



ORIGINAL

Perfil lipídico y concentraciones séricas de ácido fólico, vitamina B12 y homocisteína en pacientes con obstrucción venosa retiniana



José Javier Napal Lecumberri^{a,*}, Paula González Bores^a, Alicia Cuesta Marín^a, Francisco Alejandro Caballero Avendaño^a, Jose Manuel Olmos Martínez^{a,b} y Jose Luis Hernández Hernández^{a,b}

^a Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, España

^b Universidad de Cantabria, Santander, España

Recibido el 13 de mayo de 2020; aceptado el 13 de julio de 2020

Disponible en Internet el 14 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Obstrucción venosa retiniana;
Perfil lipídico;
Ácido fólico;
Vitamina B₁₂;
Homocisteína

Resumen

Antecedentes: La obstrucción venosa retiniana (OVR) se relaciona fundamentalmente con los factores de riesgo vascular (FRV).

Objetivos: Analizar el perfil lipídico y las concentraciones séricas de ácido fólico, vitamina B₁₂ y homocisteína, en pacientes con OVR y un grupo control poblacional.

Pacientes y métodos: Estudio de casos y controles. Los pacientes con OVR fueron estudiados a lo largo de un periodo de 11 años.

Resultados: Se incluyeron 368 casos y 325 controles de similar edad y sexo. En los pacientes con OVR respecto a los controles, las concentraciones de HDL colesterol y de ácido fólico fueron menores (52 [43-63] mg/dL vs. 55 [46-66]; p = 0,016 y 7 [5-10] ng/mL vs. 9 [7-13]; p < 0,0001, respectivamente) y las de colesterol no HDL y de homocisteína fueron mayores (148,9 ± 37,3 mg/dL vs. 142,9 ± 3; p = 0,03 y 13,4 [11,2-18,2] μmol/L vs. 11,1 [9,0-14,4]; p < 0,0001). Aunque las cifras de colesterol total, cLDL y triglicéridos fueron mayores y las concentraciones de vitamina B₁₂ fueron menores en los pacientes con OVR, estas diferencias no fueron significativas.

Conclusiones: Los pacientes con OVR tienen concentraciones más bajas de colesterol HDL y de ácido fólico y cifras de colesterol no HDL y homocisteína más elevadas que los controles poblacionales de similar edad y sexo. En estos pacientes, además del perfil lipídico, podría ser útil la determinación de la homocisteína, el folato y la vitamina B₁₂, así como el tratamiento de sus alteraciones.

© 2020 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josejavier.napal@scsalud.es (J.J. Napal Lecumberri).

KEYWORDS

Retinal vein occlusion;
Lipid profile;
Folate;
Vitamin B₁₂;
Homocysteine

Lipid profile and serum folate, vitamin B₁₂ and homocysteine levels in patients with retinal vein occlusion**Abstract**

Background: Retinal vein occlusion (RVO) is mainly related with vascular risk factors (VRF).

Objectives: To analyze the lipid profile and serum folate, vitamin B₁₂ and homocysteine levels, in patients with RVO and a population-based control group.

Patients and Methods: Case-control study. Patients with RVO were assessed during an 11-year period.

Results: We included 368 patients and 325 controls of similar age and sex. HDL cholesterol and folate levels were lower (52 [43-63] mg/dL vs. 55 [46-66]; $p = 0.016$ and 7 [5-10] ng/mL vs. 9 [7-13]; $p < 0.0001$, respectively) and non-HDL cholesterol and homocysteine levels higher (148.9 ± 37.3 mg/dL vs. 142.9 ± 34.5 ; $p = 0.03$ and $13.4 [11.2-18.2]$ $\mu\text{mol/L}$ vs. $11.1 [9.0-14.4]$; $p < 0.001$) in patients with RVO than controls. Although total cholesterol, LDL-c, and triglyceride levels were higher and serum vitamin B₁₂ levels were lower in RVO patients, these differences did not reach statistical significance.

Conclusions: RVO-patients have lower serum HDL-C and folate levels and higher non-HDL-C and serum homocysteine levels than population-based controls of similar age and sex. In patients with RVO, apart from the lipid profile, determination of serum homocysteine, folate and vitamin B₁₂ levels might be useful, as well as the treatment of their alterations.

© 2020 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La obstrucción venosa retiniana (OVR) es la segunda causa de afectación retiniana tras la diabetes mellitus y representa, por tanto, una importante causa de pérdida de visión^{1,2}. Según el grado de la obstrucción retiniana se clasifica en central o periférica, siendo esta última tres veces más frecuente³. La OVR se relaciona fundamentalmente con los factores mayores de riesgo vascular (FRV), especialmente la hipertensión arterial (HTA), y en este sentido la OVR se considera una manifestación de la arterioesclerosis. La dislipemia es un FRV bien definido asociado con la OVR, pero, sin embargo, es poco conocida la importancia de las características del perfil lipídico y del tratamiento hipolipemiante en esta enfermedad^{4,5}.

Por otro lado, la trombofilia se ha implicado en la patogénesis de la OVR, aunque con menor relevancia que los FRV. En este sentido, destaca la importancia de la trombofilia adquirida, definida por el síndrome antifosfolípido y por la hiperhomocisteinemia⁶⁻⁸. Esta última, relacionada tanto con la arterioesclerosis como con la trombofilia, habitualmente es la consecuencia de la deficiencia de folato y, en menor medida, de la de vitamina B₆ y B₁₂⁹. Sin embargo, no está bien definida en la actualidad la relación entre las concentraciones séricas de ácido fólico y de vitamina B₁₂ y el desarrollo de OVR^{10,11} y, en nuestro conocimiento, no hay estudios al respecto en nuestro país.

Con base en lo anterior, el objetivo del presente trabajo ha sido analizar el perfil lipídico y las concentraciones séricas de ácido fólico, de vitamina B₁₂ y de homocisteína, en los pacientes con OVR y un grupo control de la población general de similar edad y sexo.

Pacientes y métodos

Se estudiaron de forma prospectiva todos los pacientes diagnosticados de OVR por el Servicio de Oftalmología desde diciembre de 2008 hasta octubre de 2019, con base en criterios clínicos, fundoscópicos y angiográficos que fueron remitidos al Servicio de Medicina Interna (Cohorte Valdecilla) y un grupo control de sujetos seleccionados de forma consecutiva de la visita de seguimiento anual de una cohorte prospectiva con base poblacional (Cohorte Camargo)^{12,13}. El estudio se realizó en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, un hospital terciario que sirve como referencia a una población de 350.000 habitantes en Cantabria.

Todos los pacientes fueron valorados en la consulta de Medicina Interna dentro de los primeros 10 días a partir del diagnóstico de la OVR y en la consulta inicial se realizó un estudio basal de laboratorio. En los pacientes con OVR, se optimizó el tratamiento de los FRV, de tal forma que, aproximadamente el 90% de nuestros pacientes presentaban un valor de LDL colesterol < 100 mg/dL y una cifra de TA $< 140/80$ al año de la visita basal. Se prescribió vitamina B₁₂, ácido fólico o ambos si se objetivaba una deficiencia de alguno de ellos. En el caso de hallarse una hiperhomocisteinemia (> 15 $\mu\text{mol/L}$) con valores normales de ácido fólico y vitamina B₁₂, se prescribía un comprimido diario de 400 microgramos de ácido fólico y dos microgramos de cianocobalamina durante al menos tres meses. Esto se llevó a cabo de este modo porque habíamos observado, al iniciar el estudio, que en 10 pacientes con hiperhomocisteinemia y sin evidencia de déficit de fólico o vitamina B₁₂, dicho tratamiento durante tres meses corrigió la hiperhomocisteinemia en el 80% de ellos.

Recogida de los datos

La recogida de los datos se realizó mediante un cuestionario estandarizado en una base de datos informatizada. Dicho cuestionario incluía datos demográficos (edad y sexo), clínicos y pruebas de laboratorio. El estudio fue aprobado por el comité ético regional y todos los sujetos dieron el consentimiento informado.

VARIABLES CLÍNICAS

Las variables clínicas registradas fueron: la diferenciación entre OVR central o de rama (temporal o nasal), el peso, la talla, la adicción tabáquica, la presencia de hipertensión arterial (tensión arterial mayor o igual de 140, 90 mmHg o recibir tratamiento antihipertensivo farmacológico), de diabetes mellitus, de acuerdo con los criterios de la *American Diabetes Association*¹⁴, de dislipemia (colesterol total o triglicéridos mayor que 230 mg/dL y 150 mg/dL, en al menos dos determinaciones después de ayunas de 24 horas, o recibir tratamiento hipolipemiante) y el tratamiento con estatinas.

Parámetros de laboratorio

Las extracciones se realizaron en la vena antecubital entre 8:00-10:00 a.m., con un periodo de 12 horas de ayuno. El perfil bioquímico, se realizó en el laboratorio de Bioquímica del mismo centro con un autoanalizador Advia® 2400 (Siemens) e incluyó la determinación de: perfil lipídico (colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad LDL, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (HDL), colesterol no HDL y triglicéridos, expresados en mg/dL). Se calcularon diversos índices aterogénicos (IA): colesterol total/HDL, colesterol LDL/HDL, colesterol no HDL/HDL, triglicéridos/HDL¹⁵.

Las concentraciones plasmáticas de ácido fólico y de vitamina B₁₂ fueron determinadas mediante un inmunoanálisis competitivo por quimioluminiscencia directa (Advia Centaur de Bayer) con unos valores de referencia de 2,6-20 ng/mL para el ácido fólico y de 211-911 pg/mL para la vitamina B₁₂.

Las concentraciones séricas de homocisteína (μmol/L), se determinaron inicialmente mediante un nefelómetro (Siemens). A partir de junio 2012 se realizó un cambio de la técnica y se determinó mediante quimioluminiscencia (Immolute 2000 Xpi; Siemens), la extracción se realizaba en el hospital se mantenía en hielo, se analizaba antes de tres horas, y se consideraron elevados si eran superiores a 15 μmol/L. Para evitar las variaciones atribuibles al cambio de técnica excluimos las realizadas por nefelometría y solo analizamos la homocisteína realizada mediante quimioluminiscencia, en los pacientes y en los controles. En la mayoría de los pacientes y controles las concentraciones de fólico y de vitamina B₁₂ se determinaron a partir de junio de 2012. Antes de esta fecha solo se analizaba en los sujetos con sospecha clínica o por los hallazgos de laboratorio de dicho déficit vitamínico.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media ± desviación estándar o mediana y rango intercuartílico y las cualitativas como porcentajes. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba t de Student o U-de Mann-Whitney, según la distribución de los parámetros, y las variables cualitativas mediante las pruebas de Fisher o χ^2 . Para analizar la posible asociación de las concentraciones de folato, vitamina B₁₂ e hiperhomocisteinemia con la presencia de OVR se construyeron modelos de regresión logística crudos y ajustados por la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), el hábito tabáquico y la presencia de FRCV clásicos (hipertensión, diabetes y dislipemia). Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

Se estudiaron 368 pacientes con OVR y 325 controles. La OVR fue periférica en 254 casos (69%); 248 temporal y seis nasal, y fue central en 114 (31%).

En la [tabla 1](#) se comparan las variables demográficas, los valores de los lípidos séricos (colesterol total, LDL, HDL, no-HDL y triglicéridos), los índices aterogénicos (IA) y el porcentaje de casos y controles que recibían tratamiento con estatinas.

En los pacientes y los controles que no recibían tratamiento con estatinas, las cifras de LDL fueron de $134,3 \pm 32,6$ vs. $125,6 \pm 26,9$ mg/dL ($p = 0,04$). La distribución del colesterol LDL, HDL y triglicéridos mg/dL en los pacientes con OVR (n, %) fue: LDL < 116 mg/dL, 151 (41%); 89 casos LDL < 100 (24,2%) y cinco pacientes tenían un LDL < 55 mg/dL. HDL: varones $149 > 40$ (76,8%), mujeres $115 > 50$ (66,1%), 264 varones o mujeres > 40 o 50 , respectivamente (71,7%); triglicéridos: 63 (17,1%) > 150 .

Los valores séricos de ácido fólico, de vitamina B₁₂, de homocisteína y las alteraciones porcentuales de estos parámetros en los casos y en los controles se detallan en la [tabla 2](#).

Las concentraciones de ácido fólico (OR 0,94, IC95% 0,89-0,98; $p = 0,011$) y la hiperhomocisteinemia (OR 2,73, IC 95% 1,57-4,73; $p < 0,0001$) se asociaron con la presencia de OVR. Dichos valores persistían significativos tras el ajuste por la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo y los FRCV (hipertensión, dislipemia y diabetes mellitus). No se halló asociación de la OVR con las concentraciones de vitamina B₁₂ (OR 0,99, IC 95% 0,99-1,00; $p = 0,13$).

Discusión

La Cohorte Valdecilla representa la cohorte prospectiva de pacientes con OVR con un seguimiento más prolongado de las reportadas en la literatura (11 años en la actualidad).

La hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron significativamente más prevalentes en nuestros pacientes con OVR que en los controles, dato concordante con lo publicado en la literatura^{6,7,16,17}. No observamos diferencias en el índice de masa corporal ni en la prevalencia de eventos cardiovasculares previos en ambos grupos.

Tabla 1 Datos demográficos y valores de parámetros lipídicos convencionales e índices aterogénicos en pacientes con OVR y en controles

	OVR N = 368	Controles N = 325	p
Edad, años	67,9 ± 12,8	68,6 ± 8,8	0,45
Sexo, varón/mujer	194/174	151/174	0,10
IMC, kg/m ²	28,9 ± 4,9	28,9 ± 4,6	0,99
Diabetes mellitus, n (%)	89 (24,2)	52 (16,0)	0,008
Hipertensión arterial, n (%)	266 (72,3)	173 (53,2)	< 0,0001
Eventos cardiovasculares* n (%)	49 (13,3)	35 (10,8)	0,31
Colesterol total, mg/dL	203,8 ± 39,9	200,1 ± 37,9	0,21
LDL, mg/dL	125,7 ± 34,9	120,9 ± 31,8	0,06
HDL, mg/dL	52 (43-63)	55 (46-66)	0,016
Triglicéridos, mg/dL	113,4 ± 59,3	104,5 ± 37,6	0,05
Colesterol no HDL, mg/dL	148,9 ± 37,3	142,9 ± 34,5	0,03
Colesterol total / HDL	3,75 (3,20-4,42)	3,59 (3,03-4,19)	0,003
LDL/HDL	2,33 (1,80-2,77)	2,19 (1,69-2,57)	0,001
Colesterol no HDL/HDL	2,75 (2,19-3,41)	2,59 (2,04-3,19)	0,003
Triglicéridos/HDL	1,97 (1,29-2,82)	1,82 (1,36-2,64)	0,62
Estatinas, n (%)	110 (33,0)	118 (36,6)	0,067

HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; OVR: obstrucción venosa retiniana.

Valores expresados en media ± DE o mediana (rango intercuartílico) o porcentaje.

* Incluye cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.

Tabla 2 Valores séricos de ácido fólico, vitamina B₁₂, homocisteína y porcentaje de sus alteraciones, en pacientes con obstrucción venosa retiniana (OVR) y en el grupo control

	OVR		Controles		p
	n	Valor	n	Valor	
Ácido fólico, ng/mL	187	7 (5-10)	110	9 (7-13)	< 0,0001
Vitamina B ₁₂ , pg/mL	191	374 (284-465)	113	393 (320-484)	0,09
Homocisteína, μmol/L	170	13,4 (11,2-18,2)	109	11,1 (9-14,4)	< 0,0001
Déficit de ácido fólico	1	0,5%	0	0%	0,9
Déficit de vitamina B ₁₂	16	8,4%	7	6,2%	0,49
Hiperhomocisteinemia	72	42,4%	23	21,3%	< 0,0001

Deficiencia de vitamina B₁₂ (< 211 pg/mL); Déficit de ácido fólico (< 2,6 ng/mL); hiperhomocisteinemia (> 15 μmol/L).

Valores expresados como mediana (rango intercuartílico) o porcentaje.

En este estudio hemos tratado de responder a algunos aspectos menos conocidos de la enfermedad como son su relación con el perfil lipídico y con las concentraciones de ácido fólico, vitamina B₁₂ y homocisteína. Hemos constatado que, en los pacientes con OVR, los valores de HDL eran significativamente más bajos en los casos que en los controles. También observamos que las concentraciones séricas de ácido fólico fueron significativamente más bajas y los de homocisteína más elevadas, que en el grupo control poblacional.

Aunque las concentraciones séricas de colesterol total, LDL y triglicéridos fueron más elevadas en los pacientes con OVR que en los controles, las diferencias no resultaron significativas. Esta falta de significación puede ser la consecuencia de que un elevado porcentaje de pacientes y controles, mayor en el caso de estos últimos, ya recibían tratamiento hipolipemiente, fundamentalmente con estatinas, en el momento de la OVR. Así, cuando analizamos los

sujetos que no recibían estatinas sí observamos diferencias significativas en las cifras de LDL entre los casos y los controles. Sin embargo, el HDL, que se modifica menos con los tratamientos farmacológicos, resultó ser significativamente menor en los pacientes con OVR. El HDL es una partícula lipoproteica antiaterogénica que actúa en el transporte reverso del colesterol y que posee efectos beneficiosos vasculares y antitrombóticos¹⁸. Además, en nuestros pacientes con OVR el colesterol no HDL y los índices aterogénicos, como el de Castelli (colesterol total/HDL) o la relación LDL/HDL eran significativamente más elevados en pacientes con OVR. Estos índices representan indicadores de riesgo con un mayor valor predictivo que el de sus datos aislados ya que integran dos potentes componentes del riesgo vascular y los sujetos con elevación de estos cocientes tienen un mayor riesgo cardiovascular con base en un mayor desequilibrio entre el colesterol vehiculado por las lipoproteínas más aterogénicas y el de las lipoproteínas con efecto protector. No

obstante, como reportaban Oriol et al.¹⁹, al analizar el perfil lipídico anterior a un evento vascular, los parámetros no son excesivamente elevados de tal manera que la mayoría de nuestros pacientes con OVR se agruparon en los intervalos lipídicos de riesgo moderado (LDL < 100-159, HDL > 40/50 (varones/mujeres), triglicéridos < 150 mg/dL).

Por todo ello, y teniendo en cuenta que la arteriosclerosis es el pilar fundamental en la patogenia de la OVR, el perfil lipídico de los sujetos con la enfermedad, con una cifra menor de HDL y un perfil aterogénico más desfavorable (índices aterogénicos más elevados) y cifras más elevadas de triglicéridos, son congruentes con el papel patogénico desfavorable de la dislipemia en la OVR. La etiopatogenia de OVR es multifactorial en este sentido, OMahoney et al.²⁰, sugieren que es consecuencia de la dislipemia en un 20%, mientras que de la hipertensión lo es en un 48%. Kim et al.⁴, en un estudio de una cohorte nacional, constataron una asociación entre las concentraciones bajas de HDL y el riesgo de desarrollar una OVR. También Newman-Casey et al.²¹, sugirieron que la disminución de las concentraciones de HDL y la elevación de las concentraciones séricas de triglicéridos, eran factores de riesgo para el desarrollo de una OVR de rama.

A pesar de presentar menores valores séricos de ácido fólico y vitamina B₁₂, en esta última su diferencia no fue estadísticamente significativa, la deficiencia de estas vitaminas, definida por el límite inferior de normalidad de nuestro laboratorio, es poco frecuente en los pacientes con OVR. Esto podría deberse, a que no hay un punto de corte definido a partir del cual aumenta el riesgo vascular, sino que éste puede incrementarse de forma progresiva a medida que disminuyen los valores séricos de folato y vitamina B₁₂²².

Los trabajos que han analizado la asociación entre las concentraciones de vitamina B₁₂ y ácido fólico y la OVR han arrojado resultados diversos. Así, Sofi et al.¹⁰, analizaron 262 pacientes con OVR y el mismo número de controles y concluyeron que las concentraciones bajas de vitamina B₆ (OR 4,03; IC 95%, 2,58-6,31; p < 0,0001) y de ácido fólico (OR 6,13; IC 95%, 3,85-9,76, p < 0,0001) se asociaban con la OVR y eran independientes de los FRV clásicos. Sin embargo, estos autores no encontraron ninguna relación significativa de la OVR con las concentraciones de vitamina B₁₂. Ferrazzi et al.²³, en una serie de 64 pacientes con OVR observaron valores disminuidos de ácido fólico y de vitamina B₁₂, aunque las diferencias no fueron significativas. Finalmente, Minniti et al.¹¹, sí hallaron una asociación significativa entre las concentraciones bajas de vitamina B₁₂ y la OVR periférica, en 94 pacientes con OVR y 71 controles.

Las concentraciones de ácido fólico, de vitamina B₁₂ y de homocisteína, que depende de ellos, son consecuencia tanto de los hábitos nutricionales como del consumo de algunos fármacos como la metformina o los inhibidores de la bomba de protones²⁴. Respecto a la homocisteína, diferentes estudios han hecho constar que sus valores séricos son más elevados en los pacientes con OVR, independientemente del sexo, de la edad y de los FRV^{6,25-30}. La hiperhomocisteinemia se relaciona fundamentalmente con la deficiencia de folato y, en menor medida, con deficiencias del complejo vitamínico B o con enfermedades sistémicas como la insuficiencia renal⁹. Además, es un factor de riesgo independiente

de arteriosclerosis y tiene un efecto multiplicativo con otros FRV, como el tabaco o la hipertensión arterial, y también tiene un efecto trombofílico³¹.

Cattaneo et al.³¹, y Rimm et al.³², han mostrado que el ácido fólico y la vitamina B₁₂ son también factores independientes de riesgo de eventos vasculares trombóticos, tanto arteriales como venosos. En este sentido, diversos autores han sugerido que las vitaminas del grupo B y el folato, juegan un papel en la aparición de la OVR, independientemente de su influencia sobre las concentraciones séricas de homocisteína^{10,11,23}.

Wright et al.³³, en estudios poblacionales, observaron que la administración oral de ácido fólico disminuye en un 25% las concentraciones de homocisteína y la vitamina B₁₂ lo hace en un 7%. El tratamiento de la hiperhomocisteinemia y de los déficits vitamínicos puede, por tanto, revertir este FRV, por lo que se ha recomendado su utilización, en prevención secundaria, en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, incluida la OVR^{32,33}. Sin embargo, al día de hoy, no se ha demostrado su eficacia en disminuir los eventos vasculares con esta estrategia terapéutica.

Diferentes autores han observado un aumento significativo de los eventos vasculares en pacientes con OVR, fundamentalmente accidentes cerebrovasculares³⁴⁻³⁶. De hecho, Park et al.³⁴, constataron que este aumento sucede a partir del primer mes del episodio de OVR y, por ello, se recomienda optimizar el control de los FRV clásicos (hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo) y se sugiere controlar otros factores de riesgo (hiperhomocisteinemia) para prevenir nuevos eventos vasculares^{30,37}.

Este trabajo presenta como limitación que las determinaciones de ácido fólico, de vitamina B₁₂ y de homocisteína solo fueron realizadas en la mitad de los casos y en un tercio de los controles lo que nos hace ser cautos a la hora de interpretar los resultados. Además, no se puede descartar totalmente la presencia de OVR asintomática en los sujetos control, aunque esta posibilidad es remota.

En síntesis, los pacientes con OVR tienen valores séricos de HDL y de ácido fólico significativamente más bajos y valores de colesterol no HDL y homocisteína más altos que los controles poblacionales de similar edad y sexo. En estos pacientes, además del estudio del perfil lipídico, puede ser útil la determinación de la homocisteína, del ácido fólico y de la vitamina B₁₂, así como considerar el tratamiento de sus alteraciones. Si dicho tratamiento es eficaz en la prevención de recurrencias de la OVR o en el desarrollo de nuevos eventos vasculares en estos pacientes, es algo que puede merecer la pena investigar en estudios prospectivos diseñados a tal efecto.

Financiación

El trabajo ha sido financiado en parte con fondos de una beca del IS Carlos III (P115/00521).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion pooled data from population studies from the United States, Europe Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117:313–9.
2. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol*. 2014;724–80.
3. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond)*. 2011;25:981–8.
4. Kim J, Lim DH, Han K, Kang SW, Ham DI, Kim SJ. Retinal vein occlusion is associated with low blood high-density lipoprotein cholesterol: a nationwide cohort study. *Am J Ophthalmol*. 2019;205:35–42.
5. Al-Janabi A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Statins in retinal disease. *Eye (Lond)*. 2018;32:981–91.
6. Napal JJ, Sedano C, Cañal J, Hernández JL. Trombofilia y factores de riesgo vascular en la obstrucción venosa retiniana. *Rev Clin Esp*. 2013;213:229–34.
7. Lisa M, Córdoba A, Hernández JL, Pérez R, Napal JJ. Factores de riesgo vascular, fibrilación auricular no valvular y obstrucción venosa retiniana. *Rev Clin Esp*. 2017;217:188–92.
8. Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, Wollersheim H, Bredie SJH. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*. 2005;93:1021–6.
9. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:324–32.
10. Sofi F, Marcucci R, Bolli P, Giambene B, Sodi A, Fedi S, et al. Low vitamin B6 and folic acid levels are associated with retinal vein occlusion independently of homocysteine levels. *Atherosclerosis*. 2008;198:223–7.
11. Minniti G, Calevo MG, Giannattasio A, Camicione P, Armani U, Lorini R, et al. Plasma homocysteine in patients with retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24:735–43.
12. Hernández JL, Olmos JM, Romaña G, Llorca J, Martínez J, Castillo J, et al. Influence of vitamin D status on the effect of statins on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3304–9.
13. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int*. 2016;27:105–13.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care*. 2011;34:S11–61.
15. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea A, Díaz Á, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arterioesclerosis. *Clin Investig Arterioescler*. 2017;29:86–91.
16. Lisa M, Vieitez M, Salmón Z, Qiu S, Hernández JL, Napal JJ. La hipertensión arterial y el score de Framingham de riesgo vascular en la obstrucción venosa retiniana. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2019;36:193–8.
17. Napal JJ, Neila S, Pérez-Montes R, Sierra I, Ruiz S, Hernández JL. The role of coagulation disorders in patients with retinal vein occlusion. *QJM*. 2016;109:97–102.
18. Sentí M, Masià R, Pena A, Elosua R, Aubó C, Bosch M, et al. [Anthropometric and dietary determinants of blood levels of HDL cholesterol in a population-based study. The REGICOR study. Researchers of the REGICOR study]. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:979–87.
19. Oriol PA, Badía T, Romaguera A. Control lipídico y factores de riesgo asociados, antes del padecimiento del primer evento cardiovascular. *Clin Investig Arterioescler*. 2019;31:141–51.
20. O'Mahoney PRA, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:692–9.
21. Newman-Casey PA, Stem M, Talwar N, Musch DC, Besirli CG, Stein JD. Risk factors associated with developing branch retinal vein occlusion among enrollees in a United States managed care plan. *Ophthalmology*. 2014;121.
22. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995;274:1049–57.
23. Ferrazzi P, Di Micco P, Qualgla I, Rossi LS, Bellatorre AG, Gaspari G, et al. Homocysteine, MTHFR C677T gene polymorphism, folic acid and vitamin B12 in patients with retinal vein occlusion. *Thromb J*. 2005;3:3–13.
24. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016;17:44, doi: 10.1186/s40360-016-0088-3.
25. Martínez F, Furió E, Fabiá MJ, Pérez AV, González-Albert V, Rojo-Martínez G, et al. Risk factors associated with retinal vein occlusion. *Int J Clin Pract*. 2014;68:871–81.
26. McGimpsey U, Woodside JV, Cardwell C, Cahill M, Chakravarthy U. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2009;116:1778–87.
27. Sottilotto G, Siboni SM, Latella C, Oriana V, Romeo E, Santoro R, et al. Hyperhomocystinemia and C677T MTHFR genotype in patients with retinal vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;16:549–53.
28. Li D, Zhou M, Peng X, Sun H. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: an updated meta-analysis. *BMC Ophthalmology*. 2014;14:147.
29. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997;277:1775–81.
30. Hernández JL, Lisa M, Napal JJ, Córdoba A, Olmos JM, Ruiz S, et al. Serum Homocysteine Levels in Patients with Retinal Vein Occlusion in a Spanish Population. *J Ophthalmic Res Ocular Care*. 2017;1:12–7.
31. Cattaneo M, Lombardi R, Lecchi A, Bucciarelli P, Mannucci PM. Low plasma levels of vitamin B(6) are independently associated with a heightened risk of deep-vein thrombosis. *Circulation*. 2001;20:2442–6.
32. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA*. 1998;279:359–64.
33. Wright AD, Martin N, Dodson PM. Homocysteine, folates, and eye. *Eye*. 2008;22:989–93.
34. Park SJ, Choi NK, Yang BR, Park KH, Woo SJ. Risk of stroke in retinal vein occlusion. *Neurology*. 2015;85:1578–84.
35. Stem MS, Talwar N, Comer GM, Stein JD. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013;120:362–70.
36. Zhong C, You S, Zhong X, Chen GC, Xu T, Zhang Y. Retinal vein occlusion and risk of cerebrovascular disease and myocardial infarction: a meta-analysis of cohort studies. *Atherosclerosis*. 2016;247:170–6.
37. Garcia-Horton A, Al-Ani F, Lazo-Langner A. Retinal vein thrombosis: The Internist's role in the etiologic and therapeutic management. *Thromb Res*. 2016:118–24.