



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Estudio sobre Trombosis Venosa Retiniana a partir de RIETE:
análisis comparativo entre una muestra de pacientes con diagnóstico
de TVR y otra de TVP de miembros inferiores y estudio sobre el efecto
del tratamiento con heparina de bajo peso molecular en TVR**

Alumno: Martín Romero, Miguel

Tutor: Dr. Peris García, Juan Jorge

Curso: 2018-2019

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Enfermedad tromboembólica venosa	5
1.2. Trombosis venosa retiniana.....	6
1.4. Revisión bibliográfica	10
1.3. Justificación del estudio.....	12
2. HIPÓTESIS	13
3. OBJETIVOS	13
3.1. Primario.....	13
3.2. Secundarios.....	13
4. MATERIAL Y MÉTODOS	14
4.1. Diseño del estudio	14
4.2. Ámbito del estudio	15
4.3. Sujetos	15
4.4. Tamaño muestral y procedimiento.....	16
4.5. Variables a estudio	16
4.6. Recogida de variables	18
4.7. Análisis estadístico de los datos	19
4.8. Fortalezas y limitaciones del estudio	19
5. PLAN DE TRABAJO	21
6. ASPECTOS ÉTICOS	22
7. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR Y MEDIOS DISPONIBLES	23
8. MARCO ESTRATÉGICO	24
9. MEMORIA ECONÓMICA	25
10. RESULTADOS	26
11. CONCLUSIONES	34
12. BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

Introducción. La trombosis venosa retiniana (TVR) se define como la interrupción del flujo sanguíneo a nivel de la red vascular venosa retiniana. Constituye una causa común de pérdida visual en mayores y la segunda más frecuente de retinopatía vascular, sólo superada por la retinopatía diabética. Su etiopatogenia es compleja y no está aún del todo esclarecida. Al contrario que en la trombosis venosa profunda (TVP), parece existir una mayor asociación con los factores clásicos de riesgo cardiovascular que con los factores de riesgo de ETEV. Mientras que el manejo oftalmológico de la TVR está bastante estandarizado, el sistémico continúa siendo un enigma. De los trabajos publicados parece que sólo las HBPM han obtenido beneficios potenciales, aunque siempre mediante análisis de estudios heterogéneos y de muestras reducidas.

Objetivos. Estudiar el efecto de la anticoagulación con HBPM en el tratamiento sistémico de la TVR relacionándola con otras opciones terapéuticas. Comparar una muestra de pacientes diagnosticados de TVR con otra de individuos con TVP de miembros inferiores, analizando sus características basales, el tratamiento empleado y los eventos registrados a lo largo del seguimiento de dichos pacientes.

Diseño y ámbito. Estudio observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles y multicéntrico realizado a partir de los datos recopilados en el registro RIETE, un proyecto multidisciplinar iniciado en 2001 que consiste en la obtención de datos de una serie amplia de pacientes consecutivos con diagnóstico de ETEV. En RIETE colaboran 245 centros hospitalarios de 18 países distintos, entre los que se encuentra el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Sujetos. El trabajo incluye a todos los pacientes adultos incluidos en el registro RIETE, de forma consecutiva, con diagnóstico de TVR y TVP confirmado mediante métodos diagnósticos objetivos durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2001 y diciembre de 2016. De esta forma se obtiene una muestra de pacientes diagnosticados de TVR (n = 353) y otra de TVP de miembros inferiores (n = 16.517).

Análisis estadístico. Se recopilaron y estudiaron variables clínicas relacionadas con las características basales de las muestras, variables de tratamiento y variables clínicas relacionadas con el seguimiento de los pacientes. Estas últimas se compararon también en la muestra de pacientes con TVR en función del tratamiento sistémico empleado o la ausencia de mismo. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS Statistics versión 25.0 para Windows.

Palabras clave: Trombosis venosa retiniana; Trombosis venosa profunda; Enfermedad tromboembólica venosa; Heparina de bajo peso molecular.

ABSTRACT

Introduction. Retinal vein thrombosis (RVT) is defined as the interruption of blood flow in the retinal venous vascular network. It is a common cause of visual loss in the elderly and the second most frequent cause of vascular retinopathy, surpassed only by diabetic retinopathy. Its etiopathogenesis is complex and not yet fully clarified. In contrast to deep vein thrombosis (DVT), there seems to be a greater association with classic cardiovascular risk factors than with risk factors for VTE. While the ophthalmologic management of RVT is fairly standardized, the systemic one remains unclear. Only LMWH have obtained potential benefits in some published works, although always by heterogeneous studies and reduced samples.

Objectives. To analyse the effect of anticoagulation with LMWH in the systemic treatment of RVT, by comparing it with other therapeutic options. To compare a sample of patients diagnosed with RVT with another sample diagnosed with lower limb DVT, analyzing their baseline characteristics, the treatment used in each disease and the events recorded throughout the follow-up of these patients.

Design and settings. Observational, prospective and multicentre study conducted from data collected in RIETE register, a multidisciplinary project initiated in 2001 whose objective is to obtain data from a wide range of consecutive patients with a diagnosis of VTE. RIETE involves 245 hospitals in 18 different countries, including Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Subjects. It includes all adult patients included in RIETE register, consecutively, with diagnosis of RVT and DVT confirmed by objective diagnostic methods between January 2001 and December 2016. A sample of patients diagnosed with RVT (n = 353) and a sample of patients diagnosed with DVT of lower limbs (n = 16,517) are obtained.

Statistical analysis. Clinical variables related to baseline sample characteristics, treatment variables and clinical variables related to patient follow-up were collected and studied. The latter were also compared in the sample of patients with RVT depending on the systemic treatment used. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 25.0 for Windows.

Keywords: Retinal vein occlusion; Deep vein thrombosis; Venous thromboembolism; Heparin, low-molecular-weight.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad tromboembólica venosa

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) constituye en la actualidad un problema médico de primer orden, siendo una de las primeras causas de mortalidad en el mundo occidental. Comprende fundamentalmente dos entidades: la trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores y el tromboembolismo pulmonar (TEP)^{1,2}. Sin embargo, también existe un porcentaje considerable de pacientes que sufren trombosis en territorios venosas inusuales, destacando los siguientes: trombosis en miembros superiores, de senos venosos cerebrales, de territorio esplácnico y trombosis de las venas retinianas³. Estas manifestaciones de la ETE son más raras y heterogéneas, con una fisiopatología en ocasiones particular y unas manifestaciones clínicas que variarán en función del órgano donde se originan. Además, la frecuencia y la importancia de los factores de riesgo asociados a su desarrollo pueden ser diferentes en comparación con las de las manifestaciones clásicas de la ETE. En TVP y TEP la necesidad de terapia anticoagulante está plenamente avalada por la comunidad científica, mientras que en la trombosis en lugares inusuales está generalmente aceptada, aunque varía según su localización y la evidencia científica disponible es en todo caso menor y de peor calidad.

La ETE, desde el punto de vista fisiopatológico, se basa en la triada postulada por Virchow desde 1863: estasis venosa, lesión endotelial y factores procoagulantes (hipercoagulabilidad). Son conocidos asimismo una serie de factores de riesgo que favorecen el desarrollo de la misma de forma independiente: la edad, patología neoplásica, cirugías recientes, inmovilización hospitalaria o domiciliaria, enfermedad neurológica con paresia de extremidades inferiores, la colocación de un catéter venoso central o de un marcapasos, la trombosis venosa superficial previa y las venas varicosas. Entre la población femenina destacan otras situaciones favorecedoras, como son el embarazo o puerperio y cualquier tipo de tratamiento hormonal (incluidos anticonceptivos orales)⁴. La coexistencia de varios de estos factores aumentará sustancialmente el riesgo de ETE. También están descritas condiciones de hipercoagulabilidad que se asocian a dichas patologías, como el déficit de antitrombina, el déficit de proteína C o S, el factor V Leiden, etc. y también cabe mencionar algunos anticuerpos antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico) que pueden aparecer asociados a una enfermedad autoinmune o de forma aislada, situación que se conoce como síndrome antifosfolípido primario.

El tratamiento de las manifestaciones clásicas de ETEV, TVP y EP es la anticoagulación. Actualmente existen diversas opciones disponibles, siendo las fundamentales las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), los fármacos anti-vitamina K (AVK) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). El tipo de tratamiento deberá ser individualizado en función de las características del paciente y de su patología de base. La duración del tratamiento también será variable en función del factor predisponente. En determinadas situaciones concretas es necesario emplear otros tratamientos, como los fármacos trombolíticos o incluso la colocación de filtros de vena cava inferior para prevenir nuevas EP⁵.

1.2. Trombosis venosa retiniana

La trombosis venosa retiniana (TVR), también conocida como oclusión venosa retiniana (OVR), fue descrita por primera vez en 1877 por Leber⁶. Se define como la interrupción del flujo sanguíneo a nivel de la red vascular venosa retiniana. Constituye una causa común de pérdida visual en personas mayores y la segunda más frecuente de retinopatía vascular, únicamente superada por la retinopatía diabética. Su prevalencia en la población general varía según las series entre 0,3 y 1,6%, alcanzando un 4,6% en mayores de 80 años. En total se estima que afecta a unos 16 millones de personas en el mundo⁷. La tasa de recidivas también es considerable (7-10% a los 4 años del evento inicial).

Clásicamente, la TVR se ha clasificado en 3 tipos en función de la localización anatómica de la vena retiniana afectada⁸. La trombosis venosa central de la retina (OVCR) se produce proximal a la lámina cribosa del nervio óptico, cuando la vena central de la retina sale del ojo junto a la arteria central de la misma; su prevalencia es de 0,1 a 0,2%, es más frecuente en mayores y afecta a toda la retina. En la trombosis venosa de rama (BRVO) la oclusión se produce en región distal a la lámina cribosa, a nivel de los cruces arteriovenosos; su prevalencia es de 0,5 a 2% (cuatro veces más frecuente que la central) y afecta a una porción distal de la retina. Se da con más frecuencia en jóvenes. Por último, la trombosis venosa hemirretiniana se considera una variante de la OVCR en la que sólo se ocluye un tronco de la vena central de la retina, afectando por tanto a la parte superior o inferior de la misma (Figura 1).

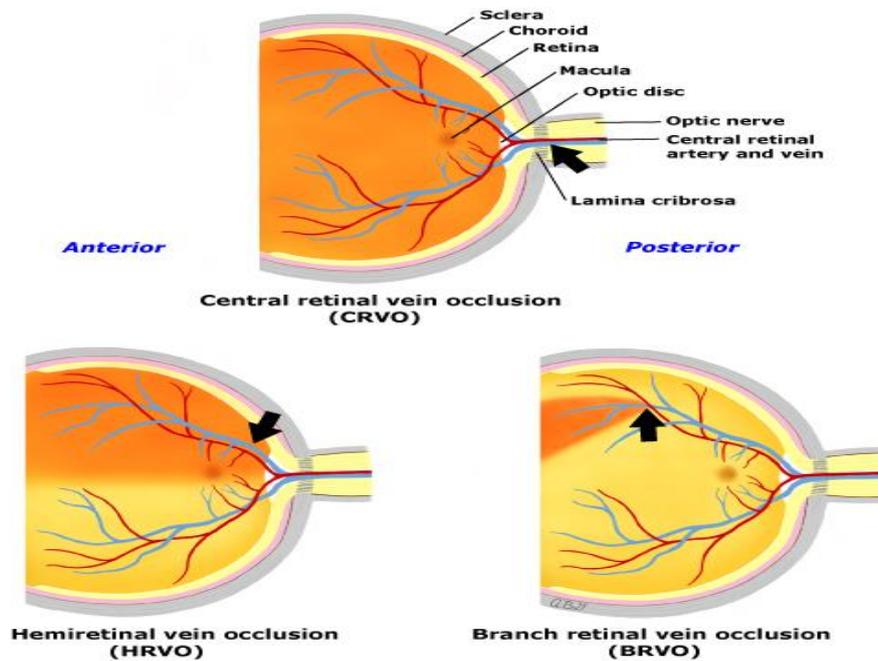


Figura 1: Clasificación anatómica de la Trombosis Venosa Retiniana.

La patogenia de la TVR sigue sin estar totalmente esclarecida. Se considera que, al igual que sucede en la ETEV clásica, en su fisiopatología interviene la triada de Virchow. Habitualmente el trombo asienta en una pared vascular anómala, alterada por fenómenos de proliferación endotelial y subendotelial, que ocasionan enlentecimiento, pérdida del flujo laminar y turbulencia del flujo sanguíneo. Todo ello podría verse potenciado en caso de existir desórdenes hematológicos (trombofilia, etc.). En las alteraciones de la pared de la vena las arterias juegan un papel protagonista, ya que tanto en la lámina cribrosa como en los cruces arteriovenosos retinianos éstas permanecen adyacentes a las mismas dentro de una misma vaina adventicia. Con la edad, dado el proceso degenerativo natural de las arterias, su tejido colagenoso se hace más grueso y rígido causando compresión a nivel venoso y produciendo un flujo turbulento que aumenta el riesgo de formación de trombos intraluminales. Este mecanismo parece ser el que provoca la asociación de la TVR con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), siendo el más frecuente en la OVCR.

En cuanto a los factores de riesgo de TVR, la edad avanzada constituye uno de los más importantes ya que ésta predomina en personas mayores de 65 años; además, su incidencia aumenta con la edad. De lo descrito previamente se extrae que también tendrán gran importancia los FRCV⁹, siendo la hipertensión arterial (HTA) con la que se asocia con mayor frecuencia, principalmente la BRVO. Entre el 50-75% de

los pacientes con TVR la padecen. El resto de FRCV, como la diabetes mellitus (DM), más frecuente en OVCR, la dislipemia y el tabaquismo activo también han demostrado una importante asociación. Pero a pesar de esta relación conocida y demostrada entre FRCV y TVR, esta última no parece constituir un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular según las evidencias actuales¹⁰.

Los síntomas de la TVR van a depender tanto de la localización de la oclusión como de la gravedad de la misma. Algunos pacientes con diagnóstico de BRVO se mantendrán asintomáticos, pudiéndose diagnosticar de forma casual durante un examen oftalmológico de rutina. En otras ocasiones pueden describir un escotoma o déficit a nivel del campo visual correspondiente al área vascular afectada por la oclusión, mientras que si se ve involucrada la mácula típicamente referirán déficit visual en la región central. Por otra parte, la OVCR rara vez será asintomática¹¹. En estos casos la principal manifestación clínica es la pérdida súbita de agudeza visual, que presentará típicamente las siguientes características: unilateral, repentina e indolora. El edema macular constituye su causa principal. El grado de pérdida visual dependerá de los siguientes factores: la extensión de retina afectada, el edema macular, la hemorragia retiniana y la neovascularización secundaria.

El diagnóstico de TVR se basa en la historia clínica y en un examen oftalmológico completo. En el fondo de ojo se puede objetivar la presencia de isquemia y exudados retinianos, edema macular, venas dilatadas y hemorragia intrarretiniana. En caso de que exista BRVO, la hemorragia retiniana es típicamente focal o en cuña, con el ápice situado en el cruce arteriovenoso responsable, mientras que en pacientes con OVCR la hemorragia retiniana es típicamente dispersa y difusa y con una apariencia clásica que se ha denominado "fondo de sangre y trueno", visualizándose además venas dilatadas y tortuosas y manchas algodinosas en aproximadamente la mitad de los casos. Si la historia clínica y el fondo de ojo sugirieran el diagnóstico de TVR, se debe realizar la angiografía con fluoresceína para confirmarlo. En ella se puede apreciar la presencia de llenado venoso tardío, de zonas no perfundidas en el área ocluida y tinción de las venas retinianas afectadas, además de objetivar la severidad del edema macular y el estado de perfusión. También tiene importancia diagnóstica y pronóstica la tomografía óptica, que permite valorar cuantitativa y cualitativamente el edema macular, la progresión de la TVR y la respuesta al tratamiento¹².

El tratamiento de la TVR se va a basar en dos pilares fundamentales: por una parte actuar contra las potenciales complicaciones oftalmológicas responsables de la

disminución parcial o total de la agudeza visual, y por otra la identificación e intervención sobre factores de riesgo sistémicos modificables. Se deberá por tanto emplear por norma general un tratamiento local (oftalmológico) y un tratamiento sistémico.

Desde el punto de vista local u oftalmológico, ninguna de las terapias empleadas ha demostrado resolver la oclusión del territorio venoso afectado. El manejo en este caso irá dirigido a resolver las complicaciones secundarias a la TVR que afectan a la visión, como el edema macular o la neovascularización. Las opciones terapéuticas disponibles actualmente son la fotocoagulación con láser, los glucocorticoides intraoculares, los agentes anti factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) intraoculares y la cirugía. La ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que las compare hace que a día de hoy el manejo óptimo de la TVR siga siendo controvertido. En el tratamiento del edema macular los anti-VEGF constituyen la primera línea de tratamiento, habiendo demostrado seguridad y eficacia tanto en OVCR como en BRVO¹³; ranibizumab y aflibercept son los agentes con mayor nivel de evidencia a día de hoy en cuanto a eficacia a largo plazo. Los glucocorticoides intravítreos (triamcinolona y dexametasona) representan la segunda opción. Las complicaciones relacionadas con la neovascularización también son causa habitual de pérdida visual en TVR; en estos casos la fotocoagulación continúa siendo el “gold standard”. En aquellos pacientes con BRVO o OVCR sin edema macular ni neovascularización se recomienda solamente observación y seguimiento ambulatorio, no estando demostrado el beneficio de iniciar tratamiento local alguno.

En cuanto al tratamiento sistémico se han valorado multitud de agentes con datos dispares, la mayoría mediante estudios heterogéneos y de muestras pequeñas. Destacan los tratamientos con acidoacetilsalicílico (AAS), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) e incluso trombolisis. Con respecto a la anticoagulación, uno de los estudios analizados en el metaanálisis de Lazo *et al.*¹⁴ investigó el tratamiento con HBPM comparado con un grupo control con AAS, observándose mejoría de la agudeza visual a los 6 meses y reducción de eventos adversos oculares, con buen perfil de seguridad y sin aumento de hemorragia vítrea. Sin embargo, en otro estudio en que se empleó HBPM se hizo un seguimiento a 12 meses observándose un 40,5% de casos en los que no hubo recanalización, coincidiendo además con pacientes que presentaban 2 o más FRCV clásicos, lo que refuerza la relación entre TVR y daño arterial. Como ninguno de los tratamientos sistémicos ha demostrado ser claramente superior, la prevención y el control de los FRCV se considera la mejor estrategia. Por tanto, el grado de evidencia actual sobre la eficacia del tratamiento anticoagulante o

antiagregante es bastante limitada, exceptuando aquellos casos en que exista alguna coagulopatía o patología inflamatoria como causa subyacente. El estudio de Marcucci *et al.*¹⁵ ha propuesto para el manejo de la TVR el siguiente esquema de tratamiento: primero el manejo del edema retiniano en fase aguda; posteriormente la identificación y tratamiento de los FRCV (incluyendo cese del tabaquismo, tratamiento de dislipemia, diabetes e hipertensión, etc.); a continuación la prevención de complicaciones oculares potenciales (edema macular, neovascularización, etc.); y finalmente la prevención secundaria de complicaciones vasculares sistémicas.

1.3. Revisión bibliográfica

Se han llevado a cabo pocos estudios que analicen el tratamiento sistémico de la TVR, la mayoría de ellos con poca potencia estadística. Los de mayor relevancia científica, recogidos tras una meticulosa revisión bibliográfica de la literatura disponible, son los siguientes:

- Estudio de Farahvash et al (2008)¹⁶: en este ensayo clínico se aleatorizó a los pacientes diagnosticados de trombosis de vena central de la retina de menos de 30 días de evolución a recibir Dalteparina a dosis anticoagulantes durante 20 días (n=23) o antiagregación con AAS (n=24). Tras 1 año de seguimiento, el grupo tratado con HBPM presentó menor tasa de neovascularización así como mejoría de la agudeza visual de forma estadísticamente significativa.
- Estudio de Farahvash et al (2008)¹⁷: se llevó a cabo un estudio de similares características en pacientes diagnosticados de TVR de rama (BRVO); sin embargo, en este caso no se obtuvieron diferencias significativas en ninguno de los ítems analizados.
- Estudio de Ageno et al (2009)¹⁸: ensayo clínico multicéntrico y doble ciego en que los pacientes diagnosticados de TVR (tanto central como de rama) de menos de 15 días de evolución, fueron aleatorizados a recibir tratamiento durante 30 días con Parnaparina (n=28) o antiagregación con AAS (n=30). El outcome principal fue la prevención del deterioro funcional a nivel visual al cabo de 6 meses, que resultó superior de forma estadísticamente significativa en el grupo tratado con HBPM. Además se produjeron 3 casos de recidiva de TVR, todos en el grupo tratado con AAS, con la misma tasa de complicaciones hemorrágicas.
- Estudio de Pinna et al (2012)¹⁹: en este estudio se aplicó tratamiento con Nadroparina cálcica vía subcutánea durante 6 semanas a 24 pacientes

diagnosticados de TVR (tanto central como de rama) de forma consecutiva y de menos de 3 semanas de evolución. Como grupo control se empleó a una muestra de 24 pacientes diagnosticados de TVR, con características basales superponibles, a los que se trató con pentoxifilina oral. Se realizaron mediciones de agudeza visual y edema macular en el momento del diagnóstico, a los 3 meses y a los 6 meses. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos ítems a favor del grupo tratado con HBPM.

Además de los estudios previos, hay dos revisiones sistemáticas y metaanálisis que han analizado la problemática del tratamiento sistémico de la TVR a partir de la evidencia científica disponible. Ambos presentan ciertas limitaciones metodológicas y ofrecen resultados dispares. Son los siguientes:

- Revisión sistemática de Squizzato et al (2010)²⁰: en este trabajo se realizó una revisión exhaustiva a través de PUBMED y EMBASE de los estudios publicados desde 1976 hasta enero de 2009. Finalmente fueron incluidos 6 ensayos clínicos, de los cuales sólo 1 se consideró de calidad alta según la escala de Jadad. En total representaban 384 pacientes evaluables con TVR (234 con OVCR y 150 con BRVO); ninguno de los trabajos reunía más de 100 pacientes. De ellos, en 3 estudios se compararon dosis anticoagulantes de HBPM con AAS 100mg/día, 1 comparó ticlopidina con placebo, y los 2 estudios restantes compararon tratamiento fibrinolítico intravenoso seguido de warfarina o aspirina con hemodilución o ningún tratamiento. En todos ellos se informó de una mejoría parcial de la agudeza visual independientemente del fármaco del estudio. No se publicó ningún estudio de prevención secundaria a largo plazo. Esta revisión, por tanto, parece reflejar que las HBPM tienen mejor perfil de riesgo-beneficio, en particular en comparación con AAS; sin embargo, resulta imposible extraer conclusiones claras sobre los beneficios potenciales de las HBPM a partir del mismo.
- Metaanálisis de Lazo-Langner et al (2010)¹⁴: Revisión sistemática y metaanálisis llevada a cabo tras repasar las fuentes bibliográficas más importantes en la actualidad (PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, etc.). Se estableció como objetivo primario la diferencia entra la agudeza visual al diagnóstico y a los 6 meses medida mediante la escala logMAR. Como outcome secundarios se estableció cualquier complicación a nivel ocular

(pérdida de agudeza visual, aparición de neovascularización, glaucoma, etc.). Se llevó a cabo asimismo un análisis de subgrupos, diferenciando OVCR y BRVO. Tras la búsqueda bibliográfica realizada, el trabajo incluyó finalmente 3 ensayos clínicos que comparaban el tratamiento sistémico con HBPM y con AAS (los previamente reseñados: Farahvash et al, Farahvash et al y Ageno et al; en total 229 pacientes evaluables). La diferencia media de agudeza visual al cabo de 6 meses (outcome principal) resultó favorable para el grupo tratado con HBPM; en el análisis por subgrupos este beneficio resultó sin embargo claramente inferior en BRVO con respecto a OVCR. Además, el tratamiento con HBPM se asoció a un 78% de reducción del riesgo de desarrollar complicaciones a nivel ocular tanto en OVCR como en BRVO.

1.4. Justificación del estudio

Dada su patogenia compleja y no completamente esclarecida, así como la ausencia de estudios con una potencia estadística suficiente, el tratamiento sistémico de la TVR continúa siendo a día de hoy un enigma. Son varios los trabajos que se han acometido aunque con resultados desiguales. De todos los tipos de tratamiento analizados, parece que la HBPM es el que mejores resultados potenciales ha obtenido, aunque siempre mediante el análisis de estudios heterogéneos y de muestras muy reducidas.

El registro RIETE, a partir de su extensa base de datos de pacientes incluidos, permite analizar una extensa muestra de individuos diagnosticados de TVR y evaluar su evolución en función del tratamiento sistémico empleado. El trabajo que se presenta tiene como objetivo confirmar o descartar esos supuestos beneficios de las HBPM en el manejo global de TVR, que algunos estudios de muestras pequeñas han apuntado a lo largo de estos últimos años. Se plantea también la posibilidad de comparar una muestra de pacientes con TVR con otra de individuos diagnosticados de TVP de miembros inferiores, de cara a analizar sus diferencias tanto en cuanto a sus características basales, al tratamiento empleado y a los eventos clínicos acaecidos a lo largo del seguimiento de ambos grupos.

2. HIPÓTESIS

El tratamiento de la Trombosis Venosa Retiniana con Heparinas de Bajo Peso Molecular produce un efecto beneficioso y un mejor pronóstico, en términos de eficacia y seguridad, comparado con otras opciones de tratamiento sistémico o con la ausencia del mismo.

3. OBJETIVOS

3.1. Principal

- Estudiar el efecto de las HBPM en el tratamiento sistémico de la TVR en una muestra de pacientes con dicho diagnóstico incluidos en el registro RIETE, comparándola con otras opciones de tratamiento empleadas.

3.2. Secundarios

- Analizar las características basales de una extensa muestra de pacientes diagnosticados de TVR incluidos en el registro RIETE. Analizar las características basales de otra muestra de pacientes diagnosticados de TVP de miembros inferiores incluidos en el registro RIETE.
- Realizar un estudio comparativo a partir de dichas muestras sobre las características basales de los pacientes diagnosticados de TVR y TVP de miembros inferiores.
- Describir los tratamientos sistémicos empleados en los pacientes diagnosticados de TVR y de TVP de miembros inferiores incluidos en RIETE.
- Analizar los eventos clínicos sucedidos a lo largo del seguimiento de la muestra de pacientes diagnosticados de TVR incluidos en el registro RIETE. Analizar los eventos clínicos sucedidos durante el seguimiento de la muestra de pacientes diagnosticados de TVP de miembros inferiores incluidos en el registro RIETE.
- Realizar un estudio comparativo a partir de dichas muestras sobre los eventos clínicos sucedidos a lo largo del seguimiento de los pacientes diagnosticados de TVR y TVP de miembros inferiores.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se realiza el diseño de un estudio observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles y multicéntrico.

Para llevarlo a cabo se emplean los datos recopilados en el Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE). El RIETE es un proyecto multidisciplinar que se inició en marzo de 2001. Consiste en la obtención de un registro de datos de una serie amplia de pacientes consecutivos con enfermedad tromboembólica venosa (ETE).
(ETEV).

El propósito fundamental de RIETE es proporcionar información informatizada y centralizada que ayude a los médicos a conocer mejor la historia natural de la enfermedad tromboembólica, y muy especialmente de los subgrupos de pacientes que raramente son incluidos en los ensayos clínicos (mujeres embarazadas, pacientes muy ancianos, neoplasias diseminadas, insuficiencia renal grave, pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación, pesos extremos, etc.), con la finalidad de lograr disminuir la mortalidad, la frecuencia de recidivas y también las complicaciones hemorrágicas y eventos arteriales. Se recoge información prospectiva de pacientes con ETE para analizar modelos diagnósticos y terapéuticos. Se pretende también crear escalas predictivas que ayuden a identificar mejor a los pacientes con alto riesgo de padecer alguna de estas complicaciones.

Los datos recogidos en RIETE están disponibles en la web del Registro (www.riete.org) para su uso por los facultativos participantes, pero también por todos los médicos que puedan estar interesados en esta área. Seleccionando una condición clínica subyacente o coexistente de un listado se muestra la información de la base de datos del RIETE, reflejando tratamientos, dosis y evolución de los pacientes con perfiles clínicos similares. De este modo el facultativo que consulta puede comparar diversos tratamientos y decidir cuál es el más adecuado para sus pacientes, basándose en resultados previos reales.

4.2. Ámbito de estudio

A día de hoy colaboran en el Registro RIETE 245 centros hospitalarios de 18 países distintos, tal y como se muestra en la Figura 2. Entre ellos se encuentra el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, al cual pertenecen los investigadores del estudio que se presenta en este trabajo.

El listado completo de centros colaboradores se puede consultar en la web del Registro (www.riete.org).

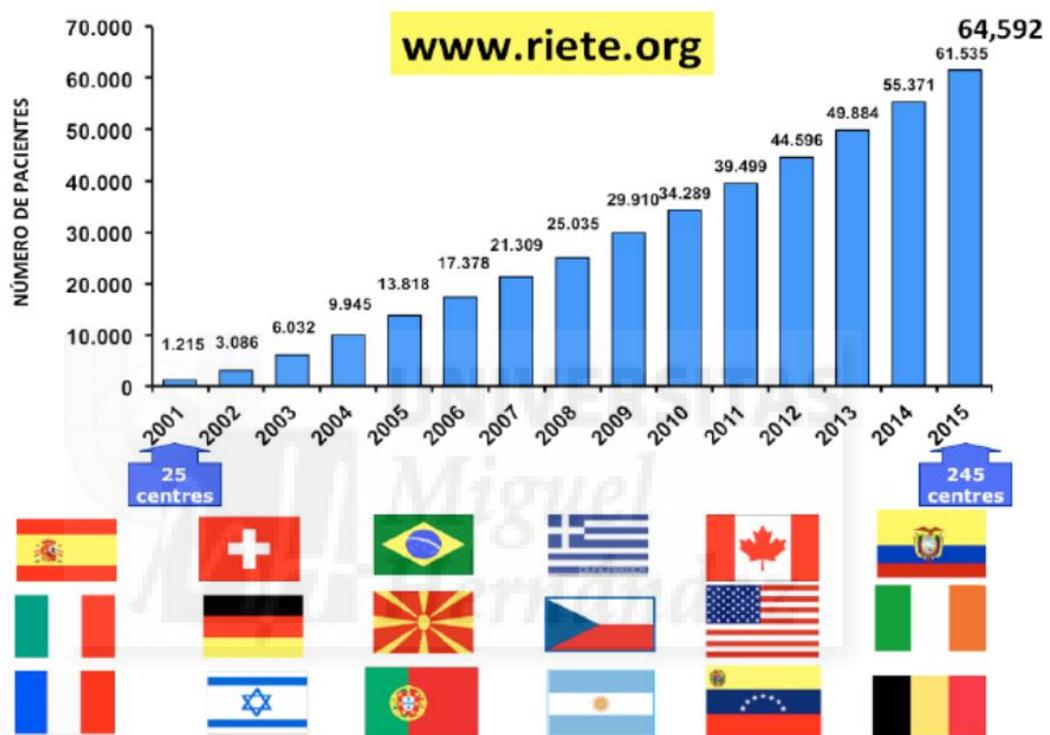


Figura 2: Centros que colaboran en el registro RIETE y pacientes incluidos hasta diciembre 2016.

4.3. Sujetos

El presente estudio analiza a todos los pacientes adultos incluidos por sus facultativos en el Registro RIETE, de forma consecutiva, con diagnóstico de OVR y TVP confirmado mediante métodos diagnósticos objetivos durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2001 y diciembre de 2016.

De cara a acotar adecuadamente la muestra, se establecen los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

I. Criterios de inclusión:

- Edad \geq 18 años.
- Inclusión en Registro RIETE con diagnóstico de TVR o TVP entre enero 2001 y diciembre 2016.
- Diagnóstico de TVR o TVP confirmado mediante técnicas diagnósticas objetivas.

II. Criterios de exclusión:

- Edad $<$ 18 años.
- Seguimiento desde el diagnóstico de TVR o TVP inferior a 1 año.
- Pacientes diagnosticados de TVR que ya estuvieran anticoagulados por cualquier otro
- Pacientes que estén participando en ensayos clínicos.

4.4. Tamaño muestral y procedimiento

En el presente estudio se ha decidido incorporar a todos los pacientes adultos inscritos en el Registro RIETE, de forma consecutiva, a lo largo de 16 años (desde enero 2001 a diciembre 2016), y que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión previamente señalados. De esta forma se obtiene una muestra total de 16.870 individuos, los cuales se dividen en dos grupos: pacientes diagnosticados de TVR ($n = 353$) y pacientes diagnosticados de TVP ($n = 16.517$).

No se llevó a cabo ningún procedimiento para calcular el tamaño muestral adecuado, ya que el objetivo era obtener la mayor muestra posible mediante la inclusión de numerosos pacientes a lo largo de 16 años consecutivos. De esta forma se logró finalmente la mayor muestra de pacientes con TVR recogida en la literatura hasta la fecha.

4.5. Variables a estudio

Para la elaboración del presente estudio se han analizado las siguientes variables de interés:

- Variables principales:
 - Trombosis venosa retiniana: pacientes mayores de 18 años diagnosticados de TVR mediante fondo de ojo y posteriormente confirmado mediante

- técnicas diagnósticas objetivas (angiografía con fluoresceína) por el Servicio de Oftalmología.
- Trombosis venosa profunda de miembros inferiores: pacientes mayores de 18 años diagnosticados de TVP de miembros inferiores mediante técnicas diagnósticas objetivas (eco-doppler de miembros inferiores).
- Variables clínicas relacionadas con las características basales de los pacientes: fueron divididas en varios grupos:
- Variables demográficas: Edad, peso (cuantitativas) y sexo (cualitativa dicotómica: hombre/mujer).
 - Factores de riesgo de ETEV (cualitativas dicotómicas: Sí/No): cáncer, cirugía reciente (en el mes previo al evento), inmovilización ≥ 4 días (en el mes previo al evento), toma de estrógenos, embarazo/puerperio, ausencia de los previos.
 - Factores de riesgo cardiovascular (cualitativas dicotómicas: Sí/No): Hipertensión arterial, diabetes mellitus, toma de estatinas, tabaquismo activo.
 - Otras variables arteriales (cualitativas dicotómicas: Sí/No): Fibrilación auricular, antecedente de infarto agudo de miocardio, antecedente de ictus isquémico, insuficiencia cardíaca crónica.
- Variables de tratamiento:
- Tratamiento sistémico empleado (cualitativas dicotómicas: Sí/No): Heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fármacos anti vitamina K (AVK), anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), antiagregación simple, ausencia de tratamiento.
- Variables relacionadas con el seguimiento:
- Duración del seguimiento: media y mediana (cuantitativas)
 - Eventos clínicos (cualitativas dicotómicas: Sí/No): TVP de miembros inferiores, TEP, TVR, ictus isquémico, infarto agudo de miocardio, sangrado mayor (cifra global y estratificada según localización: gastrointestinal, retroperitoneal, hematoma, intracraneal, retiniano) y fallecimiento (cifra global y estratificada según causa: TEP, hemorragia, infarto agudo de miocardio, ictus isquémico e insuficiencia cardíaca).

4.6. Recogida de variables

Los facultativos dedicados a la Enfermedad Tromboembólica que colaboran con el Registro RIETE en cualquiera de los 245 centros hospitalarios participantes, se encargan de incorporar a todos los pacientes que aceptan su inclusión en el registro y cumplen los requisitos para ello. Para llevarlo a cabo se debe rellenar un formulario disponible en la web del Registro (www.riete.org) para los médicos colaboradores. Para cumplimentar los datos de los pacientes, dichos facultativos se basan en los recursos electrónicos específicos del centro en que trabajan (por ejemplo, en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia se emplea el programa informático SELENE), así como en los datos recogidos de la historia clínica realizada por ellos mismos ya sea durante la visita en consultas o en planta de hospitalización. A lo largo de las sucesivas revisiones y seguimiento del paciente, dicho facultativo actualiza periódicamente el registro específico de ese caso concreto, añadiendo las incidencias que se han ido dando a lo largo del tiempo (existen pestañas específicas para ello en el formulario). De esta forma se permite comprobar circunstancias como la evolución de los pacientes, recidivas, complicaciones de distintos tratamientos, etc.

Los datos recogidos en los formularios e incluidos de esta forma en la web se registran electrónicamente utilizando el formulario de memoria RIETE, accesible a cada uno de los hospitales participantes y médicos responsables del centro, y se presentan de forma segura al centro de coordinación central. Los datos se cifran para asegurar la confidencialidad y la seguridad y a los pacientes se les asigna un número único por centro coordinador del estudio. Seleccionando una condición clínica subyacente o coexistente de un listado se muestra la información de la base de datos de RIETE, reflejando todas las características de los pacientes recogidos a través de la cumplimentación del formulario. Así se puede seleccionar a los individuos que formarán parte de la muestra a estudio en función de los objetivos planteados.

Las medidas de calidad se emplean de forma regular para detectar posibles errores o inconsistencias electrónicas. En tal caso se remite una notificación al facultativo responsable de la inclusión del paciente para que revise o corrija el posible error o incoherencia, no quedando definitivamente añadido al registro hasta que dicha incidencia queda adecuadamente resuelta. De esta forma se minimiza el riesgo de errores.

4.7. Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico de los datos anonimizados se llevó a cabo mediante el programa estadístico SPSS Statistics® versión 25.0 para Windows. La gestión de los datos clínicos se realizó de acuerdo con las normas y los procedimientos de depuración de datos pertinentes con el fin de garantizar su integridad, por ejemplo eliminando los errores e incongruencias existentes.

En primer lugar, con respecto al análisis descriptivo, las variables cualitativas fueron presentadas como valores de frecuencia y las variables cuantitativas como media \pm desviación típica, mediana y rango intercuartílico (IQR).

Se hizo un análisis descriptivo de los pacientes con diagnóstico de TVR y de TVP de miembros inferiores. Se compararon las diferencias entre ambas muestras en cuanto a sus características basales y en cuanto al tratamiento sistémico empleado en las mismas. Para ello se empleó la prueba de t de Student para las variables cuantitativas continuas. Para las variables categóricas se comprobó el tipo de distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables que presentaron una distribución normal se utilizó el test estadístico de chi cuadrado, mientras que en los casos que mostraron una distribución no normal se empleó la prueba exacta de Fischer. Posteriormente se calcularon los *odds ratio* (OR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC) con una seguridad del 95%, con el objetivo de comparar ambos grupos (Tablas 1 y 2).

Finalmente se calcularon los eventos clínicos que se registraron durante el periodo de seguimiento de ambas muestras de pacientes. Todo ello se expresó en términos de tasa de recurrencias de las variables analizadas (ETE, recidivas, hemorragias mayores, fallecimiento, etc.). Seguidamente, ambos grupos fueron comparados mediante la relación de tasas, *hazard ratio* (HR) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (Tablas 3 y 4).

4.8. Fortalezas y limitaciones del estudio

En cuanto a las limitaciones que presenta este trabajo, cabe reseñar las siguientes. En primer lugar, RIETE es un registro observacional (no un ensayo controlado aleatorizado) por lo que los resultados que se extraen a través del mismo únicamente pueden ser generadores de hipótesis. Pueden constituir una base útil para diseñar futuros ensayos clínicos controlados que comparen distintas estrategias terapéuticas; sin embargo, también se debe ser muy prudente en lo que respecta a

realizar cambios en las estrategias de tratamiento actuales en base a ello porque sólo son datos del registro.

Además, las muestras de pacientes comparadas entre sí resultaron muy heterogéneas en cuanto a número (TVR: $n = 353$; TVP de miembros inferiores: $n = 16.517$). Esto se debe a que la TVP es una patología con una incidencia y prevalencia mayores que la TVR, siendo mucho más habitual en la práctica clínica diaria. Ahora bien, las dos muestras presentan una n muy elevada, lo que aumenta la potencia estadística del estudio, presentando además ambos grupos características basales similares que los hacen comparables entre sí. En cuanto al seguimiento de los pacientes, se observaron, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas a nivel de la duración del mismo (media y mediana); estas diferencias pueden afectar a la comparabilidad de ambas muestras constituyendo una pequeña limitación de dicho análisis. Esto podría deberse a que la TVR es una patología menos conocida y cuyo seguimiento muchas veces se basa en un adecuado control de los FRCV, lo cual implica en muchos casos seguimiento de por vida; por el contrario, en TVP el manejo y las indicaciones de inicio y retirada de tratamiento están más claras, lo que puede justificar que se dé de alta a estos pacientes más precozmente y se realice por tanto seguimiento más breves.

Además, al tratarse de un estudio retrospectivo cuenta con las limitaciones propias de este tipo de análisis.

También se señala, en cuanto al tratamiento sistémico de la TVR, que no se ha analizado la duración del mismo en los distintos casos, lo cual podría afectar a los resultados obtenidos. Esto se debe a que los resultados presentados son provisionales, y este hecho será debidamente tenido en cuenta y estudiado en un futuro próximo de cara a una adecuada interpretación de los mismos.

En cuanto a las fortalezas que presenta este trabajo, la principal probablemente resida en el hecho de que se trata del estudio prospectivo con mayor tamaño muestral realizado hasta la fecha en pacientes con diagnóstico de TVR. Además todos los casos forman parte de un mismo registro de ETEV, el RIETE, por lo que contaban con unos criterios diagnósticos estrictos e idénticos, al igual que las variables registradas y las complicaciones obtenidas a lo largo del seguimiento.

Por último, se ha de mencionar que, a pesar de las limitaciones antes señaladas, el registro RIETE no cuenta con las condiciones estrictas, rigurosas y controladas que sí presentan los estudios randomizados. Lo que aporta a cambio son datos relativos al tratamiento y evolución de la ETEV, en este caso la TVR, en una

población no seleccionada y en situaciones del mundo real. Esto tiene un enorme interés práctico, ya que representa a la población más parecida a la que se enfrentan los facultativos en su práctica clínica diaria, permitiendo así la identificación de estrategias terapéuticas y factores individuales que marquen un pronóstico en las enfermedades del espectro de la ETEV.

5. PLAN DE TRABAJO

Inicialmente se planteó el objetivo de realizar un estudio descriptivo de una extensa muestra de pacientes diagnosticadas de TVR, así como comparar sus características con una muestra amplia de individuos con TVP para determinar sus puntos en común y diferencias más significativas. Por ello, en colaboración con el Dr. Vladimir Salazar Rosa, especialista en Medicina Interna, facultativo de la Unidad de Corta Estancia (UCE) y jefe de la Unidad de Enfermedad Tromboembólica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, y miembro colaborador del Registro RIETE habiendo incluido en el mismo numerosos pacientes con TVR así como con otras patologías dentro del espectro de la ETV, se decidió emprender la investigación y se trazaron las pautas a seguir. Dado que el Registro RIETE permitía obtener esa extensa muestra de pacientes que se estaba buscando, nos pusimos en contacto con el Dr. Manel Monreal Bosch, jefe de Sección de Medicina Interna del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona y Coordinador principal del registro RIETE, solicitándole su opinión así como la información requerida a partir de la base de datos del registro. Se decidió conjuntamente ampliar el estudio, analizando también los tratamientos empleados en TVR y TVP y especialmente analizar la evolución clínica de los pacientes diagnosticados de TVR en función del tratamiento sistémico empleado, dado que existe actualmente una notable controversia con respecto a la opción más apropiada.

Una vez tomada la decisión definitiva con respecto a los objetivos del estudio, se tramitó la solicitud de información procedente del registro RIETE a través de su coordinador. Al cabo de un tiempo se recibió la base de datos que recopilaba las características e información de interés acerca de los pacientes que configuraban la muestra a estudio (se especificó la información de interés que se buscaba para el trabajo; no existía ningún dato que permitiese la identificación de los pacientes de la muestra garantizando así la confidencialidad). Se pudo lograr de esta forma una *n* elevada que resultó adecuada para cumplir con los objetivos planteados. Se procedió

entonces a iniciar el análisis estadístico de dichos datos, constituyendo ésta la fase en la que se encuentra el trabajo en la actualidad.

Una vez realizado el análisis estadístico completo y extraídas las conclusiones pertinentes, se procederá conjuntamente entre todos los investigadores a elegir la revista científica más adecuada a la que enviar un manuscrito con los resultados del trabajo realizado. El objetivo es que éstos sean publicados independientemente de los resultados que arrojen. Se considera que el trabajo puede tener interés científico suficiente dada la magnitud de la muestra estudiada, la más amplia en TVR. En función de las características de la misma y del tipo de artículo que se decida intentar publicar entre las opciones que ofrezca, se iniciará el proceso de redacción del manuscrito. En el caso de que se optase por una revista internacional (la prioridad es una revista internacional con prestigio en el mundo de la ETV), se contactaría con un especialista en lengua inglesa de cara a lograr una óptima traducción a dicho idioma.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los pacientes otorgan un consentimiento informado oral o escrito, de acuerdo con los requisitos de los distintos hospitales participantes, permitiendo así que sus datos sean registrados e incluidos en RIETE y por tanto puedan emplearse para los estudios planteados por los miembros colaboradores. Este análisis fue aprobado por los Comités de Ética del Hospital Gasthuisberg UZ en Lovaina, Bélgica (B70721111790) y el Hospital Clínico de Barcelona, España (Reg. HCB/2015/0386). De cualquier modo se solicitará también aprobación por el comité ético del HCUVA. En todo momento se han respetado las normas de Buena Práctica Clínica de la Investigación y cumplido con los principios básicos de la Declaración de Helsinki.

S&H Medical Science Service es el centro coordinador del registro, siendo responsable de todas las actividades del manejo de la información. Los datos de todos los pacientes se cumplimentan en una hoja de recogida de datos estándar y se envían al centro coordinador vía internet a través de un dominio seguro. La confidencialidad de los datos de paciente, médico y hospital están protegidos antes de su envío mediante la asignación de un número de estudio único para cada paciente, en el momento de la inclusión, 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 monitorizada y se realizan auditorías completas de los mismos a intervalos periódicos. En consecuencia, el tratamiento de los datos de carácter

personal de los sujetos participantes en el estudio se ajustó a lo dispuesto en la Ley de protección de datos.

7. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR Y MEDIOS DISPONIBLES

El Dr. Vladimir Salazar Rosa dirige la Unidad de Enfermedad Tromboembólica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, hospital de tercer nivel y centro de referencia en la Región de Murcia, contando con una amplia experiencia en cuanto al manejo de pacientes con todo tipo de patologías incluidas dentro del espectro de la ETV. Además ejerce su labor asistencial en la Unidad de Corta Estancia de dicho hospital, unidad en la que ingresan aquellos pacientes con diagnóstico de trombosis. A nivel investigador, ha participado en multitud de estudios y artículos científicos sobre dicha temática, habiendo dirigido también varias tesis doctorales. Es además Doctor en Medicina por la Universidad de Murcia, habiendo versado su tesis doctoral precisamente sobre TVR; esto refleja su amplio conocimiento y experiencia en este campo. Es además desde hace más de 10 años colaborador del Registro RIETE, habiendo incluido datos de numerosos pacientes y habiendo participado en publicaciones realizadas por dicho equipo de trabajo. En cuanto al Dr Manel Monreal Bosch, a quien se solicitó asesoramiento para el enfoque adecuado del estudio dada su vasta experiencia, es jefe de Sección de Medicina Interna del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona y Coordinador Principal del registro RIETE. Su experiencia clínica y asistencial en enfermedad tromboembólica es amplísima, así como su actividad investigadora con participación en incontables trabajos científicos, habiendo sido el principal artífice del desarrollo del Registro RIETE con todo lo que ello ha supuesto para el desarrollo del conocimiento científico en la materia. Se trata de una referencia nacional e internacional en este espectro de patologías. En cuanto al autor de este trabajo, como Residente de 5º año de Medicina Interna en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, dado el breve periodo de tiempo de desarrollo de la profesión mi experiencia, tanto a nivel asistencial como investigadora, es aún limitada, encontrándome en fase de formación y desarrollo de dichas competencias. He participado en algunos trabajos y proyectos con el Dr. Salazar Rosa relacionados con la enfermedad tromboembólica y también he colaborado con el registro RIETE.

En cuanto a los medios disponibles, el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca es un centro de tercer nivel que dispone de una Unidad de Enfermedad Tromboembólica, con consulta monográfica que permite una atención integral a estos

pacientes que cumple con los máximos estándares de calidad. A través del Dr. Salazar Rosa, jefe de la unidad, es centro colaborador del Registro RIETE participando en la inclusión de pacientes al mismo. A su vez, se dispone de un servicio de Oftalmología, con Oftalmólogo de guardia 24 horas, que permite el diagnóstico de pacientes con OVR de manera eficiente tanto por circuito urgente como de hospitalización. Existe además un protocolo establecido por el cual dichos pacientes son inmediatamente remitidos a la consulta de ETEV para recibir también una atención adecuada desde el punto de vista sistémico además del oftalmológico. Asimismo se cuenta con un servicio de Radiología con todos los medios diagnósticos necesarios y con Radiólogo de guardia 24 horas, que permite el diagnóstico rápido y eficaz de cualquier patología relacionada con la ETEV. Por otra parte, el centro hospitalario cuenta con acceso a bibliografía de las principales revistas nacionales e internacionales gracias a los convenios alcanzados con el Servicio Murciano de Salud (a través de la Biblioteca Virtual de MurciaSalud), y también permite la utilización gratuita del programa estadístico SPSS. También ofrece un servicio de traducción al inglés de manuscritos científicos para sus trabajadores.

8. MARCO ESTRATÉGICO

Con este proyecto de investigación se pretende ahondar en el conocimiento sobre una patología no muy prevalente como es la TVR, a través de una muestra extensa de pacientes incluidos en el registro RIETE de forma consecutiva a lo largo de 16 años, lo cual constituiría la muestra más extensa jamás publicada al respecto. Este dato refleja el interés científico del trabajo y su posible aplicabilidad a la clínica. Además se trata de una patología cuya fisiopatología no está claramente esclarecida, habiendo estudios que subrayan notables diferencias con respecto a otras enfermedades incluidas dentro del espectro de la ETEV, por lo que realizar una comparativa con una muestra también extensa de pacientes con TVP permitiría apoyar o rechazar esas diferencias y profundizar en la fisiopatología de la TVR.

A su vez, como ya se ha mencionado previamente, el tratamiento sistémico de la OVR continúa siendo muy controvertido al contrario que el oftalmológico, con escasos estudios existentes y con muestras compuestas por pocos pacientes que reflejan datos contradictorios. El análisis de esta muestra extensa haciendo hincapié en la evolución de los pacientes en función del tratamiento sistémico empleado podría ayudar a esclarecer esta laguna de conocimiento, además de constituir una referencia y un primer paso para nuevos trabajos que profundicen en esta línea. En el mejor de

los casos este proyecto podría sugerir la pertinencia de algún tratamiento sistémico o incluso de no emplear ninguno, lo cual tendría una gran relevancia clínica tanto para Internistas como para Oftalmólogos de cara a un manejo adecuado de la enfermedad. Cualquier resultado obtenido será útil a nivel de la práctica clínica diaria.

9. MEMORIA ECONÓMICA

Los miembros del equipo investigador no recibirán retribución extra por participar en el presente estudio, ya que se realiza de forma completamente altruista y voluntaria con fines de investigación y ampliación del conocimiento científico, a pesar de dedicar gran cantidad de esfuerzo y tiempo, incluso fuera del horario laboral habitual.

El acceso a la bibliografía empleada para la documentación previa y elaboración del trabajo, la mayoría de la cual fue obtenida a través de la Biblioteca Virtual de MurciaSalud, no supuso coste alguno ya que el acceso es libre para los profesionales médicos del Servicio Murciano de Salud. Lo mismo sucede con respecto a la utilización del programa estadístico SPSS Statistics versión 25.0 para Windows, que se pudo emplear de forma gratuita en el centro hospitalario del equipo investigador.

En aras de su publicación en una revista de prestigio en ETV, el objetivo es que el estudio estadístico actualmente en fase de desarrollo sea revisado por un especialista en la materia. Esto supondrá un coste variable que dependerá del tiempo necesario. Se establece para ello un presupuesto aproximado de unos 350 – 400 euros. Por último, en cuanto a la traducción del manuscrito a lengua inglesa, la idea es solicitarlo al equipo de traducción del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, lo cual no supone coste alguno para los trabajadores de dicho centro como es el caso.

10. RESULTADOS

Tabla 1. Características basales de los pacientes diagnosticados de TVR y de TVP de miembros inferiores.

	Trombosis Venosa Retiniana	Trombosis Venosa Profunda de MMII	Odds ratio (95% CI)
Pacientes (N):	353	16,517	
Características clínicas:			
Género (masculino)	195 (55%)	8,333 (50%)	1.21 (0.98-1.50)
Edad (años ± SD)	64±14	64±18	p=0.278
Peso corporal (kg ± SD)	77±17	76±16	p=0.119
Factores de riesgo para ETEV:			
Cáncer	29 (8.2%)	3,652 (22%)	0.32 (0.22-0.46)
Cirugía	1 (0.28%)	1,671 (10%)	0.03 (0.00-0.18)
Inmovilización ≥4 días	0	3,759 (23%)	-
Toma de estrógenos	10 (2.8%)	1,063 (6.4%)	0.42 (0.23-0.80)
Embarazo/puerperio	0	298 (1.8%)	-
Ninguno de los previos	316 (90%)	7,632 (46%)	9.94 (7.06-14.00)
Variables arteriales:			
Hipertensión arterial (HTA)	224 (63%)	7,195 (44%)	2.25 (1.81-2.80)
Diabetes mellitus (DM)	102 (29%)	2,454 (15%)	2.33 (1.84-2.94)
Tratamiento con estatinas	121 (34%)	3,206 (19%)	2.17 (1.73-2.71)
Fumador activo	72 (20%)	2,447 (15%)	1.47 (1.13-1.92)
Fibrilación auricular	22 (6.2%)	738 (4.5%)	1.42 (0.92-2.20)
Antecedentes de infarto de miocardio	16 (4.5%)	1,037 (6.3%)	0.71 (0.43-1.17)
Antecedentes de ictus isquémico	15 (4.2%)	981 (5.9%)	0.70 (0.42-1.18)
Insuficiencia cardiaca crónica	10 (2.8%)	760 (4.6%)	0.60 (0.32-1.14)

Tabla 2. Estrategia terapéutica en los pacientes diagnosticados de TVR y de TVP de miembros inferiores.

	Trombosis Venosa Retiniana	Trombosis Venosa Profunda de MMII
Pacientes (N)	353	16,517
Tratamiento		
HBPM	19 (5.4%)	5,180 (31%)
Fármacos AVK	21 (6%)	9,525 (58%)
ACOD	2 (0.5%)	1,144 (7.1%)
Antiagregación	118 (33.5%)	242 (1.5%)
Ninguno	193 (54.7%)	660 (4.0%)

La Tabla 1 representa las características basales de los pacientes diagnosticados de TVR, que sirven como grupo de interés, y de los individuos diagnosticados de TVP de miembros inferiores que sirven como grupo de control.

Se obtuvo una muestra total compuesta por 353 individuos catalogados de TVR, así como 16.517 de TVP de miembros inferiores. La edad media del primer grupo fue de 64+/-14 años y del segundo de 64+/-18; el peso medio de 77+/-17 kg y 76+/-16 respectivamente. En cuanto al género, en el grupo de TVR fueron incluidos un 55% de varones y 45% de mujeres, mientras que en el de TVP se componía en un 50% de cada género. En ninguna de estas 3 variables se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos (para la variable género el IC incluye el valor nulo 1, asimismo para edad media y peso medio se obtuvo una $p > 0,05$). Se puede, por tanto, concluir que ambos grupos son similares y comparables entre sí.

Se realiza en primer lugar un análisis descriptivo. En el grupo de variables incluidas dentro del espectro de factores de riesgo para ETEV (neoplasia, inmovilización > 4 días, cirugía previa, toma de estrógenos y embarazo/puerperio), se observa que todos ellos eran de forma proporcional más frecuentes en el grupo de pacientes diagnosticados de TVP de miembros inferiores que en el de TVR. Resulta

especialmente llamativo en las variables inmovilización > 4 días y embarazo/puerperio, en las que no hubo ningún caso de TVR (0%), mientras que para la variable cirugía reciente tan solo 1 (0.28%), frente a un considerable porcentaje en aquellos con TVP (23%, 1.8% y 19% respectivamente). En las dos variables restante, cáncer y toma de estrógenos, también hubo un menor porcentaje de casos en el grupo de TVR con respecto al de TVP (8.2% frente a 22% y 2.8% frente a 6.4% respectivamente). En consonancia con lo previo, una gran mayoría (90%) de los pacientes diagnosticados de TVR no presentaba ninguno de los antecedentes de ETEV antes mencionados, mientras que un 46% de los diagnosticados de TVP no los presentaban. Por contra, dentro del grupo de variables formado por factores de riesgo cardiovascular clásicos como HTA, DM, toma de estatinas o tabaquismo activo, se observa que todas ellas eran proporcionalmente más frecuentes dentro del grupo diagnosticado de TVR. Esto era especialmente llamativo para la variable HTA (63% frente a 44%), seguido de DM (29% frente a 15%) y tratamiento con estatinas (34% frente a 19%), habiendo menos diferencias para la variable de tabaquismo activo (20% frente a 15%). Con respecto a otras variables arteriales como FA, ICC y antecedentes de infarto agudo de miocardio o ictus, las diferencias proporcionales entre ambos grupos fueron escasas.

Realizando a continuación un análisis estadístico, se obtienen diferencias significativas en varias variables. Dentro del grupo de factores de riesgo para ETEV, hay que tener en cuenta que no se pudo calcular el OR e IC en las variables inmovilización > 4 días y embarazo/puerperio, ya que no se dieron casos en el grupo de pacientes diagnosticados de TVR. Existen diferencias significativas en las otras 3 variables: cáncer, cirugía y toma de estrógenos. En todas ellas, se concluye que en el grupo de pacientes con TVR la probabilidad de haber padecido cáncer, una cirugía reciente o consumir estrógenos son inferiores que en el grupo de pacientes diagnosticados de TVP de miembros inferiores (68%, 97% y 58% respectivamente). Por otra parte, dentro del abanico de variables que forman los factores clásicos de riesgo cardiovascular, también se obtuvieron diferencias significativas en todas ellas. Se induce del estudio que la proporción de pacientes con HTA, DM, toma de estrógenos y tabaquismo activo es mayor en el grupo de pacientes con TVR que en el de TVP. En concreto, en los pacientes con TVR la probabilidad de tener HTA se multiplica por 2.25 (es un 125% superior), la de DM por 2.33, la de consumo de estatinas por 2.17 y la de tabaquismo activo por 1.47. En cuanto al resto de variables arteriales (FA, ICC y antecedente de IAM e ictus), no se observaron diferencias significativas ya que en todos casos el IC incluía el valor nulo 1.

La Tabla 2 por su parte refleja la estrategia terapéutica empleada en los pacientes diagnosticados de TVR y TVP de miembros inferiores respectivamente. En el grupo de pacientes diagnosticados de TVR lo más habitual fue que no se indicara tratamiento alguno (54.7% de casos). En aquellos pacientes a los que sí se les inició alguna medida terapéutica, destacó la antiagregación simple (33.5%), mientras que en los restantes se empleó anticoagulación con distintas opciones farmacológicas: en 21 individuos se emplearon fármacos AVK como acenocumarol, en 19 HBPM y en tan sólo 2 se pautaron ACOD. En el grupo de individuos con diagnóstico de TVP de miembros inferiores las opciones terapéuticas empleadas por sus facultativos responsables fueron distintas. En este grupo predominó la anticoagulación, fundamentalmente con AVK (58%), seguido de HBPM (31%) y en último lugar ACOD (7.1%). La antiagregación se empleó en tan solo 242 pacientes, mientras que no se pautó tratamiento alguno en un 4% de los casos.



Tabla 3. Eventos clínicos durante el seguimiento en los pacientes diagnosticados de TVR y de TVP de miembros inferiores.

	Trombosis Venosa Retiniana		Trombosis Venosa Profunda de MMII		Hazard ratio (95%CI)
	N	N por 100 pacientes-año	N	N por 100 pacientes-año	
Pacientes (N)	353		16,517		
Duración del seguimiento (días):					
Media (\pm SD)	758 \pm 777		460 \pm 545		<0.001
Mediana (IQR)	471 (192-1,036)		257 (125-562)		<0.001
Eventos:					
Trombosis venosa profunda de MMII	4	0.64 (0.20-1.54)	343	2.87 (2.58-3.19)	0.22 (0.07-0.54)
Tromboembolismo pulmonar	0	-	147	1.20 (1.02-1.41)	-
Trombosis venosa retiniana	10	1.60 (0.81-2.85)	0	-	-
Sangrado mayor	1	0.16 (0.01-0.78)	373	3.05 (2.75-3.37)	0.05 (0.00-0.26)
<i>Lugar de sangrado:</i>					
Gastrointestinal	0	-	152	1.24 (1.05-1.45)	-
Intracraneal	0	-	67	0.54 (0.42-0.69)	-
Hematoma	0	-	68	0.55 (0.43-0.70)	-
Retroperitoneal	0	-	27	0.22 (0.15-0.31)	-
Retina	1	0.16 (0.01-0.78)	0	-	-
Ictus isquémico	4	0.64 (0.20-1.54)	72	0.59 (0.46-0.73)	1.09 (0.34-2.73)
Infarto de miocardio	2	0.32 (0.05-1.06)	31	0.25 (0.17-0.35)	1.27 (0.21-4.52)
Fallecimiento	3	0.47 (0.12-1.29)	1,305	10.6 (10.0-11.2)	0.04 (0.01-0.12)
<i>Causa del fallecimiento:</i>					
Tromboembolismo pulmonar	0	-	14	0.11 (0.06-0.19)	-
Sangrado	0	-	47	0.38 (0.28-0.50)	-
Ictus isquémico	0	-	18	0.15 (0.09-0.23)	-
Infarto de miocardio	0	-	11	0.09 (0.05-0.16)	-
Insuficiencia cardiaca	0	-	33	0.27 (0.19-0.37)	-

La Tabla 3 representa aquellos eventos clínicos que han tenido lugar durante el seguimiento posterior realizado a los pacientes diagnosticados de TVR y TVP en miembros inferiores desde el evento inicial. En cuanto a la duración de ese seguimiento, expresada en días, la media fue de 758 ± 777 y 460 ± 545 respectivamente, mientras que la mediana fue de 471 y 257 respectivamente. En ambos casos, al realizar un análisis estadístico, se obtuvo para ambas variables una $p < 0,001$; es decir, que existían diferencias significativas en cuanto al seguimiento entre los dos grupos analizados. Esto dificulta la comparabilidad entre ellos, lo que supone una pequeña limitación del estudio.

Se realiza en primer lugar un análisis descriptivo. Dentro del grupo de pacientes diagnosticados de TVR, no hubo ningún caso de TEP durante el seguimiento. Además hubo tan solo un caso de hemorragia mayor, localizada a nivel de retina. Hubo 0.64 casos por cada 100 pacientes / año de TVP de miembros inferiores e ictus isquémico; 1.60 casos por cada 100 pacientes/año de recidiva de TVR; y 0.32 casos por cada 100 pacientes/año de IAM. En cuanto a los fallecimientos, durante el seguimiento se produjeron únicamente 3 (0.47 casos por cada 100 pacientes/año), ninguno de ellos debido a las variables analizadas (TEP, hemorragia, ictus isquémico, IAM e IC). En cuanto al grupo de pacientes diagnosticados de TVP de miembros inferiores, mencionar que no se produjo a lo largo del seguimiento ningún caso de TVR, mientras que se produjeron 343 casos (2.87 casos por cada 100 pacientes/año) de recidiva de TVP, así como 147 casos (1.20 casos por cada 100 pacientes/año) de TEP. En cuanto a los sangrados mayores, se detectaron a lo largo del seguimiento 3.05 casos por cada 100 pacientes/año; de entre las localizaciones analizadas predominaba la gastrointestinal, seguida por la intracraneal y el hematoma, no habiendo ningún caso de hemorragia retiniana. En cuanto a los fallecimientos, en este grupo sucedió en 1305 casos (10.6 casos por cada 100 pacientes/año). De entre las causas estudiadas, la principal fue la hemorrágica, seguida en segundo lugar por la insuficiencia cardíaca, y a continuación con resultados similares el ictus isquémico, TEP e IAM.

A continuación se llevó a cabo un análisis estadístico. Hay que mencionar que en aquellas variables en las que no se produjo ningún caso durante el seguimiento resultó imposible calcular el HR e IC. En dicho análisis se obtuvieron 3 variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Fueron las siguientes: TVP de miembros inferiores, sangrado mayor y fallecimientos. En todas ellas se obtuvo un valor HR < 1 y un IC que no incluía el valor nulo 1. Es decir, que la proporción de pacientes que a lo largo del seguimiento realizado desde el evento

inicial presentaron TVP de miembros inferiores, hemorragia mayor y fallecieron fue menor en el grupo de pacientes diagnosticados de TVR con respecto a los pacientes con TVP de miembros inferiores. Analizando caso a caso, en el grupo de interés (TVR) la probabilidad de presentar TVP de miembros inferiores en cualquier momento del seguimiento fue un 78% inferior que en el grupo de TVP. Además la probabilidad de presentar sangrado mayor fue un 95% inferior en cualquier momento del seguimiento. Por último, la probabilidad de fallecer fue un 96% inferior en cualquier momento del seguimiento.

Tabla 4. Eventos clínicos durante el seguimiento en los pacientes diagnosticados de TVR en función del tratamiento sistémico empleado.

	Anticoagulantes		Antiagregantes		Ninguno	
	N	N por 100 pacientes-año	N	N por 100 pacientes-año	N	N por 100 pacientes-año
Pacientes (N):	42		118		193	
Duración del seguimiento (días):						
Media (\pm SD)	758 \pm 688		973 \pm 894		622 \pm 685	
Mediana (IQR)	505 (189-1,173)		677 (261-1,366)		363 (161-784)	
Eventos:						
Trombosis venosa profunda de MMII	0	-	1	0.33 (0.02-1.63)	3	1.09 (0.28-2.97)
Trombosis venosa retiniana	0	-	6	1.99 (0.81-4.14)	4	1.45 (0.46-3.50)
Sangrado mayor	0	-	1	0.33 (0.02-1.63)	0	-
<i>Lugar de sangrado:</i>						
Retina	0	-	1	0.33 (0.02-1.62)	0	-
Ictus isquémico	0	-	3	1.00 (0.25-2.71)	1	0.36 (0.02-1.77)
Infarto de miocardio	0	-	1	0.33 (0.02-1.64)	1	0.36 (0.02-1.79)
Fallecimiento	0	-	1	0.32 (0.02-1.60)	2	0.72 (0.12-2.36)

Finalmente la Tabla 4, que analiza únicamente al grupo de pacientes diagnosticados de TVR, refleja los eventos clínicos que han tenido lugar durante el seguimiento llevado a cabo desde el evento inicial, en función de tratamiento sistémico empleado en dicho grupo de individuos (anticoagulación, antiagregación simple o ninguno). Del total de 353 pacientes diagnosticados de TVR, en función del tratamiento sistémico empleado se establecieron 3 grupos: anticoagulación (n=42), antiagregación simple (n=118) y ningún tratamiento sistémico (n=193).

En el grupo de pacientes diagnosticados de TVR y tratados de forma sistémica con anticoagulación, se observa que a lo largo de todo el seguimiento no se ha producido ninguno de los eventos clínicos analizados (0 episodios de recidiva de TVR, TVP de miembros inferiores, sangrados mayores, IAM, ictus isquémico y fallecimientos).

Por el contrario, en el grupo en que se empleó antiagregación simple destaca llamativamente que se produjeron 6 episodios de recidiva de TVR (1.99 casos por cada 100 pacientes/año); además se produjo 1 único episodio (0.33 casos por cada 100 pacientes/año) de las siguientes variables analizadas: TVP de miembros inferiores, sangrado mayor (de localización retiniana), IAM y éxitus; así como 3 episodios de ictus isquémico. Por último, en el grupo de pacientes en que no se empleó tratamiento sistémico alguno, se observa la ausencia de episodios hemorrágicos mayores a lo largo del seguimiento, así como la aparición de 1 único caso de las variables ictus isquémico e IAM. Además, se dieron 3 casos (1.09 casos por cada 100 pacientes/año) de TVP de miembros inferiores y 4 (1.45 casos por cada 100 pacientes/año) de recidiva de TVR. También reseñar el fallecimiento de 2 (0.72 casos por cada 100 pacientes/año) pacientes durante el seguimiento.

Dado que en el grupo de pacientes tratados con anticoagulación no se produjo ningún evento a lo largo del seguimiento, resultó imposible calcular los HR e IC.

Sin embargo, sí cabe reseñar que de las tres opciones de tratamiento anticoagulante empleadas en los pacientes diagnosticados de TVR (fármacos AVK, ACOD y HBPM) con ninguno se produjo evento alguno a lo largo del seguimiento. Las tres opciones resultaron, por lo tanto, equivalentes entre sí en el presente estudio.

11. CONCLUSIONES

- Existe una asociación clara entre TVR y los factores clásicos de riesgo cardiovascular, como HTA, DM, tabaquismo activo y dislipemia. No se ha demostrado, sin embargo, asociación entre la misma y los factores de riesgo habituales de ETEV.
- En la TVP de miembros inferiores sí existe clara asociación con los factores de riesgo habituales de ETEV (neoplasia, cirugía previa, toma de estrógenos, etc.); en cambio, no se produce este hecho con los factores de riesgo cardiovascular. Esto refleja las diferencias fisiopatológicas existentes entre ambas entidades clínicas.
- El tratamiento de la TVP de miembros inferiores es la anticoagulación de forma muy mayoritaria. Por el contrario, en la TVR esto sólo ocurre de forma residual, siendo lo más frecuente la ausencia de tratamiento sistémico en los pacientes de nuestra muestra, seguido por la antiagregación con AAS.
- A lo largo del seguimiento, en el grupo de pacientes diagnosticados de TVR se obtuvo una tasa de TVP de miembros inferiores, de sangrado mayor y de mortalidad inferior que en el grupo de individuos con diagnóstico de TVP de forma estadísticamente significativa.
- El tratamiento sistémico de la TVR con HPBM a dosis anticoagulantes no presentó ningún evento registrado a lo largo del seguimiento (recidiva de TVR, ETEV, sangrado mayor, fallecimientos), lo cual sí sucedió con la antiagregación simple y con la ausencia de tratamiento. Esto sugiere que se trata de un tratamiento eficaz y seguro para el manejo de la misma.
- Tampoco se registraron eventos durante el seguimiento con las otras opciones de anticoagulación (fármacos AVK, ACOD), lo que parece sugerir que también son opciones seguras para el tratamiento sistémico de la TVR aunque son necesarios más estudios que aborden este punto.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2010;363:266-74.
2. Guijarro Merino RG, Montes Santiago J, San Román Teran CM. Epidemiology of venous thromboembolic disease in Spain. *Med Clin (Barc).* 2008;131 Suppl 2: 2-9.
3. Donadini MP, Ageno W. Unusual site thrombosis. *Semin Hematol.* 2011;48:264-70.
4. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM *et al.* The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost.* 2001;86:452-463.
5. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-352.
6. Leber T. Die Krankheiten der Netzhaut und des Sehnerven. In: Graefe - Saemisch. *Handbuch der Gesamten Augenheilkunde.* 1877.
7. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK. The 15 year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill.* 1960. 2008;126(4):513-8.
8. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal vein occlusion. *N Engl J Med.* 2010;363(22):2135-44.
9. 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.
10. 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.
11. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011; 118:119.
12. Nobre Cardoso J, Keane PA, Sim DA, *et al.* Systematic Evaluation of Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 2016; 163:93.

13. Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol* 2013; 155:429.
14. Lazo-Langner A, Hawel J, Ageno W, Kovacs MJ. Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Haematologica*. 2010;95(9):1587-93.
15. 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.
16. Farahvash MS, Moghaddam MM, Moghimi S, Mohammadzadeh S. Dalteparin in the management of recent onset central retinal vein occlusion: a comparison with acetylsalicylic acid. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2008;43(1):79-83.
17. 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. *Archives of Iranian medicine*. 2008;11(4):418-422.
18. Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, et al. Parnaparin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion. A randomized, double blind, controlled study. *Thrombosis research*. 2010;125(2):137-141.
19. Pinna A, Simula P, Zinellu A. Subcutaneous nadroparin calcium in the treatment of recent onset retinal vein occlusion: a pilot study. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2012;28(5):448-454.
20. Squizzato A, Manfredi E, Bozzato S, et al. Antithrombotic and fibrinolytic drugs for retinal vein occlusion: a systematic review and a call for action. *Thromb Haemost* 2010; 103:271.