Determinación de factores trombofílicos en pacientes con trombosis venosas retinianas

Leonidas Traipe C¹, Guillermo Conte L²,
Francisco J Conte S^{3a}, Santiago Ibáñez L³,
Patricio Meza R¹, Basilio Rojas U³,
Marianela Cuneo V^{2,b}, Juan Verdaguer T³.

Markers of thrombophilia in patients with retinal vein thrombosis

Background: Thrombophilia is an alteration of hemostasis that increases the risk to venous or arterial thrombosis. This condition may be the underlying cause of retinal vein thrombosis. **Aim:** To study the presence of thrombophilia in patients with retinal vein thrombosis. **Patients and methods:** Prospective study of 55 patients aged 22 to 86 years, with retinal vein thrombosis (central or branch). Antithrombin III, coagulant protein C, functional protein S, resistance to activated C protein, homocysteine, prothrombin G20210A gene, lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies were measured in all. **Results:** Seventeen patients had thrombophilic markers (antiphospholipid syndrome in seven, hyperhomocysteinemia in six and resistance to protein C in three). Of these 17 patients, 53% had high blood pressure, 35% an abnormal serum lipid profile and 23% a personal history of thrombosis. The thrombosis was central in 12 (ischemic in four) and of a branch in five (ischemic in two). **Conclusions:** Thrombophilic markers must be assessed in patients with retinal vein thrombosis (Rev Méd Chile 2005; 133: 167-74).

(Key Words: Activated protein C resistance; Antiphospholipid syndrome; Retinal vein occlusion; Thrombophilia)

Recibido el 1 de marzo, 2004. Aceptado en versión corregida el 16 de diciembre, 2004.

¹Servicio de Oftalmología y de ²Hematología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

³Fundación Oftalmológica Los Andes, Santiago.

^aMédico Becario en Oftalmología, Universidad de Los Andes.

^bTecnólogo Médico.

Las oclusiones venosas de retina constituyen una de las vasculopatías retinianas más frecuentes. Se observan, mayoritariamente, en personas de edad, y minoritariamente (10-15%) se presentan en pacientes jóvenes¹. Los factores predisponentes pueden ser sistémicos u oculares.

Dentro de los sistémicos están: edad avanzada, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y síndrome de hiperviscosidad, que en forma aislada puede manifestarse como una oclusión venosa retiniana²⁻⁵. Es importante destacar

que dichos factores de riesgo sistémicos son inespecíficos, porque son similares a los factores de riesgo de trombosis arterial.

Por su parte, los factores predisponentes oculares o locales son: presencia de presión intraocular elevada, hipermetropía, anomalías vasculares oculares congénitas y periflebitis retinal. Ninguna de ellas es determinante de trombosis^{6,7}.

Existen dos tipos principales de oclusiones vasculares venosas retinianas (OCVR): la de vena central y la de rama venosa.

La primera, según las manifestaciones clínicas y el pronóstico, se divide en OCVR isquémica y no isquémica y ambas provocan una muy mala

Correspondencia a: Dr. Leonidas Traipe C. Fundación Oftalmológica Los Andes. Las Hualtatas 5951. Vitacura. Santiago de Chile. E-mail: ltraipe@entelchile.net

agudeza visual (AV). No obstante, la isquémica se diferencia porque puede presentar una lesión de la aferencia de la vía óptica, que se reconoce por la presencia de una alteración en los reflejos pupilares (defecto pupilar aferente relativo), una mayor cantidad de hemorragias, manchas algodonosas, edema del disco óptico y gran tortuosidad venosa al fondo de ojo⁸. En el examen conocido como angiografía con fluoresceína, que ayuda a evaluar la circulación retinal, la OCVR isquémica muestra extensas zonas de no perfusión capilar; y en el electroretinograma (ERG) puede aparecer una disminución de la onda b. Todo esto determina un peor pronóstico visual y la posibilidad de desarrollar complicaciones como hemorragia vítrea o glaucoma neovascular.

Por otro lado, desde hace 30 años se han descrito alteraciones retinianas en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), de las que la más importante es la presencia de trombosis de la arteria central de la retina (ACR) y la vena central de la retina (VCR)⁹. Ambos casos se presentan con mayor frecuencia cuando se asocian al síndrome antifosfolípido (SAF), especialmente cuando en éste hay presencia de anticuerpos anticardiolipinas y, en menor proporción, cuando hay anticoagulante lúpico¹⁰⁻¹². El SAF es parte de una condición clínica llamada trombofilia, que puede definirse, en general, como una predisposición, hereditaria o adquirida, para la aparición de trombosis venosa recurrente que, en ocasiones, se presenta en sitios inusuales del organismo¹³⁻¹⁶.

Una primera causa de trombofilia es el déficit de anticoagulantes o inhibidores naturales de la coagulación, como la Antitrombina (AT), Proteína C (PC) y Proteína S (PS)^{17,18}.

Una segunda es la resistencia de la proteína C activada (RPCa), provocada por una mutación de un aminoácido en el Factor V, lo que determina una proteólisis lenta de éste por acción del complejo PC-PS¹⁹⁻²¹. Cuando el aminoácido mutado corresponde a la posición 506 Arg-Glutámico se conoce como Factor V Leiden y se puede determinar por medio de PCR²².

Una tercera causa de trombofilia es la aparición de un mayor efecto procoagulante de factores de la coagulación, como la mutación del gen de la protrombina G20210A^{23,24}.

Una cuarta, de menor frecuencia, se debe a un aumento de los niveles o función de los factores

de la coagulación VIII, IX, XI; o de la lipoproteína A; o a una disfibrinogenemia; o a una deficiencia de plasminógeno, o a un aumento de los niveles del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina, conocido como TAFI²⁵⁻²⁷.

Finalmente, una quinta causa de esta predisposición a trombosis se ha asociado al aumento de la homocisteína plasmática que, en un tercio de los casos, está determinada por una mutación de la metiltetrahidrofolatorreductasa (MTHF) C677T que, con los anticuerpos asociados al SAF, son los únicos factores causantes de trombosis venosa y también arterial^{24,28-31}.

Existen publicaciones en que algunos casos de trombofilia se asociaron a aumento de PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno) pero, en la actualidad, se sabe que forma parte del síndrome X (o síndrome de resistencia a la insulina), que se asocia a la hipertensión arterial, a la dislipidemia, y a la aparición de diabetes mellitus, todos factores sistémicos frecuentes en OCVR^{32,33}.

La aparición de trombofilia como etiología de trombosis retiniana venosa y arterial, hace necesario, por tanto, considerar su estudio, ya que puede dar lugar a diferentes acciones terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

En un estudio prospectivo observacional en que participaron los servicios de oftalmología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, la Fundación Oftalmológica Los Andes, el Instituto Oftalmológico Profesor Arentsen (IOPA) y el Laboratorio de Hematología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, se estudiaron pacientes derivados por diagnóstico de trombosis venosa central o de rama, sin etiología precisa, en el período marzo 2001-noviembre 2003.

En todos los pacientes se investigó la presencia de antecedentes personales o familiares de trombosis, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, enfermedades sistémicas como cáncer, o uso de anticonceptivos orales.

El estudio de laboratorio incluyó medición de antitrombina III (AT III), por método cromogénico (Dade Behring) en un espectrofotómetro Perkin-Elmer; proteína C coagulante (PCC) y proteína S funcional (PSf), por método coagulométrico (Dade Behring); resistencia a la proteína C activa-

da (RPCa) por método coagulométrico (Grifols), en un equipo Behring Fibrintimer A, y Factor V Leiden por PCR; homocisteína plasmática, por inmunoanálisis de polarización de la fluoresceína (Abbott), en un analizador IMx; gen de la protrombina G20210A, por PCR; anticoagulante lúpico (Grifols) en un equipo Behring Fibrintimer A; y anticuerpos anticardiolipina IgM-IgG, por método Elisa (Grifols). La determinación de la mutación en la enzima metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), solicitada en casos de hiperhomocisteinemia, se realizó mediante PCR en el laboratorio de la Universidad Católica de Chile.

Desde el punto de vista ocular, se efectuaron como mínimo cuatro evaluaciones clínicas, una al iniciar el estudio y, otras tres, cada 30 días. En ellas, se incluyeron los siguientes elementos: anamnesis próxima y remota (al ingreso), toma de agudeza visual en cartilla Snellen, tonometría aplanática, biomicroscopia, gonioscopia con lente de tres espejos (Goldmann) y fondo de ojo bilateral en midriasis farmacológica con Tropic-

mida al 1%. A cada paciente se le solicitó además una angiografía retinal con fluoresceína.

RESULTADOS

Se estudiaron 55 pacientes con trombosis retiniana sin evidencia precisa de etiología. De ellos, se encontró asociada etiología trombofílica sólo en 17 casos, 11 mujeres y 6 hombres, todos con un promedio de edad de 60 años (30-85). De las mujeres, 81% tenía más de 50 años; 66,6% de los hombres eran menores de 50.

El grupo sin etiología trombofílica asociada al cuadro trombótico (esto es, los 38 pacientes restantes), tenía un promedio de edad de 62 años (22-86) y 76,5% presentaba una oclusión de vena central. De los factores de riesgo sistémico de trombosis venosa retinal, 58,8% tenía hipertensión arterial; 29,4% dislipidemia; y 5,8% diabetes mellitus.

El estudio de factores sistémicos asociados a la etiología trombofílica se muestra en la Tabla

Tabla 1. Factores asociados a las trombofilias

Caso	Factor asociado	HH	SAF	FV-Leiden	G20210a	Def PS	Def PC
1	No					+	
2	Dislipidemia		+			+	
3	Ateromatosis carotídea bilateral		+				
4	Hx Fliar trombosis, dislipidemia, C. coronaria		+				
5	Hx personal trombosis, HTA +	+	+				
6	Hx personal trombosis, HTA +			+			
7	Hx personal trombosis, dislipidemia			+			
8	HTA +, ACO						+
9	Dislipidemia, ACO					+	
10	Hx personal trombosis, HTA +				+	+	
11	HTA +, DM +, cáncer	+					
12	HTA +, DM +, C. coronaria			+			
13	HTA +, DM +	+					
14	HTA +, dislipidemia	+					
15	No		+				
16	No	+	+				
17	HTA +, dislipidemia, glaucoma	+	+		+		

HH: hiperhomocisteinemia; SAF: síndrome antifosfolípido; G20210A: mutación del gen de la protrombina G20210A; Def PS: deficiencia proteína S; DEF PC: deficiencia proteína C; Hx Fliar: historia familiar; C. coronaria: cardiopatía coronaria; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus.

FIGURA 1. Distribución de trombofilias por edad. PS: Proteína S; PC: Proteína C; G20210A: Mutación del gen de la protrombina G20210A; RPCa: Resistencia a la proteína C activada; AAC: Anticuerpos anticardiolipinas; AL: Anticoagulante lúpico; HH: Hiperhomocisteinemia.

1. De ellos, la mayoría se asocian a factores de riesgo de trombosis arterial como hipertensión arterial (53%), dislipidemia (35%), diabetes mellitus (17,6%), y, en menor proporción, a antecedentes personales de trombosis o cáncer, propios de las trombosis venosas. Excepcionalmente, en un caso se demostró un factor local: glaucoma.

Las trombofilias detectadas se describen en la Tabla 1. De ellas, las más frecuentes fueron síndrome antifosfolípido, en 7 casos (4 con anticuerpos anticardiolipina y 3 con anticoagulante lúpico), hiperhomocisteinemia en 6 (uno con mutación MTHFR +) y RPCa-Factor V Leiden en 3. De los 17 pacientes con trombofilia, 5 de ellos presentaban trombofilia combinada (Tabla 1).

Al estudiar las trombofilias por edad, las de tipo únicamente hereditario, como la deficiencia de PC o PS, mostraron una tendencia (no estadísticamente significativa) a presentarse en grupos etarios menores, mientras que las adquiridas, como SAF o hiperhomocisteinemia, en grupos etarios mayores (Figura 1).

Desde el punto de vista oftalmológico, se presentaron 12 casos de trombosis de vena central de retina y 5 de rama, con 1/3 de casos isquémicos

FIGURA 2. Tipos de trombosis asociadas a trombofilias. TVCR: Trombosis de vena central de retina; TVR: Trombosis de rama venosa retinal.

cos en las de vena central (Figura 2). De las trombosis isquémicas su distribución por sexo y etiología se aprecia en la Tabla 2.

Las características visuales de los casos más graves con trombosis, se resumen en la Tabla 3.

DISCUSIÓN

El concepto clásico de trombofilia ha variado con los últimos descubrimientos en esta área. Así puede definirse como una condición clínica en que existe una mayor propensión, hereditaria o adquirida, a la aparición de trombosis venosa o arterial debido a una anormalidad en la hemostasis. En general, en la literatura, dicha patología se expresa antes de los 50 años, pero en casos de trombosis venosa retiniana (central o de rama), puede presentarse a cualquier edad³⁴. Esto último, se ajusta a procesos adqui-

ridos como el síndrome antifosfolípido o la hiperhomocisteinemia.

Esta serie clínica de 55 pacientes no tiene por objeto determinar la prevalencia de trombofilia en pacientes que padecen trombosis venosa retiniana. El alto número de casos del universo estudiado puede estar determinado por los antecedentes de trombosis familiar o personal que claramente orientan a trombofilia.

Las principales causas de trombosis venosa retiniana fueron el síndrome antifosfolípido, la hiperhomocisteinemia, la RPCa o Factor V Leiden (Tabla 2). Estos resultados coinciden con la literatura, la cual, en su mayoría se refiere a casos de trombosis venosa retiniana asociada a Factor V Leiden o Síndrome Antifosfolípido^{10,22,35,36}, lo que contrasta con etiologías más infrecuentes de carácter hereditario como la deficiencia de Proteína C o S.

Existen trabajos recientes que describen la presencia de uno o más factores asociados sistémicos o locales en trombosis venosas retinianas². En éste, los más relevantes fueron: la hipertensión arterial con 9 de los 17 casos, dislipidemia en 6 y diabetes mellitus en 3. Es de particular importancia investigar los antecedentes de trombosis venosas previas (4 casos) o de factores desencadenantes como: uso de anticonceptivos orales (2 casos de las 10 mujeres), el reposo prolongado, una cirugía reciente y trauma o embarazo, porque aumentan el riesgo de trombosis en pacientes con trombofilia (Tabla 1).

Tabla 2. Distribución de trombosis retiniana por sexo y etiologías

Trombosis isquémicas	TVCR	TVR
Hombres	2	1
Mujeres	2	1
Etiologías	Hiperhomocisteína (3)* A lúpico Mutación G20210A	RPCa A lúpico

TVCR: Trombosis de vena central de retina; TVR: Trombosis venosa de rama; RPCa: Resistencia a la proteína C; Mutación G20210A: mutación gen de la protrombina G20210A.

Tabla 3. Características oftalmológicas de los pacientes con trombosis venosas retinianas de tipo isquémico

Caso N°	Tipo trombosis	AV inicial	AV final	Complicación
1	TVCR	20/400 a 1 mt	20/200	GNV
5	TVCR	lmp	lmp	—
11	TVCR	cds	lbp	Hemorragia vítrea
12	TVR	20/40	lbp	Hemorragia vítrea
13	TVCR	20/400	20/400	—
16	TVR	20/400	20/400	Edema macular

TVCR: Trombosis de vena central de retina; TVR: Trombosis venosa de rama; lmp: luz mala proyección; cds: cuenta dedos; GNV: Glaucoma neovascular.

La etiología trombofílica en trombosis venosa de retina debe considerarse en todo paciente por las siguientes razones:

1. Existencia de base de un estado de hipercoagulabilidad que hace más probable la aparición de trombosis especialmente cuando existe un factor de trombofilia. De hecho, en pacientes con OCVR se ha demostrado elevación de fragmento 1+2 de la protrombina, factor VII activado y Dímero D³⁷.
2. La presencia de factores sistémicos puede asociarse a trombofilias, que se han descubierto recientemente, y se ignora con precisión su frecuencia real. Sin embargo, es importante investigarlas cuando existen factores desencadenantes de trombosis venosa como: reposo prolongado, cirugía, embarazo y uso de anticonceptivos.
3. Algunas trombofilias son susceptibles de tratamiento. Así, los casos de hiperhomocisteinemia y mutación de MTHFR pueden mejorar con la administración de complejo B (B6 y B12) y ácido fólico. En otras situaciones, como el síndrome antifosfolípido, se ha utilizado ticlopidina, heparina de bajo peso molecular o ambos. No existen publicaciones que demuestren la necesidad de

usar tratamientos antitrombóticos o anticoagulantes en todos los pacientes.

Es importante resaltar que en este trabajo se estudiaron simultáneamente las trombofilias más importantes, porque ha sido una limitante de varias publicaciones que sólo incluyen causas aisladas.

Ante la presencia de cualquier factor de trombofilia existe la ineludible necesidad de efectuar un estudio de laboratorio completo. Ello, porque en 25% de los casos los factores, hereditarios o adquiridos, son múltiples³⁸ y con una supraadición que eleva el riesgo de trombosis. En nuestro trabajo, cerca de 30% de los casos presentaban una trombofilia combinada, lo que concuerda con lo descrito en la literatura.

Por todo lo anterior, el estudio de trombofilias debe iniciarse con las causas más frecuentes: como síndrome antifosfolípido, hiperhomocisteinemia y resistencia a la proteína C activada. Además tienen que descartarse factores sistémicos como: hipertensión arterial y antecedentes de trombosis previas para poder aplicar un tratamiento racional ante la presencia de todos estos factores etiológicos.

REFERENCIAS

1. PRISCO D, MARCUCA R. Retinal vein thrombosis: risks factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 308-11.
2. HAYREH SS, ZIMMERMAN B, MC CARTHY MJ, PODHAJSKY P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 61-77.
3. FONG A, SCHATZ H. Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol* 1993; 37: 393-417.
4. AREND O, REMKY A, JUNG F, KIESEWETTER H, REIM M, WOLF S. Role of rheologic factors in patients with acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1996; 103: 80-6.
5. BERNARD AG, CHANABAL A, LE LONG F. Elevated erythrocyte aggregation in patients with central retinal vein occlusion and without conventional risk factors. *Ophthalmology* 1994; 101: 1483-7.
6. THE EYE DISEASE CASE-CONTROL STUDY GROUP. Risks factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 545-54.
7. RATH E, FRANCK R, SHIN D, KIM CH. Risks factors for retinal vein occlusions: a case control study. *Ophthalmology* 1992; 99: 509-14.
8. THE CENTRAL VEIN OCCLUSION STUDY GROUP. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 486-91.
9. KLEINER RC, NAJARIAN LV, SCHATTEN S, JABS DA, PATZ A, KAPLAN HJ. Vaso-occlusive retinopathy associated with anti-phospholipid antibodies (lupus anticoagulant retinopathy). *Ophthalmology* 1989; 896-904.
10. COBO-SORIANO R, SÁNCHEZ-RAMÓN S, APARICIO MJ, TEJEIRO MA, VIDAL P, SUÁREZ-LEOZ M ET AL. Antiphospholipid antibodies and retinal thrombosis in patients without risk factors: a prospective case-control study. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 725-32.
11. WIEHENS B, SCHRODER J, POTZSCH B, ROCHELS R. Primary antiphospholipid antibody syndrome and retinal occlusive vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 848-50.

12. GLACET-BERNARD A, BAYANI N, CHRETIEN P, COCHARD C, LELONG F, COSCAS G. Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 790-5.
13. CROWTHER MA, KELTON JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification. *Ann Intern Med* 2002; 138: 128-34.
14. BAUER KA. The trombophilias: well defined risks factors with uncertain therapeutics implications. *Ann Intern Med* 2001; 135: 367-73.
15. CHAK M, WALLACE GR, GRAHAM EM, STANFORD MR. Thrombophilia: genetic polymorphisms and their association with retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 883-6.
16. HANSEN L, KRISTENSEN HL, BEK T, INGERSLEV J. Markers of thrombophilia in retinal vein thrombosis. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 523-8.
17. GREVEN CM, WEABER RG, OWEN J. Protein S deficiency and bilateral branch retinal artery occlusion. *Ophthalmology* 1991; 98: 33-4.
18. GREINER K, HAFNER G, DICK B, PEETZ D, PRELLWITZ W. Retinal vascular occlusion and deficiencies in the protein C pathway. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 69-74.
19. PEREIRA J, QUIROGA T, GOYCOLEA M, HIDALGO P, KALTWASSER G, MEZZANO D. Resistencia a la proteína C activada: estudio de laboratorio y prevalencia del defecto en la población chilena. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 663-8.
20. LARSSON J, HILLARP A, OLAFSDOTTIR E, BAUER B. Activated protein C resistance and anticoagulant proteins in young adults with central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 634-7.
21. JOHNSON MT, EL-DEFRAWY S, HODGE WG, LEONARD BC, KERTES PJ, TAYLOR S ET AL. Prevalence of factor V Leiden and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion. *Retina* 2001; 21: 161-6.
22. CIARDELLA AP, YANUZZI LA, FREUND KB, DIMICHELE D, NEJAT M, DE ROSA J. Factor V Leiden, activated protein C resistance and retinal vein occlusion. *Retina* 1998; 18: 308-15.
23. INCORVAIA C, LAMBERTI G, PARMEGGIANI F, FERRARESI P, CALZOLARI E, BERNARDI F ET AL. Idiopathic central retinal vein occlusion in a thrombophilic patient with the heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 247-8.
24. BOYD S, OWENS D, GIN T, BUNCE K, SHERAFAT H, PERRY D ET AL. Plasma homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase C677T and factor II G20210A polymorphisms, factor VIII, and VWF in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1313-5.
25. GLUECK CH, BELL H, VADLAMANI L, GUPTA A, FONTAINE R, WANG P. Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis: possible causes of retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 43-9.
26. LIP P, BLANN AD, JONES AF, LIP G. Abnormalities in haemorheological factors and lipoprotein (a) in retinal vascular occlusion: implications for increased vascular risk. *Eye* 1998; 12: 245-51.
27. VAN TIEBURG NH, ROSENDAL FR, BERTINA RM. Thrombin activable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000; 95: 2855-9.
28. PIANKA P, ALMONG Y, MAN O, GOLDSTEIN M, SEAL B, LOEWENSTIEN A. Hyperhomocysteinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2000; 107: 1588-92.
29. CAHILL M, KARABATZKI M, MELEADY R, REFSUM H, UELAND P. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 154-7.
30. JACQUES PF, BOSTOM AG, WILLIAMS RR, ELLISON RC, ECKFELDT JH. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996; 93: 7-9.
31. WENZLER EM, RADEMAKERS A, BOERS G, CRUYSSBERG J, WEBERS CA. Hyperhomocysteinemia in retinal artery and retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 162-7.
32. JUHAN-VAGUE I, ALESSI MC, MAVRI A, MORANGE PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insuline resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1575-9.
33. MILLS JD, GRANT PT. Insuline resistance, haemostatic factors and cardiovascular risk. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002; 2: 19-26.
34. FONG AC, SCHATZ H, MC DONALD HR, BURTON TC, MABERLEY AL, JOFFE L. Central retinal vein occlusion in young adults (papillophlebitis). *Retina* 1992; 12: 3-11.

35. VINE AK, SAMAMA MM. Screening for resistance to activated protein C and the mutant gene for factor V: Q506 in patients with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 673-6.
36. GOTTLIEB JL, BLICE JP, MESTICHELLI B. Activated protein C resistance, factor V leiden, and central retinal vein occlusion in young adults. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 577-9.
37. BANDELLO F, D'ANGELO S, PARLAVECCHIA M, TAVOLA A, DELLA VALLE P, BRANCATO R ET AL. Hypercoagulability and high lipoprotein (a) levels in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 1994; 72: 39-43.
38. MANUCCI PM. The measurement of multifactorial thrombophilia. *Thromb Haemost* 2002; 88: 1-2.

Agradecimientos:

División Diagnóstica Laboratorio Abbott.