein occlusion and chronic kidney disease: A meta-analysis. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(4):1945-52.
403. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996;334(12):759-62.

404. Lyu M, Lee Y, Kim BS, Kim H-J, Hong R, Shin YU, et al. Clinical significance of subclinical atherosclerosis in retinal vein occlusion. *Sci Rep.* 2021;11(1):11905.
405. Vignoli A, Marchetti M, Balducci D, Barbui T, Falanga A. Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular endothelial cell hemostatic properties. *Haematologica.* 2006;91(2):207-14.
406. Ranjbaran H, Wang Y, Manes TD, Yakimov AO, Akhtar S, Kluger MS, et al. Heparin displaces interferon-gamma-inducible chemokines (IP-10, I-TAC, and Mig) sequestered in the vasculature and inhibits the transendothelial migration and arterial recruitment of T cells. *Circulation.* 2006;114(12):1293-300.
407. Norrby K. Low-molecular-weight heparins and angiogenesis. *APMIS.* 2006;114(2):79-102.
408. Marchetti M, Vignoli A, Russo L, Balducci D, Pagnoncelli M, Barbui T, et al. Endothelial capillary tube formation and cell proliferation induced by tumor cells are affected by low molecular weight heparins and unfractionated heparin. *Thromb Res.* 2008;121(5):637-45.
409. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langner A, McBane RD, Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):129-43.
410. Park S-J, Lee E, Lee K, Park B, Chung Y-R. Efficacy and safety of non-vitamin K-antagonist oral anticoagulants for retinal vascular diseases in patients with atrial fibrillation: Korean cohort study. *Sci Rep.* 2020;10(1):4577.
411. 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(5):229-34.

- 
412. 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)*. 2000;14(6):821-7.
413. Bertoli F, Bais B, De Silvestri D, Mariotti B, Veritti D, Cavarape A, et al. Effects of Antithrombotic Agents on Ophthalmological Outcomes, Cardiovascular Risk, and Mortality in Hypertensive Patients with Retinal Vein Occlusion: An Exploratory Retrospective Study. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1017.
414. Riva N, Dentali F, Donadini MP, Squizzato A, Ageno W. Risk of recurrence of unusual site venous thromboembolism. *Hamostaseologie*. 2013;33(3):225-31.
415. 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.
416. Woo SCY, Lip GYH, Lip PL. Associations of retinal artery occlusion and retinal vein occlusion to mortality, stroke, and myocardial infarction: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2016;30(8):1031-8.
417. Rim TH, Kim DW, Han JS, Chung EJ. Retinal vein occlusion and the risk of stroke development: a 9-year nationwide population-based study. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1187-94.
418. Park SJ, Choi N-K, Yang BR, Park KH, Woo SJ. Risk of stroke in retinal vein occlusion. *Neurology*. 2015;85(18):1578-84.
419. Doubal FN, Hokke PE, Wardlaw JM. Retinal microvascular abnormalities and stroke: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(2):158-65.
420. 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):283-290.e2.

421. Hu C-C, Ho J-D, Lin H-C. Retinal vein occlusion and the risk of acute myocardial infarction: a 3-year follow-up study. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(6):717-20.
422. Christoffersen N, Gade E, Knudsen L, Juel K, Larsen M. Mortality in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2007;114(6):1186-9.
423. Chen Y-Y, Yen Y-F, Lin J-X, Feng S-C, Wei L-C, Lai Y-J, et al. Risk of Ischemic Stroke, Hemorrhagic Stroke, and All-Cause Mortality in Retinal Vein Occlusion: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Ophthalmol.* 2018;2018:e8629429.
424. 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.

---

## **9. ANEXOS**

---



## **Anexo 1: Documento de información al paciente**

### **Información al paciente para un estudio sin ningún procedimiento invasivo.**

Proyecto de investigación titulado: REGISTRO INFORMATIZADO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA (RIETE).

Investigador principal: Dr. Manuel Monreal Bosch. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

Auspicios: Fundación para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España (FUENTE), Fundación Española de Medicina Interna (FEMI) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

### **Objetivos:**

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es proporcionar información en Internet que ayude a los médicos a evaluar las diversas opciones para el tratamiento de sus pacientes. Concretamente, disminuir la mortalidad, disminuir la frecuencia de recidivas tromboembólicas y también las complicaciones hemorrágicas.

Como objetivo adicional se pretende también incrementar nuestro conocimiento de la enfermedad, incluyendo información sobre la epidemiología, diagnóstico, profilaxis y tratamiento.

### **Beneficios:**

Es posible que usted no obtenga un beneficio directo a corto plazo de su participación en este estudio. Sin embargo, puede permitir la identificación de factores relacionados con la evolución clínica de su enfermedad de la que, usted y otras personas que la padecen, podrían beneficiarse en un futuro al contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

### **Procedimientos del estudio:**

Se trata de un estudio observacional y no intervencionista, en la que participan pacientes diagnosticados de una trombosis venosa profunda (TVP), una embolia pulmonar (EP) y/o una trombosis venosa superficial (TVS) confirmada por diagnóstico objetivo (ecografía, venografía, pletismografía o resonancia magnética para TVP), (gammagrafía pulmonar, TAC, arteriografía o ecocardiograma para EP) y (ecografía para TVS) de cada uno de los centros hospitalarios colaboradores y que tengan un seguimiento clínico y analítico adecuado.

El estudio está promovido por la Fundación para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España (FUENTE), cuyo Presidente es el Dr. Manuel Monreal Bosch.

Se pretende incluir el máximo número de pacientes con TVP, EP y/o TVS que serán seguidos periódicamente, según la práctica clínica habitual. El estudio es independiente de la industria farmacéutica, no cuenta con financiación externa para su realización y, únicamente pretende recoger datos clínicos y analíticos habituales en el seguimiento de su enfermedad.

Usted podrá participar en el estudio si ha sido diagnosticado/a de TVP, EP y/o TVS, y da su consentimiento para que sus datos sean incluidos en una base de datos diseñada a tal efecto.

Se recogerán datos de filiación, fecha de diagnóstico de la enfermedad, características clínicas de la enfermedad al comienzo y durante su evolución, fecha de la aparición de los distintos signos y síntomas, parámetros analíticos generales, tratamientos realizados y la respuesta a los mismos, así como la aparición de posibles complicaciones clínicas. Todos los parámetros se recogerán durante los primeros 3 meses del tratamiento antitrombótico.

**Protección de datos personales:**

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por el Centro Coordinador del Registro, S&H Medical Science Service. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del propio estudio, designado al efecto, o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, Dr. ....  
Teléfono :

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Desde el pasado 25 de mayo de 2018 es de plena aplicación la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

- Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el estudio para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.
- Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

- El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.
- Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con el promotor a través de la siguiente dirección de correo electrónico: [riete@shmedical.es](mailto:riete@shmedical.es)

## **Anexo 2: Modelo de consentimiento informado.**

### **MODELO CONSENTIMIENTO INFORMADO REGISTRO INFORMATIZADO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA REGISTRO RIETE**

He sido informado por mi médico sobre la existencia de una base de datos denominada: “Registro informatizado de pacientes con enfermedad tromboembólica” (Registro RIETE), que pretende contribuir a ayudar a los médicos a evaluar las opciones de tratamiento para mi enfermedad, así como mejorar el conocimiento de la enfermedad.

Por la presente autorizo que toda la información relacionada con mi enfermedad (pruebas de diagnóstico, datos de laboratorio, tratamientos administrados y la evolución clínica) pueda ser introducida en esta base de datos (Registro RIETE).

Cualquier información que se obtiene en relación con esta base de datos y que se pueda identificar conmigo, tendrá carácter confidencial y conforme con la ley en vigor.

Yo conozco la naturaleza y el propósito de esta base de datos y me han explicado todo lo necesario y he tenido la oportunidad de hacer preguntas.

Nombre: .....

Firma: .....

Fecha: .....