

Alfredo García Lavana  
Mónica Pérez de Arcelus  
Josemaría Caire y González Jauregui

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

# ENFERMEDAD OCLUSIVA VASCULAR RETINIANA Y DEL NERVIÓ ÓPTICO

"NUEVOS" Y "VIEJOS" FACTORES DE RIESGO

Actualización 2008

# RETI LUT

Más cerca de **AREDS 2**  
en nutrientes esenciales

INFORMACIÓN NUTRICIONAL	Por cápsula	CDR*
<b>Ácidos grasos omega 3 de cadena muy larga</b>		
Ácido docosahexaenoico (22:6 $\omega$ 3, DHA)	350 mg	—
Ácido eicosapentaenoico (20:5 $\omega$ 3, EPA)	42,5 mg	—
Ácido docosapentaenoico (22:5 $\omega$ 3, DPA)	25 mg	—
<b>Vitaminas</b>		
Vitamina C (ácido ascórbico)	60 mg	100%
Vitamina E (d- $\alpha$ -tocoferol)	10 mg $\alpha$ -TE	100%

	Por cápsula	CDR*
<b>Oligoelementos</b>		
Zinc	12,5 mg	83%
Cobre	1 mg	—
<b>Sustancias bioactivas</b>		
Luteína	5 mg	—
Zeaxantina	1,4 mg	—
<b>Valor energético</b>		
kcal	5,6	
kJ	23,3	

\*CDR: Cantidad Diaria Recomendada

## Freno nutricional a la progresión de la DMAE



I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N



Edita: Domènec Pujades

ISSN: 84-1887-4096

© Artículo: Alfredo García Layana, Mónica Pérez de Arcelus y Josemaría Caire y González Jauregui

© Revista: Laboratorios Thea

Todos los derechos reservados. No se permite reproducir, almacenar en sistemas de recuperación de la información ni transmitir alguna parte de esta publicación, cualquiera que sea el medio empleado (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación, etc.), sin el permiso previo de los titulares de los derechos de la propiedad intelectual.

Impresión: Eurográfica Sant Vicenç

Depósito legal: B-9565/2007

Laboratorios Thea publica íntegramente los manuscritos recibidos de sus legítimos autores sin introducir modificaciones en los mismos y, por ello, no se hace responsable de las opiniones e informaciones contenidas en los artículos.

 **Thea**  
**INNOVACIÓN**

Número 52. Septiembre 2008

## ÍNDICE

Introducción .....	4
“Los clásicos” .....	4
Oclusiones arteriales .....	4
Exudados algodanosos .....	4
Oclusión de la arteria central de la retina o de sus ramas .....	5
Oclusión de la arteria carotídea (Síndrome de isquemia ocular) .....	7
Oclusiones venosas retinianas .....	8
Neuropatía óptica isquémica .....	12
“Los nuevos” .....	14
El concepto de trombofilia .....	14
Hiperhomocisteinemia .....	15
¿Hay que tratar la hiperhomocisteinemia? .....	91
Deficiencias en los factores anticoagulantes naturales: proteína C, proteína S, antitrombina III, factor V de Leiden .....	21
Proteína C y proteína S .....	21
El factor V de Leiden o resistencia a la proteína C activada .....	22
Receptor Endotelial de la Proteína C Reactiva (EPCR) .....	22
Ancicuerpos antifosfolípido .....	24
El polimorfismo C807T/G873A del gen de A glicoproteína plaquetaria la / IIa, un nuevo factor de riesgo para la oclusión venosa retiniana .....	2
Bibliografía .....	28

## INTRODUCCIÓN

Los procesos oclusivos en el polo posterior constituyen la segunda patología vascular más frecuente en el ojo tan sólo por detrás de la retinopatía diabética. Muchas veces el pronóstico visual del paciente no es bueno, pero además hay que tener en cuenta que la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes puede estar aumentada.

Cuando un paciente es diagnosticado de una trombosis venosa, de una oclusión de una arteria retiniana o de un infarto en el nervio óptico surgen en él una gran cantidad de dudas, para muchas de las cuales todavía no tenemos respuestas. ¿Por qué me ha pasado esto? ¿Me va a pasar en el otro ojo? ¿Me puede pasar en otro sitio del cuerpo? ¿Puedo hacer algo para prevenirlo?

Actualmente, existe un creciente interés en identificar los factores de riesgo implicados en la aparición de estos procesos. Algunos factores predisponentes son ya clásicos, mientras que otros han empezado recientemente a cobrar importancia. El conocimiento y corrección de estos factores es una labor más del oftalmólogo, ya que en ocasiones las oclusiones vasculares retinianas están poniendo de manifiesto un proceso sistémico, con un incremento de la morbilidad y mortalidad asociado.

## “LOS CLÁSICOS”. FACTORES PREDISPONETES CLÁSICOS

### OCLUSIONES ARTERIALES

#### Exudados algodonosos

La retina normalmente está irrigada a partir de la arteria carótida interna, vía la arteria oftálmica a través de la arteria central de la retina y las arterias ciliares. La oclusión de las pequeñas arteriolas retinianas se manifiestan como exudados algodonosos. En la mayoría de los casos son indicadores de una enfermedad sistémica, siendo la más común de ellas la diabetes.

Brown encontró una causa en el 95 % de los pacientes con exudados algodonosos<sup>1</sup>. Por eso ante todo paciente en el que se encuentren exudados algodonosos es obligatorio el buscar una causa sistémica como la diabetes, la hipertensión arterial o la presencia de una retinopatía no isquémica asociada al SIDA.

No se trata de verdadero exudados. La alteración en el metabolismo celular retiniano produce una alteración en el flujo axoplásmico en la capa de fibras con acumulación de detritus celulares y edema que parecen ser los responsables del color blanquecino de los “exudados”. Los exudados algodonosos son inespecíficos (Tabla 1) y tienden a desaparecer en un período que oscila entre unas semanas a unos meses.

TRAUMA	Embolismo de líquido amniótico Cirugía cardíaca Émbolo graso Enfermedad de Purtscher Retinopatía por radiación
INFECCIÓN	SIDA Neuroretinitis de Leber Neumonía Fiebre reumática Endocarditis bacteriana subaguda Tifus
ONCOLÓGICAS	Myxoma atrial Caquexia carcinomatosa Linfoma de Hodgkin Leucemia Mieloma múltiple Feocromocitoma
CONGÉNITA	Drusas del nervio óptico Asa arteriolar peripapilar
HEMATOLÓGICAS	Anemia Disproteinemias Leucemias Trombocitopenias
SISTEMA DIGESTIVO/ ENDOCRINO	Pancreatitis aguda Diabetes Cirrosis Úlcera gástrica
ENFERMEDADES DEL COLÁGENO	Enfermedad de Behçet Dermatomiositis Artritis reumatoide Lupus Arteritis temporal Poliarteritis nodosa
ENFERMEDADES VASCULARES	Enfermedad oclusiva coroidea Hipotensión Hipovolemia Neuropatía óptica isquémica Hipertensión arterial Enfermedad vascular renal Toxemia gravídica Aterosclerosis Arteriosclerosis
OTRAS CAUSAS	Amiloidosis

### Oclusión de la arteria central de la retina o de sus ramas

Este proceso afecta con mayor frecuencia a personas cuya edad se acerca a la séptima década de la vida. Su cuadro es bien conocido por todos los oftalmólogos, provocando una pérdida visual indolora y unilateral. En los casos de oclusión de sólo una de las ramas, la pérdida de visión será variable y se producirá una pérdida de campo visual correspondiente a la zona afectada. Con frecuencia puede haber antecedentes de amaurosis fugax, de accidentes isquémicos transitorios o incluso de ictus. En la oclusión de la arteria central de la retina es característica la aparición de una mancha rojo cereza (Fig. 1). La retina se encuentra pálida debido al edema intracelular que se produce en el ámbito de las células ganglionares y al cúmulo de detritus secundaria a la necrosis celular. A nivel foveolar no hay células ganglionares y la retina es lo suficientemente delgada como para dejar ver el color rojo de la circulación coroidea.

El origen suele ser embólico (Fig. 2). En tres cuartas partes de los pacientes existen datos de enfermedad oclusiva carotídea (conocida o no) y/o de hipertensión arterial. La presencia de una enfermedad cardíaca como una valvulopatía o de otras vasculopatías son también causas comunes, aunque en estos casos la edad de los pacientes puede ser menor.

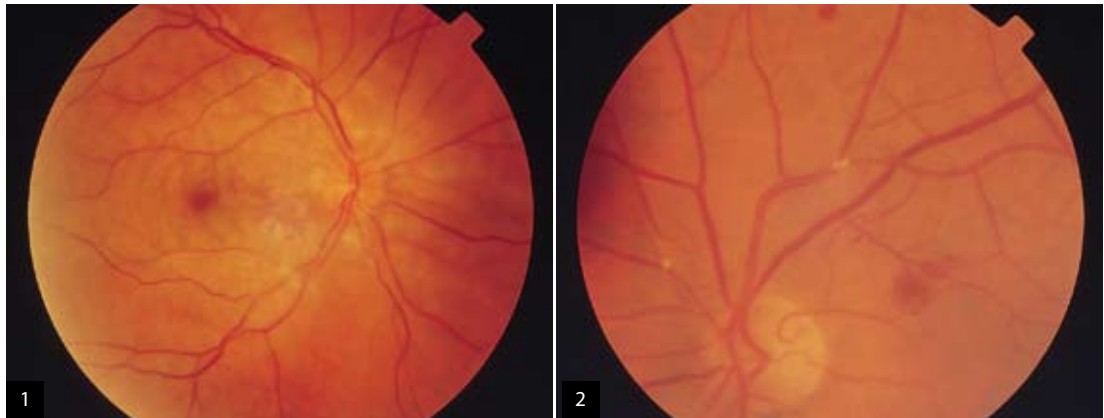
El sitio de obstrucción a menudo es en una bifurcación arterial y el émbolo normalmente se ha desplazado por el torrente circulatorio hasta quedar enclavado en ese sitio. Rosencontró que las ramas arteriales temporales se afectan en un

98 % de los casos y el émbolo es visible en el 62 % de los ojos<sup>2</sup>.

Varios estudios han demostrado una disminución en las tasas de supervivencia de estos pacientes comparados con controles de su misma edad<sup>3-5</sup>. Ello es debido probablemente a la presencia de factores sistémicos como la hipertensión arterial, estenosis carotídea, diabetes, valvulopatías o hiperhomocisteinemia.

**Figura 1.** Oclusión de la arteria central de la retina con 10 días de evolución. Se observa la mancha rojo cereza y el edema blanco lechoso de la retina central. En el lado nasal la retina ha recobrado un color más normal, mientras que el nervio óptico mantiene una apariencia conservada.

**Figura 2.** Émbolos de colesterol en las arterias nasal y temporal superior. Se han formado colaterales y shunts arterio-arteriales para salvar la obstrucción. Uno de los shunts va de la arteria temporal superior a una arteria ciliarretiniana.



Afortunadamente, la afectación bilateral es infrecuente y su aparición debe hacer sospechar el diagnóstico de arteritis de la temporal<sup>6</sup>. En estos casos es imprescindible iniciar tratamiento con corticoides incluso antes de recibir los resultados de la VSG.

El tratamiento suele ser poco eficaz, ya que normalmente se inicia pasado demasiado tiempo desde la instauración del cuadro. Recientemente se está postulando la posibilidad de actuar de una manera distinta, protegiendo la retina de los efectos nocivos de la hipoxia más que intentar restaurar el flujo sanguíneo. Se ha demostrado que la mayor parte del daño celular que acontece después de un período de isquemia sucede durante el período de reperfusión<sup>7</sup>. En casos de ictus o de daño en la médula espinal se ha comprobado que durante la reperfusión se producen fenómenos de acidosis intracelular, la liberación de radicales libres y otros mediadores químicos de daño celular que actúan como sustancias excitotóxicas. En estos procesos se ha planteado la utilización de la hipotermia o incluso el coma barbitúrico a fin de disminuir el metabolismo celular y proteger a la célula del daño acidótico. Esta actitud parece poco aplicable en oftalmología, pero otras opciones como el uso de antioxidantes que también han sido propuestos junto a las anteriores medidas<sup>8</sup> es una interesante línea de investigación.

El empleo de antioxidantes para prevenir el daño secundario al proceso de isquemia-reperfusión es una interesante línea de investigación en la actualidad.

### Oclusión de la arteria carotídea (síndrome de isquemia ocular)

Este cuadro infrecuente debe ser sospechado en un paciente mayor con un cuadro unilateral de dolor periocular, pérdida variable de visión, rubeosis de iris con o sin hipertensión ocular, y un aspecto de fondo de ojo que recuerda a una oclusión venosa central, salvo por el hecho de que no existe la tortuosidad vascular venosa característica sino atenuación. La mortalidad de estos casos en cinco años llega al 40 %<sup>9</sup>. (Tabla 2)

Casos en las obstrucciones arteriales retinianas			
ÉMBOLOS	ENDÓGENOS	Émbolos de fibrina y plaquetas endógenos (placas ulceradas de la arteria carótida) Émbolos de colesterol (con frecuencia asociados a los anteriores) Émbolos calcificados (valvulopatías)	
		Émbolos de leucocitos	Vasculitis Retinopatía de Purtscher Endocarditis séptica
		Émbolos de grasa	Fractura de huesos largos
		Émbolo de líquido amniótico	
		Émbolos tumorales	Melanoma maligno Adenocarcinoma de pulmón Mixomas
		Agregación de eritrocitos	Anemia falciforme
		Coagulación intravascular diseminada	
	EXÓGENOS	Aire Catéteres, prótesis, válvulas Silicona Corticoides Talco	
TROMBOSIS		Ateroesclerosis	
VASCULITIS	OCULAR	Toxoplasmosis Citomegalovirus	
	SISTÉMICAS	Arteritis de la temporal Liberación de émbolos de leucocitos (enfermedades del colágeno)	
	EXÓGENAS	Post-radioterapia	
VASOESPASMO		Migraña	
COMPRESIÓN EN EL NERVIÓ ÓPTICO		Drusas del nervio óptico Papilitis Papiledema Neuropatía óptica isquémica Inyección retrobulbar Hemorragia en la vaina del nervio óptico Oclusión venosa central Tumores	

## OCCLUSIONES VENOSAS RETINIANAS

Las oclusiones venosas retinianas (OVR) se encuentran entre las más frecuentes de las patologías retinianas. En un estudio israelita la incidencia en cuatro años de padecer una OVR en personas de 40 o más años fue de 2,14 ‰. Esta cifra ascendía a 5,36 ‰ en pacientes mayores de 64 años. El conocimiento de ciertas condiciones médicas asociadas con este proceso tiene importantes implicaciones en el estado general de salud del paciente.

El cuadro oftalmoscópico ofrece pocas dudas. Casi siempre se observan numerosas hemorragias en llama en la zona afectada (Fig. 3). Si la oclusión es de la vena central se suelen asociar un marcado edema del nervio óptico, con dilatación y tortuosidad de las venas. En los casos isquémicos se suelen encontrar numerosos exudados algodonosos, normalmente más de 10.

En un estudio histopatológico, Green encontró que la formación de trombos es el factor primario en las OVR. La proliferación endotelial y la reacción inflamatoria presentes parecen ser efectos secundarios más que primarios<sup>10</sup>.

La razón de la formación del trombo a nivel de la lámina cribosa es desconocida. Algunos de los factores implicados están derivados de ciertas características anatómicas como la íntima proximidad de la arteria y de la vena central de la retina en esta localización, así como el estrechamiento de estos vasos a su paso por la lámina cribosa. Esto puede conducir a la aparición de turbulencias en flujo y la formación de trombos.

Las OVR de rama ocurren siempre a nivel de un cruce arteriovenoso (Figs. 4, 5, 6, 7 y 8). Una de las manifestaciones de la retinopatía esclerohipertensiva es el aplastamiento de la vena bajo la arteria o signo de Gunn. La arteria y la vena comparten una misma adventicia y sus paredes vasculares se encuentran juntas. Aunque tras un análisis histológico algunos autores pusieron en duda que a nivel del cruce arteriovenoso se produzca una auténtica compresión de la vena, lo cierto es que la OVR de rama casi siempre se produce cuando la arteria cruza por encima de la vena. Las OVR se producen con más frecuencia en la década de los 60. Algunos autores han considerado a las OVR en jóvenes como una entidad distinta, pero salvo la edad de los pacientes existen pocos datos para considerarla diferente de otros casos de OVR no isquémica. Con las OVR han sido asociadas muchas condiciones oculares y sistémicas. Así el 40 % de los pacientes con un OVR central tienen un glaucoma de ángulo abierto o esta enfermedad se desarrolla posteriormente. La hipertensión arterial se ha detectado en un 60 % de estos casos. La diabetes y la presencia de enfermedad cardiovascular también son factores de riesgo conocidos. Algunos factores hemáticos también han sido asociados a las OVR. Entre ellos cabe destacar los niveles elevados de colesterol y triglicéridos, y la viscosidad sérica elevada como por ejemplo en la policitemia o la macroglobulinemia de Waldenström, que incluso puede originar un cuadro bilateral<sup>11</sup>.

La hiperviscosidad fue estudiada por Willians y colaboradores en una serie de 87 pacientes con OVR central y 69 controles, encontrando que su elevación era un factor que podría contribuir en



**Figura 3.** Oclusión de la vena central de la retina. Se observan hemorragias en llama en los cuatro cuadrantes. El paciente presentaba un déficit de la proteína S funcional severo.



la patogénesis del proceso por medio del estasis del flujo sanguíneo. Los factores relacionados con la hiperviscosidad son el hematocrito, la viscosidad del plasma o los niveles de fibrinógeno<sup>12</sup>.

El Eye Disease Case-Control Study encontró un mayor riesgo de padecer una OVR central asociado a la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el glaucoma de ángulo abierto. En cambio, el consumo de alcohol, la actividad física y el uso de estrógenos después de la menopausia se mostraron como factores protectores. Este trabajo demostró un perfil aumentado de riesgo cardiovascular en pacientes con OVR central, recomendando el control de sus factores de riesgo con hipolipemiantes, ejercicio físico e hipotensores arteriales<sup>13</sup>.

**Figura 4 (a, b y c).** Oclusión venosa de las ramas temporales superior e inferior. Predomina el cuadro exudativo frente al hemorrágico, por lo que el cuadro puede ser mal diagnosticado si no se observan los dos vasos exangües a partir de sendos cruces arterio-venosos. La paciente tenía hipertensión arterial y niveles elevados de colesterol, triglicéridos y homocisteína en sangre.

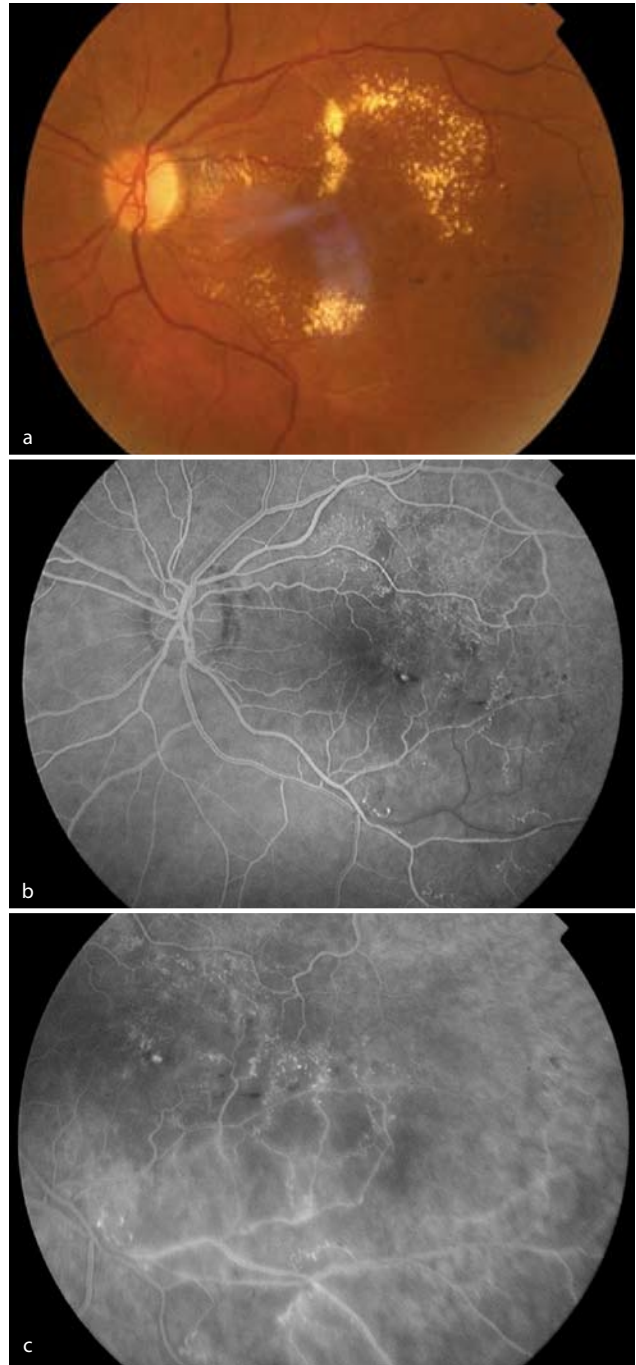


Figura 5. Oclusión venosa de rama temporal inferior, en un paciente con anticuerpos anticardiolipina positivos.

Figura 6. Vaso exangüe tras oclusión venosa de rama producida a nivel de un cruce arteriovenoso en un paciente con hipertensión arterial. Se observa una fibrosis subretiniana macular secundaria al edema padecido. La isquemia existente aconsejó la aplicación profiláctica de fotocoagulación láser, si bien algunos trabajos sugieren esperar para realizarla a que aparezcan los neovasos.



Figura 7 (a y b). La realización de shunts venosos retinocoroideos mediante un disparo de láser de carácter explosivo ha sido una técnica recientemente propuesta para el tratamiento de la oclusión venosa central de la retina. En este caso se produjo una hemorragia vítrea al mes de realizar el tratamiento en la vena nasal inferior. Pese al aclaramiento final de la hemorragia vítrea y prerretinianas la visión no mejoró.

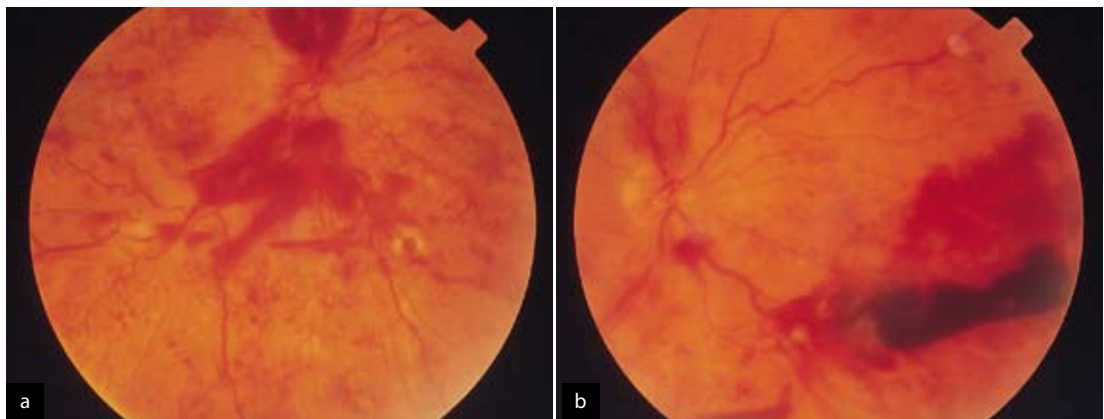
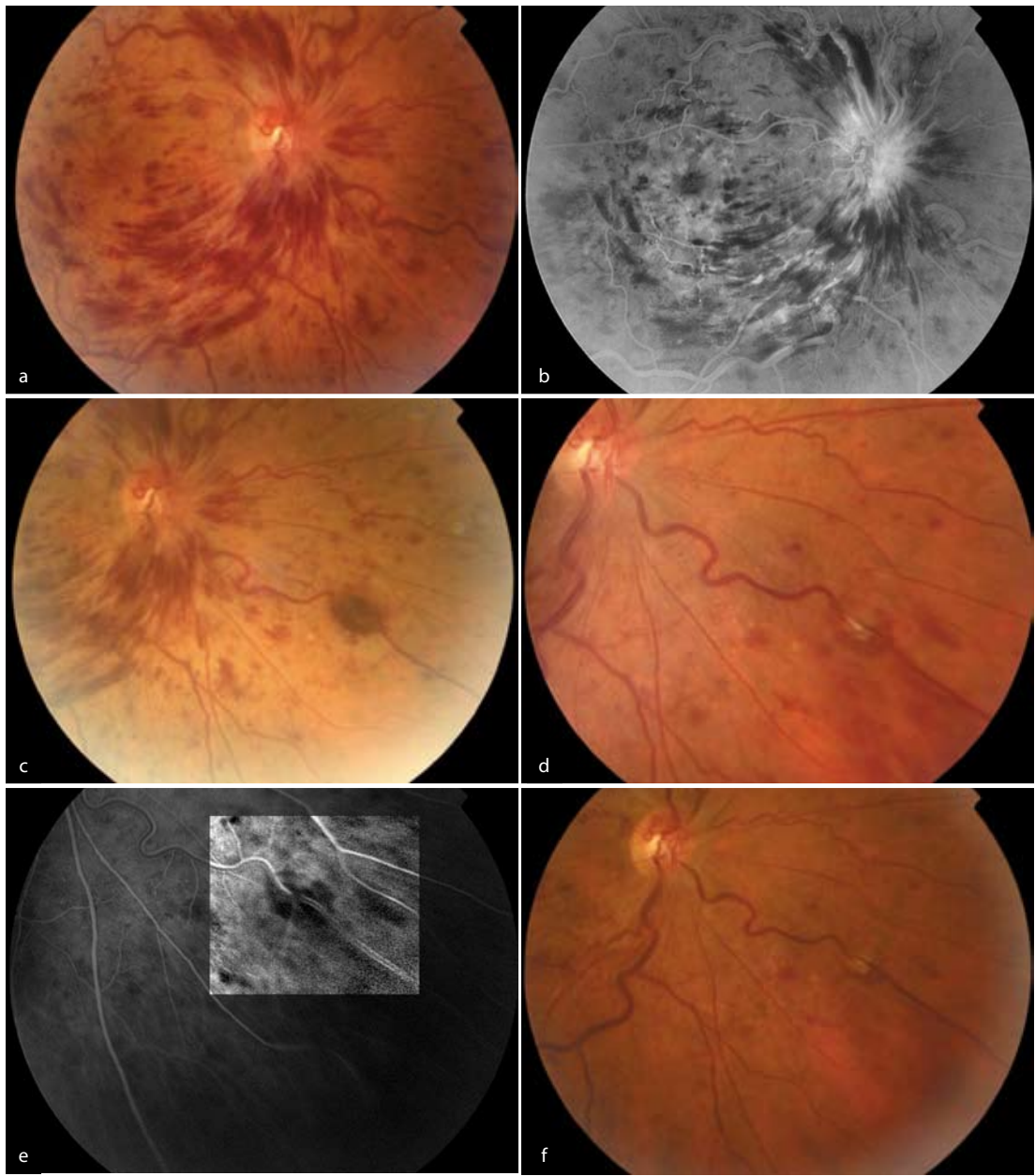


Figura 8. Oclusión de vena central de la retina con su correspondiente angiografía. La agudeza visual era de 0.2 (a y b). Después de discutir los posibles riesgos y beneficios se realiza un shunt venoso en la arcada nasal inferior (c). A los dos meses la visión sigue siendo de 0.2 y se observa flujo laminar a nivel del shunt en la angiografía (d y e). Un mes más tarde las hemorragias se han reabsorbido y la agudeza visual es de 0.3. La evolución fue por tanto muy similar a la que se observa en la evolución natural del proceso (f).



En pacientes jóvenes con OVR una serie demostró una mayor incidencia de muerte de origen cardiovascular<sup>14</sup>. Por eso en un paciente con OVR se hace imprescindible el diagnóstico y tratamiento de las condiciones predisponentes clásicamente reconocidas. (Tabla 3)

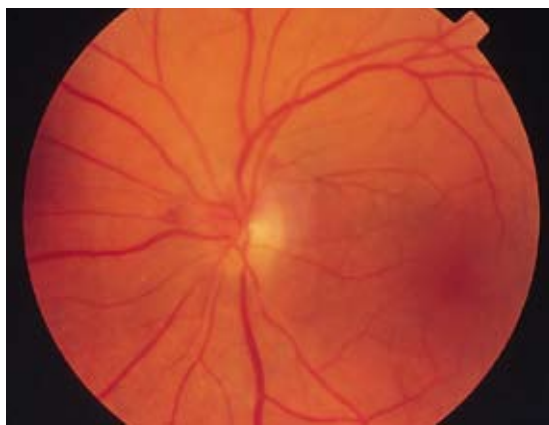
Tabla 3. Factores de riesgo clásicos de las oclusiones venosas retinianas
Glaucoma de ángulo abierto
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Hiperviscosidad sanguínea
Hiperlipidemia
Niveles disminuidos de estrógenos por la menopausia

### NEUROPATÍA ÓPTICA ISQUÉMICA

Este proceso se caracteriza por un infarto a nivel del nervio óptico o más infrecuentemente en su porción retrobulbar, de manera no relacionada con inflamación, desmielinización, infiltración metastásica, compresión por una masa o por congestión difusa orbitaria. Se incluyen en el diagnóstico de isquémica aquellos cuadros relacionados con cuadros severos de hipertensión, la diabetes juvenil, la pérdida brusca sanguínea y la neuropatía postradiación. La oclusión vascular se produce en las arterias ciliares posteriores, lo que se traduce en una isquemia de las fibras nerviosas localizadas anteriores a la lámina cribosa. Olver ha estudiado la configuración anatómica de esta región, encontrando que el llamado círculo de Zinn-Haller constituye una elipse dividida en una porción superior y otra inferior debido a sus puntos de entrada dentro del ojo. Esto provoca una configuración altitudinal del aporte sanguíneo, lo que explica las alteraciones producidas por su oclusión<sup>15</sup>. El cuadro típico es el de una persona de más de 50 años que presenta una pérdida súbita de visión y en cuyo fondo de ojo se observa un edema de papila total

osegmentario que apenas se extiende más allá del nervio, con escasas hemorragias en llama (Figs. 9, 10 y 11). Es frecuente que el paciente note el cuadro por la mañana cuando se levanta. El campo visual puede mostrar desde un defecto altitudinal cuando el infarto es segmentario, hasta una pérdida incluso de la percepción de luz cuando el infarto es total.

Figura 9. Neuropatía óptica isquémica segmentaria en la porción nasal superior del nervio óptico. Se observa hiperemia localizada y alguna hemorragia en llama yuxtapapilar.



Tras una neuropatía óptica isquémica en un ojo existe un alto porcentaje de posibilidades de afectación del segundo ojo (Fig. 10). Beri encontró que la incidencia acumulada en 10 años de afectación contralateral para personas de 45 a 64 años es del 55%; en mayores de 65 años es del 34%, mientras que en menores de 45 es de hasta un 76%; en diabéticos es el 72%,

Figura 10 (a y b). Síndrome de pseudo Foster-Kenedy. En un ojo se observa una neuropatía óptica isquémica con un edema blanquecino de papila. El otro ojo afectado dos años antes muestra una atrofia total de papila.

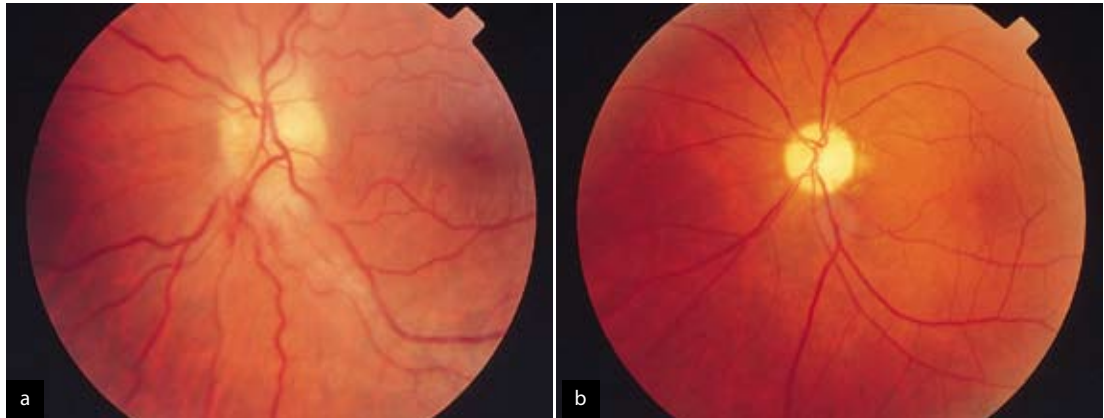


Figura 11. Angiografía de una neuropatía óptica isquémica con hiperfluorescencia en la mitad inferior de la papila.



en hipertensos del 42 % y si ambos factores de riesgo se asocian curiosamente baja a 60 %<sup>16</sup>.

Un aspecto importante a tener en cuenta es el diagnóstico diferencial con la neuropatía óptica de origen arterítico (arteritis de la temporal o de células gigantes). El cuadro aparece a una media de edad algo mayor, y en ocasiones el paciente refiere malestar general, fiebre, claudicación mandibular y la presencia de polimialgia reumática con dolor muscular en los hombros, cuello, muslos y nalgas. En estos casos es preciso iniciar una terapia con corticoides ya que el segundo ojo se puede afectar en cuestión de pocos días. Si cuando se recibe del

laboratorio la VSG está se encuentra por debajo de 40 mm se puede suspender el tratamiento y ya que probablemente no se trataba de una arteritis de la temporal. En esta enfermedad los valores de VSG se encuentran normalmente por encima de 50 mm. La biopsia de la arteria temporal ha caído en desuso debido a la presencia de falsos negativos, poder provocar una demora en el inicio del tratamiento y ser una técnica más invasiva que la determinación de la velocidad de sedimentación. (Tabla 4)

Diabetes mellitus
Hipertensión arterial
Hipercolesterolemia
Excavación papilar pequeña o ausente
Cirugía de catarata (con anestesia retrobulbar o general)
Migraña y jaqueca en racimos
Hipovolemia/anemia aguda
Fibrilación auricular
Cirugía de Bypass coronario
Cateterismo cardíaco

## “LOS NUEVOS”. FACTORES PREDISPONENTES NUEVOS

### EL CONCEPTO DE TROMBOFILIA

En la década de los 90, ya la vista de importantes hallazgos realizados en el campo de la hematología sobre la etiopatogenia de las trombosis, comenzó una línea de investigación tendiente a conocer si estos mismos factores estaban presentes en la enfermedad oclusiva retiniana (venosa y arterial) y del nervio óptico. Después de unos cuantos años de trabajos, parece el momento de hacer un repaso al estado actual de estos trabajos ya que existen importantes datos que deben ser tenidos en cuenta en el manejo de este tipo de pacientes.

Alavez que surgen nuevas respuestas, también aparecen nuevas preguntas que deben ser tenidas en cuenta por el oftalmólogo: ¿Deben ser tratados estos pacientes en centros especializados no sólo oftalmológicos? ¿Quién debe hacer el diagnóstico de los factores sistémicos? ¿Quién debe seguir al paciente?<sup>17</sup>

El primer concepto que hay que aclarar es el de trombofilia. Este concepto se refiere a una mayor predisposición a la formación de trombos. Esta predisposición incluye alteraciones en factores para los cuales el oftalmólogo ya está familiarizado, como los anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina y el anticoagulante lúpico) y otros al menos conocidos como la hiperhomocisteinemia (homocisteína en plasma) y el sistema de anticoagulantes naturales que incluye la proteína C, la proteína S y la antitrombina III.

También existen otros factores cuya alteración predispone a una menor capacidad de lisar el trombo, lo que se conoce como hipofibrinólisis. Este campo de momento está siendo mucho menos explorado e incluye elementos como la lipoproteína Lp(a), el inhibidor del activador del plasminógeno y el análisis mediante PCR de ciertas mutaciones en el gen PAI1.

Hasta la fecha existe una información limitada para entender completamente la patofisiología de la trombosis retiniana, lo que se deriva de tratamientos poco satisfactorios y escasa posibilidad de prevención. Clásicamente se ha pensado que la trombosis juega un papel mucho más importante en las oclusiones venosas retinianas que en las arteriales, donde los fenómenos embólicos son más importantes. Sin embargo, alguno de los factores implicados en la trombofilia, especialmente la homocisteína, se han encontrado relacionados con fenómenos oclusivos tanto venosos como retinianos. Recientemente, Ahuja ha propuesto que la oclusión de la arteria central de la retina está a menudo causada por una trombosis secundaria a un proceso de aterosclerosis a nivel de la lámina cribosa<sup>22</sup>. Curiosamente, los factores de riesgo clásicos implicados en las oclusiones venosas son la hipertensión arterial y la diabetes, condiciones más relacionadas con la arteriosclerosis y la trombosis arterial (desencadenando infartos de miocardio e ictus) que con la oclusión venosa<sup>17,18</sup>. Pero según recuerda el hematólogo Ehlers, en la retina la proximidad de las venas y arterias tanto a nivel central como en sus ramas pueden hacer que la patología arterial influya o incluso llegue a determinar la patología de las venas vecinas<sup>17</sup>.

A nivel periférico extraocular, el 60 % de los casos de tromboembolismo están asociados a la presencia de uno o más factores de riesgo sistémicos de trombosis bien de origen genético o adquirido (trombofilia) (Tabla 5).

### HIPERHOMOCISTEINEMIA

En el 2000 las más importantes revistas oftalmológicas publicaron diversos trabajos en los que se encontró que la hiperhomocisteinemia era un importante factor de riesgo en diversas patologías oclusivas retinianas<sup>19-21</sup>.

La hiperhomocisteinemia se ha demostrado en numerosos estudios como un factor de riesgo de enfermedad vascular independiente del resto de factores conocidos como la hipercolesterolemia, el tabaco, etc. Los niveles elevados de homocisteína se han asociado con arteriosclerosis en el corazón, cerebro y extremidades.

El mecanismo por el que la homocisteína (Hcys) daña la pared de los vasos sanguíneos produciendo efectos protrombóticos parece ser multifactorial<sup>63</sup>. Los mecanismos hasta ahora estudiados incluirían el estrés oxidativo (estrés redox)<sup>64,65</sup>, la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico<sup>66,67</sup>, la alteración de la expresión de varios factores protrombóticos, el efecto mitogénico sobre el músculo liso arterial<sup>68</sup> y la expresión de genes relacionados con el estrés agudo<sup>69</sup>.

Deficiencia de Antitrombina III	2,6 %
Deficiencia de Proteína C	3,6 %
Deficiencia de Proteína S	3,1 %
Deficiencia de plasminógeno	2,0 %
Variante factor V de Leiden	26,5 %
Variante 20210 A	3,1 %
Hiperhomocisteinemia	17,6 %
Anticuerpos antifosfolípido	3,0 %

Varios estudios han demostrado que la Hcys también puede causar efecto citotóxico directo al modificar la estructura proteica mediante la creación de puentes disulfuro y modificando la función de las células del vaso. Según la hipótesis de la Hcys-tiolactonasa sugiere que mediante la conversión metabólica de la Hcys al metabolito reactivo Hcys-tiolactona, ésta contribuiría a la toxicidad en humanos<sup>70</sup>.

En algunos casos la hiperhomocisteinemia se debe a anomalías genéticas en alguno de los sistemas enzimáticos que actúan en la vía metabólica de la homocisteína. Los más importantes son el MTHFR y la cistationina  $\beta$ -sintetasa. En los homocigotos de estas anomalías, la hiperhomocisteinemia está elevada que el aminoácido se llega a excretar en orina (hiperhomocistinuria). Si estos pacientes no son adecuadamente tratados suelen presentar trombosis severas en edades jóvenes. Sin embargo, este cuadro es infrecuente. Pero recientemente se ha descubierto una variedad termolábil del enzima MTHFR. Esta variedad está presente entre un 5 al 16 % de la población de forma homocigota y hasta en un 50 % en forma heterocigota.

Pese a ser éste un factor importante, parece que existen otros factores no menos trascendentes que influyen en la hiperhomocisteinemia como son la edad, el sexo, ciertos medicamentos como el metrotexate, el consumo de café, la insuficiencia renal y sobre todo una dieta insuficiente en vitamina B6, B12 y ácido fólico. Se hubieron encontrado concentraciones inadecuadas de folatos o de una o más de las vitaminas del grupo B en dos tercios de todos los casos de hiperhomocisteinemia en el anciano<sup>23</sup>.

Los análisis de homocisteína total en plasma deben ser realizados teniendo en cuenta ciertas peculiaridades. Las muestras deben tomarse por la mañana en ayunas. La noche anterior no se debe realizar una cena rica en proteínas (estamos midiéndolo un aminoácido). La sangre se recoge en un tubo con EDTA y se centrifuga inmediatamente para separar el plasma de las células sanguíneas. Esto evita el rápido incremento de homocisteína que se produce cuando la sangre se deja a temperatura ambiente. El plasma debe ser transportado en hielo hasta el laboratorio donde se realiza la medición mediante HPLC<sup>20</sup>.

El riesgo asociado a la hiperhomocisteinemia parece ser concentración dependiente y no atribuible a otros factores de riesgo conocidos. Dado que se ha encontrado un mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica en individuos asintomáticos con niveles de homocisteína por encima de 11  $\mu\text{mol/l}$ , Omenn ha recomendado tener los niveles de homocisteína en el rango de 9-10  $\mu\text{mol/l}$ <sup>21</sup>.

Piankay y colaboradores han estudiado 74 casos de oclusión vascular ocular y compararon sus niveles de homocisteína con 81 controles. Tenían hiperhomocisteinemia 18 de 40 (45%) pacientes con una neuropatía óptica isquémica, 8 de 13 (61,5%) pacientes con oclusión de la arteria central de la retina, 3 de 21 (14,3 %) con oclusión de la vena central de la retina y 8 de los 81 (9,8 %) controles (Fig. 4).



Las diferencias fueron significativas en la neuropatía óptica y en la oclusión de la arteria central de la retina. Además, los pacientes con neuropatía óptica isquémica y hiperhomocisteinemia tenían una mayor incidencia de angina coronaria<sup>19</sup>.

Vine estudió los niveles de homocisteína en 74 casos de oclusión venosa retiniana central y otros 74 controles. Los niveles fueron significativamente superiores en los pacientes con la oclusión venosa. En el 21,6% de éstos las cifras de homocisteína se encontraban por encima del percentil 95 de los valores del grupo control. Además la hiperhomocisteinemia estuvo presente en el 55% de los casos bilaterales, en el 30% de los casos isquémicos y en el 31% de los casos con pérdida visual severa. Por eso, este autor concluyó no sólo que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo en la oclusión venosa sino que además parecía sugerir un peor pronóstico en la evolución de estos pacientes<sup>20</sup>.

Vine recomienda descartar la hiperhomocisteinemia en todos los pacientes con oclusión de la vena central de la retina dado que sus niveles son fácilmente normalizables en la mayoría de los casos mediante complejos vitamínicos que contengan ácido fólico<sup>20</sup>.

Cahill y colaboradores, tras establecer como nivel de hiperhomocisteinemia el de 12  $\mu\text{mol/l}$  o superior, estudiaron el riesgo de enfermedad oclusiva retiniana en una población de 87 pacientes y otros 87 controles. Encontraron que los niveles de homocisteína eran significativamente mayores en los pacientes con oclusiones tanto arteriales como venosas. Tras ajustar el riesgo para otros factores de riesgo convencionales (como glaucoma, hipertensión y diabetes), la homocisteína se mostró como un factor independiente de riesgo con una odds ratio de 2,85 (IC 95 % 1,43-5,68)<sup>21</sup>.

Estos autores recomiendan monitorizar los niveles de homocisteína en la enfermedad oclusiva retiniana y además hacerlo no sólo en casos de pacientes jóvenes. Asimismo son partidarios de iniciar tratamiento con ácido fólico en aquellos casos en los que la homocisteína se encuentre elevada<sup>21</sup>.

Narayanamy y colaboradores han evaluado la prevalencia de hiperhomocisteinemia en ayunas en 29 pacientes con oclusión venosa retiniana central (OVCR) (edad media, 30 +/- 6 años) frente a 57 controles (edad media, 27 +/- 5 años) en una población india. Como resultado 15 de los 29 pacientes con OVCR (51,72%) presentaban hiperhomocisteinemia (> 15 micromoles). El nivel medio de homocisteína era significativamente elevado en pacientes con OVCR (19.1 +/- 13.1 micromoles) comparando con los sujetos sanos (14,7 +/- 6,2 micromoles) con  $p=0,04$ . El aumento de los niveles de Hcys en casos de OVCR estaba asociado con la disminución de metionina ( $p=0,052$ ) y de B12 ( $p=0,001$ ). Un análisis de regresión logística multivariante revelaba una odds ratio de 1,9 (IC 95% 0,50 - 7,16) para Hcys y de 15,9 (IC 95 % 1,50-169,62;  $p=0,022$ ) para metionina. Así pues, según estos autores, los niveles altos de Hcys y bajos de metionina serían factores de riesgo para la oclusión venosa retiniana central en una población india<sup>71</sup>.

Los mecanismos por los que la homocisteína elevada provoca tromboembolismos por ahora no están bien dilucidados. Se ha propuesto que el daño endotelial y la enfermedad aterotrombótica

podrían deberse a: 1, inflamación vascular y aterogénesis mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias; 2, estrés oxidativo, por la producción de superóxido; y 3, estrés del retículo endoplásmico, implicado en la disregulación del metabolismo lipídico, apoptosis e inflamación<sup>72</sup>. Estudios previos basados en la clínica muestran que la homocisteína elevada es un factor de riesgo independiente para la embolia retiniana y otras enfermedades vasculares<sup>73-75</sup>. Brian Chua et al han investigado la asociación entre los niveles de homocisteína y la embolia retiniana mediante un estudio transversal a partir de una población anciana australiana denominada The Blue Mountains Eye Study (BEMS) (n= 3509 edad >48 años, de 1997 a 2000). Tras ajustar los datos obtenidos mediante análisis multivariante los niveles de homocisteína se asociaban con la presencia de embolia retiniana con una odds ratio de 1,2 (IC 95 % 1,0-1,6)<sup>76</sup>. Es decir, mediante dicho estudio poblacional se confirman los hallazgos encontrados en estudios previos basados en la clínica, pero la asociación es débil (cada aumento de desviación estándar en la Hcys se asocia con un 20% de aumento de la odds de embolia retiniana)<sup>73,74</sup>. Los resultados de dicho estudio estarían limitados por la baja potencia de este estudio debido a la baja prevalencia de embolia retiniana (1,7%), por lo que se debería continuar dicha investigación en poblaciones más numerosas, para así confirmar esta asociación, puesto que la embolia retiniana es un predictor importante de infarto y otras enfermedades vasculares<sup>76</sup>.

Paola Ferrazzi y colaboradores han evaluado el metabolismo de la homocisteína en 69 pacientes caucásicos del norte de Italia (edad media 64,1 +/-14,6 años) afectados por OVR, comparándolos con 50 controles, midiendo los niveles de homocisteína (tHcys: en ayunas y tras administrar metionina), cianocobalamina y ácido fólico y buscando la mutación MTHFR (metileno tetrahidrofoato reductasa) C677T<sup>88</sup>. Los niveles de tHcys en ayunas eran significativamente mayores en los pacientes con OVR que en los controles (valor medio 14,7 +/-7,7 vs 10,2 +/-8 nmol/ml). Tras la administración de metionina, los niveles también eran significativamente más altos (valor medio 42,7 +/-23,7 vs 30,4 +/-13,3 nmol/ml). Estos datos concuerdan con los obtenidos en otros estudios. Sin embargo, éste es el primer estudio en el que también se ha evaluado el incremento de la homocisteína total tras administrar metionina y ha resultado significativamente más alto en los pacientes afectados por OVR que en los controles (incremento de Hcys total 27,8 +/-21,5 vs 21,0 +/-16 nmol/ml siendo el valor normal <25 nmol/ml)<sup>88</sup>. Por esta razón, recomiendan hacer un despistaje para Hcys total en plasma en pacientes con reciente OVR, porque permitiría identificar a aquellas personas que se podrían beneficiar del aporte de suplementos nutricionales con vitaminas. Además, los pacientes con OVR también mostraban niveles bajos de ácido fólico y/o vitamina B12, sin embargo las diferencias no eran estadísticamente significativas con respecto al grupo control<sup>88</sup>. Por otro lado, la mutación MTHFR en su forma heterocigota y homocigota eran en el grupo de estudio del 46 % y 29 % respectivamente, frente al 56 % y 4 % en el grupo control<sup>88</sup>, por lo que la forma homocigota TT estaría más asociada con la OVR<sup>88</sup>. Sin embargo no ha sido aún demostrado que la mutación per se sea un factor de riesgo para OVR, por lo que serían necesarias más investigaciones al respecto.

A diferencia de Paola Ferrazzi, para Marcuzzi et al, medir la homocisteína tras administrar metionina no serviría para incrementar la eficacia diagnóstica de hiperhomocisteinemia en pacientes

con OVR, sino que bastaría con una única medida en ayunas para detectar la mayoría de pacientes con OVR (85,7%) con moderada hiperhomocisteinemia<sup>89</sup>. En su estudio evaluaron los niveles de homocisteína total en ayunas y el polimorfismo CBS844ins68 en la cistationin-beta-sintetasa y MTHFR, a 55 pacientes diagnosticados de OVR junto con 65 controles. Solo en aquellos en que los niveles en ayunas eran normales, determinaban los niveles tras administrar metionina. Como resultado hallaron moderada hiperhomocisteinemia en ayunas en el 32,7% (18/55), y en los restantes 37 sujetos, tras administrarles metionina, la prevalencia de moderada hiperhomocisteinemia resultaba ser de tan sólo 8,1% (3/37). Por esta razón, ellos sugieren que el test de sobrecarga con metionina no añade información relevante sobre el metabolismo de la homocisteína<sup>89</sup> ya que además supone una pérdida de tiempo y dobla el número de determinaciones de plasma de cada paciente, con el coste que eso conlleva<sup>89</sup>. Por otro lado, destacar que es el primer estudio en que se ha valorado la variante heterocigota de CBS844ins68 en pacientes con OVR, pero a diferencia de la forma homocigota de MTHFR, no resultó ser significativa en relación a la OVR<sup>89</sup>.

Debido a la elevación del número de casos con niveles altos de homocisteína, el ya mencionado genotipo MTHFR 667 TT ha suscitado un enorme interés con respecto a su relación con la OVR. En contraposición de lo que demuestran estos dos últimos estudios, según Wegery y colaboradores, la mutación MTHFR C677T no estaría relacionada con la oclusión venosa retiniana, a diferencia de la hiperhomocisteinemia<sup>90</sup>, lo cual apoyaría los resultados de otros investigadores como Cahilly y Larsson et al en sus estudios con una población irlandesa y sueca<sup>92,93</sup>. Recordar que la forma homocigota para dicha mutación fue identificada en 1998 por Löwenstein y colaboradores, como factor de riesgo para la oclusión venosa retiniana en una población israelí<sup>91</sup>. Estos mismos autores han concluido mediante otro estudio que dicha mutación, a diferencia de la hiperhomocisteinemia, tampoco estaría relacionada con la oclusión arterial retiniana<sup>95</sup>.

### ¿Hay que tratar la hiperhomocisteinemia?

Actualmente existen estudios prospectivos tratandolos de demostrar si la administración de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12, además de ser capaces de disminuir los niveles de homocisteína en plasma (algo ya demostrado), son capaces de disminuir el riesgo de padecer una enfermedad aterotrombótica vascular. Mientras tanto el debate está abierto sobre si es el momento de actuar y tratar o de esperar. Numerosos investigadores son ya partidarios de recomendar el empleo de suplementos de ácido fólico para incrementar sus niveles en la población general y así reducir la hiperhomocisteinemia. Langman considera tan importante el tema que ha denominado a la homocisteína como el colesterol de los años 90<sup>25</sup>.

Actualmente, la cantidad diaria recomendada de ácido fólico es de 200 µg, aunque hasta hace poco era del doble<sup>24</sup>. La concentración total de homocisteína no alcanza un nivel estable hasta que la ingesta de folatos alcanza los 400 µg al día<sup>24</sup>. Por eso, Omenn<sup>22</sup> y Oakley<sup>26</sup> recomiendan que todo el mundo tome 400 µg de ácido fólico al día, para lo que recomiendan la toma de suplementos vitamínicos.

Piankay colaboradores opinan que teniendo en cuenta la práctica ausencia de toxicidad de los suplementos vitamínicos a las dosis recomendadas, su disponibilidad y su precio asequible, todo paciente con hiperhomocisteinemia debería recibir tratamiento con suplementos vitamínicos además de seguir una alimentación equilibrada rica en frutas, verduras y hortalizas<sup>19</sup>. Estos autores recalcan la importancia de reducir el efecto tóxico de la homocisteína a fin de reducir la probabilidad de un nuevo proceso oclusivo retiniano.

En una población española, Fernández Miranday colaboradores encontraron que la hiperhomocisteinemia es frecuente entre la población con enfermedad coronaria (26%), incrementando su riesgo en 13,5 veces (odds ratio 13,5, IC 95 % 1,8-100,8). Además, en un subgrupo de pacientes coronarios sin factores de riesgo clásicos (no fumadores, sin hipercolesterolemia, sin hipertensión y sin diabetes) el 33% tenían hiperhomocisteinemia. Los niveles de homocisteína eran inversos a los de ácido fólico<sup>27</sup>. Herrero y colaboradores son partidarios de administrar suplementos de ácido fólico para disminuir las complicaciones de la hiperhomocisteinemia en pacientes con trasplante hepático<sup>28</sup>.

Otros autores son partidarios de esperar los resultados de los ensayos controlados con placebo antes de recomendar su utilización. Opinan que cabe la posibilidad de que la hiperhomocisteinemia sea una consecuencia más que una causa de la aterosclerosis. Al parecer, en casos de insuficiencia renal se produce una elevación de la homocisteinemia. Esta observación sugiere que la hiperhomocisteinemia puede ser consecuencia de una nefroesclerosis precoz secundaria a la arteriosclerosis<sup>29</sup>.

Sin embargo, los resultados de un metaanálisis para tratar de cuantificar si la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo vascular realizado por Boushey y colaboradores no ofrecieron duda para sus autores. Un 10% del riesgo en la población con enfermedad coronaria parece ser atribuible a la homocisteína. Lo mismo sucedía con elictusy con la enfermedad vascular periférica. Por cada 5  $\mu\text{mol/l}$  de incremento en los niveles de homocisteína se incrementa el riesgo de enfermedad coronaria en 1,6 en los hombres y en 1,8 en las mujeres.

Estos autores opinan que incrementando la ingesta de ácido fólico en 200  $\mu\text{g}$  al día se podría reducir entre 13.500 y 50.000 el número de muertes al año por enfermedad coronaria en Estados Unidos<sup>30</sup>. Estos autores advierten además de la necesidad de añadir vitamina B12 a los suplementos para evitar enmascarar su déficit tras la administración de ácido fólico<sup>30</sup>.

El hecho tradicionalmente aceptado de que una dieta equilibrada es suficiente para adquirir las cantidades necesarias de micronutrientes y que difícilmente se puede justificar la necesidad de emplear suplementos vitamínicos se tambalea tras los resultados del estudio de Framingham<sup>23</sup>. Es cierto que una hipovitaminosis franca es difícil de diagnosticar en el mundo industrializado, pero por ejemplo en Estados Unidos hay pruebas de que una parte importante de su población ingiere cantidades inadecuadas de muchas vitaminas. Un ejemplo conocido es que la suplementación de ácido fólico reduce en un 70% el riesgo de espina bífida. Al parecer la ingesta de

ácido fólico es inferior a lo adecuado en amplios segmentos de la población como ancianos o mujeres en edad fértil. En Framingham hasta un 20% de la población toma cantidades subóptimas de ácido fólico.

No parece que exista un alto porcentaje de población que tome todos los días cinco piezas de frutas o verduras. Por eso nuevamente Stampfer en el JAMA recomienda la suplementación con ácido fólico hasta que lleguen los datos de los estudios en curso debido a que existen datos de que pueden ser potencialmente mayores los beneficios que los riesgos de esta suplementación<sup>24</sup>.

### DEFICIENCIAS EN LOS FACTORES ANTICOAGULANTES NATURALES: PROTEÍNA C, PROTEÍNA S, ANTITROMBINA III, FACTOR V DE LEIDEN

Pese a que numerosas publicaciones han recogido casos de oclusiones vasculares retinianas asociadas a factores de trombofilia e incluso algunas series han puesto de manifiesto una posible relación causa-efecto, su asociación no se ha mostrado tan fuerte como con el caso de la homocisteína. En cambio su relación con la trombosis periférica extraocular parece demostrada (Tabla 5).

#### Proteína C y proteína S

Si el delicado balance entre factores procoagulantes y anticoagulantes se desvía hacia la coagulación, conlleva a un estado trombofílico. En este equilibrio la vía anticoagulante de la proteína C está bien establecida como un importante mecanismo fisiológico en la inhibición del proceso de la coagulación. La proteína C y la proteína S son proteínas anticoagulantes vitamina K dependientes. Su función es frenar la cascada de la coagulación sanguínea. La proteína C se activa por la trombin y la trombomodulina. La proteína S actúa como cofactor de la proteína C. El 60% de esta proteína se encuentra unida a la fracción C4b del complemento, mientras que la fracción libre es la única capaz de actuar como cofactor de la proteína C. Estas proteínas actúan como anticoagulantes degradando los factores procoagulantes Va y VIIIa.

Las anomalías en las proteínas C y S son infrecuentes, sucediendo en aproximadamente el 0,5% de la población. Su presencia parece ser un factor claro de trombofilia, pero su presencia en casos de oclusiones vasculares retinianas es poco frecuente (Fig. 3).

Larsson encontró un déficit de cada una de estas proteínas C en aproximadamente el 3% de los casos de oclusión venosa retiniana en su serie de menores de 50 años<sup>31</sup>. Tekel también encontró cifras similares recomendando la medición de estos parámetros en casos de oclusión vascular retiniana<sup>32</sup>. La prevalencia más alta de estas anomalías la encontró Abu-El-Asar, alcanzando el 19% de déficit de proteína C, y el 21% de déficit de proteína S en su serie de 57 pacientes con oclusión venosa retiniana<sup>33</sup>. Este autor, además, encontró en un 7,4% de sus pacientes un déficit de antitrombina III, el más potente de los anticoagulantes<sup>33</sup>.

### El factor V de Leiden o resistencia a la proteína C activada

Como ya se ha dicho, la proteína C se encarga de inactivar el factor V de la coagulación. Existe sin embargo una mutación (R506Q) en el gen que codifica el factor V que lo hace relativamente resistente a la acción degradatoria de la proteína C. Esta mutación denominada factor V Leiden es responsable del 94% de los casos de resistencia a la acción de la proteína C. Además, esta mutación es frecuente en blancos (entre el 2 y el 11%), mientras que es excepcional en asiáticos y negros. Muchos autores han encontrado una prevalencia todavía más alta de este tipo de factor V en pacientes con trombosis venosas retinianas como Greiner (29%)<sup>34</sup>, Guven (25%)<sup>35</sup>, Glueck (18% en pacientes y 3% en controles)<sup>36</sup>, Williamson (12% frente al 5% en controles)<sup>12</sup>, en oclusiones arteriales<sup>37,38</sup> e incluso en neuropatías ópticas isquémicas<sup>39</sup>. Otros sin embargo no han encontrado una prevalencia de este factor en oclusiones vasculares venosas retinianas superior a la encontrada en la población general como Yesim (8%)<sup>40</sup>, Kalayci (8%)<sup>41</sup>, Gottlieb (4,7%)<sup>42</sup>, Larsson (11%)<sup>43</sup> o Ciardella (3%)<sup>44</sup>.

Es posible que esta disparidad de resultados esté relacionada con el método de medición empleado. Ciardella demostró que con un método de ensayo comercializado (Chromogenix) un 45% de los pacientes con trombosis venosa retiniana mostraban una resistencia a la acción de la proteína C activada frente a un 9% de los controles. En cambio con un test de segunda generación sólo un 3% de los casos y un 2% de los controles resultaron positivos. Concluyó no solamente que el factor V de Leiden no está relacionado con la oclusión venosa retiniana, sino que sólo el test molecular para el factor V de Leiden es admisible para tratar de buscar una relación<sup>44</sup>.

Otro factor trombogénico es la mutación en el gen de la protrombina (variante 20210 del factor II). Su frecuencia es menor a la anterior, aunque Peris Martínez y colaboradores<sup>45</sup> recomiendan incluirla variante PT20210A en el examen de pacientes con oclusión venosa retiniana, especialmente si la mayoría de los factores de riesgo clásicos han sido excluidos. Para otros autores esta asociación no está todavía completamente aclarada<sup>41</sup>.

### RECEPTOR ENDOTELIAL DE LA PROTEÍNA C REACTIVA (EPCR)

Como hemos mencionado anteriormente, al unirse al trombina al trombomodulina en la superficie endotelial se activa la proteína C generando la enzima anticoagulante APC (proteína C activa), la cual funciona como anticoagulante en el plasma inactivando los factores Va y VIIIa en las superficies de membrana. En esta vía juega un papel importante el EPCR (receptor endotelial de la proteína C activa), que es una proteína transmembrana tipo 1 específica del endotelio que se une a la proteína C y APC con gran afinidad<sup>52</sup>. Al unirse a la proteína C aumenta la tasa de activación de ésta por el complejo trombina-trombomodulina en la superficie endotelial<sup>52,53</sup>. Recientemente se ha detectado en plasma humano la forma soluble del EPCR (sEPCR) y se ha demostrado que liga proteína C y APC con la misma afinidad que el EPCR unido a la membrana<sup>52,53</sup>.

Varios autores han tratado de aclarar el posible papel del sEPCR en sucesos trombóticos mediante estudios in vivo y in vitro. Según estudios previos el sEPCR se genera in vitro a partir del EPCR

de membrana mediante actividad metaloproteínasa, la cual es inducible por trombina y otros mediadores inflamatorios<sup>54</sup>. El EPCR soluble liga proteína C y APC con la misma afinidad pero su unión a la APC inhibe la actividad anticoagulante de ésta, presumiblemente bloqueando su unión a fosfolípidos e inhibiendo la inactivación del factor Va<sup>55,53</sup>.

Según Stearns-Kurosawa et al, la trombina jugaría un papel crítico en la liberación de sEPCR puesto que en su estudio la terapia anticoagulante no sólo reducía la generación de trombina sino que también disminuía los niveles de sEPCR<sup>56</sup>. Según estos hallazgos, se asumiría que al reducir los niveles de EPCR en pacientes con OVR mediante terapia anticoagulante se reduciría la posibilidad de una nueva oclusión vascular<sup>56</sup>.

Existen tanto factores ambientales como genéticos que conducen a un aumento de los niveles de EPCR soluble con la consecuente alteración de la coagulación. En cuanto a los factores genéticos, Sasponik et al observaron la asociación entre el haplotipo A3 y los niveles elevados de sEPCR, como factor de riesgo para la trombosis venosa<sup>57</sup>. Según autores como Uittede Willigey otros del Leiden Thrombophilia Study Group, la distribución de los niveles de EPCR en la población control es trimodal y genéticamente controlada por el haplotipo 3 (H3), el cual explicaría el 86,5 % de la variación de los niveles de sEPCR<sup>58</sup>. Encontraron niveles más altos de sEPCR en portadores de dos alelos H3 que en portadores de un alelo, y éstos a su vez tenían valores mayores que los portadores de ningún alelo H3. Por otro lado vieron una discreta asociación entre el haplotipo H4 y un aumento de riesgo. Además se vio que no había una marcada asociación entre los haplotipos de EPCR y el riesgo de trombosis, pero que los niveles bajos de sEPCR (inferiores a 81 ng/ml) se relacionan con una disminución del riesgo de trombosis venosa profunda.

Medina et al investigaron la relación entre 2 polimorfismos y los niveles de sEPCR y APC y el riesgo de trombosis venosa<sup>59</sup>. En su estudio encontraron que los portadores del genotipo 4600AG tenían niveles mayores de sEPCR con respecto a los del genotipo AA, y que el genotipo 4678CC estaba relacionado con niveles elevados de APC. Además, vieron que los portadores del genotipo 4600AG tenían niveles altos de sEPCR, pero no un aumento del riesgo de trombosis, mientras que el genotipo 4678CC se asociaría con niveles altos de APC y también con una disminución del riesgo de trombosis. No obstante, aunque una disminución de los niveles plasmáticos de EPCR soluble parecen reducir el riesgo de trombosis venosa profunda, no hay una fuerte asociación entre los haplotipos del gen EPCR con el riesgo de trombosis<sup>58,59</sup>.

Recientemente Koray Gumus et al, en un artículo publicado en 2006, han concluido que los niveles de EPCR son significativamente elevados en casos de oclusión venosa retiniana central (OVCR) comparando casos y controles respecto a oclusión venosa retiniana de rama (OVRR) ( $p=0,005$ )<sup>60</sup>. En su estudio no han hallado diferencias estadísticamente significativas de los niveles de EPCR respecto al tiempo en que ocurrió la oclusión venosa tanto central como parcial, si bien los pacientes diagnosticados en menos de 1 mes tenían niveles de EPCR algo mayores<sup>60</sup>. También han investigado la posible relación entre los niveles de EPCR y la actividad de la proteína C, encontrando una correlación negativa principalmente en pacientes con oclusión venosa

central ( $r = -0,597$ ,  $p = 0,001$ ). En conclusión, y a modo de resumen, los niveles de sEPCR según Koray Gumus y colaboradores sólo serían un factor de riesgo para la oclusión venosa central y no de rama<sup>60</sup>.

## ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

El síndrome antifosfolípido (APS) se caracteriza por un aumento de la hipercoagulabilidad con la consecuente aparición de trombosis de repetición (tanto arterial, como venosa), morbilidad en el embarazo (pérdidas fetales recurrentes) y alteraciones hematológicas (trombopenia y/o anemia hemolítica), asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF).

El anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (AAC) son los grupos mejor conocidos de inmunoglobulinas séricas que se unen a estructuras antigénicas de carácter fosfolípido.

El anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina están relacionados, aunque manteniendo diferencias estructurales presentando distintos epítopos (determinantes antigénicos). Los anticuerpos anticardiolipina se pueden unir a fosfolípidos del endotelio vascular, de las membranas de las plaquetas e incluso de las vainas de mielina de las membranas neuronales. Los métodos más utilizados para su detección incluyen el test de la sífilis VDRL, que puede presentar un falso positivo en su presencia, estudios de coagulación dependientes de fosfolípidos como el tiempo parcial de tromboplastina activado (TPPA), el test de inhibición de la tromboplastina activada, el tiempo de protrombina (PT) y el test simplificado DVV. En caso de que los resultados sean positivos es necesario realizar otros tipos de test confirmatorios<sup>46</sup>. Asimismo, los anticuerpos anticardiolipina se pueden detectar mediante técnicas de ELISA o de radioinmunoensayo, considerando positivo todo valor superior a 15 MPLU/ml<sup>47</sup>. Si estos anticuerpos son positivos es necesario volver a repetirlos análisis a los tres meses. Si nuevamente resultan positivos se puede decir que el paciente tiene un síndrome antifosfolípido. Si además el paciente padece un lupus eritematoso sistémico u otra enfermedad inmunológica, el síndrome antifosfolípido se denomina secundario. Si no existe una causa sistémica que lo justifique, el síndrome antifosfolípido se considera primario. En cualquier caso, estos pacientes tienen un mayor riesgo de padecer oclusiones venosas, arteriales y abortos de repetición.

El mecanismo por el que estos anticuerpos ejercen su acción trombofílica no está plenamente aclarado, aunque al parecer la alteración de la actividad anticoagulante de la proteína C es uno de los elementos esenciales. También se ha postulado una alteración en el sistema prostaciclina-tromboxanos, una activación de las plaquetas o una alteración del endotelio vascular.

Curiosamente los anticuerpos antifosfolípido son anticoagulantes *in vitro* y trombogénicos *in vivo*.



El porcentaje de pacientes con síndrome antifosfolípido primario que presenta alteraciones oculares es de un 29%, la mayoría de ellas subclínicas como tortuosidad vascular, exudados algodonosos y pequeñas oclusiones detectables mediante angiografía fluoresceínica<sup>48</sup>. En cambio, el porcentaje de pacientes con oclusiones retinianas que presentan anticuerpos antifosfolípido varía de una serie a otras (Fig. 5). Glacet-Bernard encontró positividad para estos anticuerpos sólo el 5% de los 75 pacientes con oclusión retiniana venosa. Para este autor no está justificada la exploración sistematizada de estos parámetros salvo en casos en los que no se detectan factores clásicos de riesgo<sup>49</sup>.

En cambio, Cobo Soriano y colaboradores encontraron que 9 de 40 pacientes (22,5 %) tenían anticuerpos anticardiolipina<sup>50</sup>. Este mismo grupo en una serie de 22 pacientes menores de 50 años encontró también un 22% de positividad<sup>47</sup>. De 40 pacientes con enfermedad vascular retiniana encontraron sólo 3 con síndrome antifosfolípido (APS), lo cual supone el 7,5 %. Sin embargo, este estudio combinaba oclusión tanto arterial como venosa, las cuales tienen diferente patogénesis y factores de riesgo. Cobo Soriano recomienda la determinación de los anticuerpos anticardiolipina no sólo en los pacientes de menos de 50 años, sino también en aquellos casos en los que no existen factores de riesgo evidentes.

Coniglio y colaboradores, en una serie de 48 pacientes, encontraron hasta en un 52% anticuerpos antifosfolípido y hasta en un 33% establecieron el diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario de los cuales el 62,55% tenían menos de 50 años. Estos autores también recomiendan la determinación de los anticuerpos antifosfolípido junto con la determinación de otros factores de riesgo vasculares<sup>51</sup>. Pacientes con APS tienen 3-10 veces más probabilidad de tener trombosis recurrentes que los que no tienen anticuerpos aPL<sup>78</sup>.

Sin embargo, según Paccalin et al, hasta que el papel de los anticuerpos aPL en relación con la OVR no esté mejor definido, creen que no estaría justificado el estudio rutinario de aPL en pacientes mayores de 50 años con primer episodio de OVR y sin anteriores episodios de trombosis<sup>82</sup>. Paccalin et al, en su estudio prospectivo durante 2 años, han determinado la prevalencia y pronóstico del síndrome antifosfolípido (APS) en 68 pacientes con OVR. En un primer estudio encontraron que la prevalencia de aPL era de 17,6 % (12/68), y en un segundo análisis que la prevalencia de APS era de 13,2 % (9/68), en pacientes de 48 a 88 años<sup>82</sup>. El isotipo IgG de anticardiolipina era el identificado más frecuentemente, lo cual es consistente con estudios previos<sup>84</sup>. La positividad para beta-2GP-I en 4 pacientes permaneció en un segundo screening. El valor de anticuerpos anti beta-2GP-I tiene una alta especificidad para APS<sup>85</sup>, aunque no se incluyó dentro de los criterios diagnósticos<sup>86,87</sup>.

En el síndrome antifosfolípido primario el tratamiento con anticoagulantes orales como la aspirina a bajas dosis parece justificada para prevenir la aparición de nuevos episodios trombóticos. Según Khamashtay y colaboradores, la warfarina sería más efectiva que la aspirina para prevenir recurrencias trombóticas<sup>79</sup>, sin embargo el 85 % de los pacientes con eventos trombóticos relacionados con APS tienen menos de 50 años y los pacientes con OVR no están incluidos en dichos estudios<sup>79-81</sup>.

Según el estudio ya mencionado por Paccalin et al, la aspirina sería suficiente para prevenir futuros eventos trombóticos tras OVR y conllevaría un menor riesgo hemorrágico que los anticoagulantes, particularmente en ancianos<sup>82</sup>. Además de las propiedades antiplaquetarias, se ha demostrado que la aspirina tendría un efecto sobre los anticuerpos aPL a nivel celular sobre el endotelio<sup>83</sup>. Paccalin y colaboradores recomiendan usar anticoagulantes en pacientes menores de 50 años, con OVR y diagnosticados de APS, particularmente si presentan títulos altos de aPL y si no tienen factores de riesgo vascular<sup>82</sup>. Sin embargo proponen hacer un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego para valorar la eficacia de la aspirina y de la warfarina en pacientes con OVR y APS<sup>82</sup>.

La duración del tratamiento y el momento de cesar la terapia anticoagulante es un tema controvertido. Pese al tratamiento anticoagulante es posible que los pacientes presenten nuevos episodios de trombosis<sup>49</sup>. (Tabla 6)

Se considera actualmente como una de las principales y más frecuentes diátesis protrombóticas, por lo que tras su diagnóstico deberá efectuarse de forma indefinida una profilaxis secundaria mediante anticoagulación pues el riesgo de nuevas trombosis es extraordinariamente elevado tras un periodo trombótico o al suspender la anticoagulación<sup>61,62</sup>.

Tabla 6. Protocolo de analítica en oclusiones vasculares
Hemograma completo
Velocidad de sedimentación
Tiempo de protrombina
TTPA
Fibrinógeno
Antitrombina
Proteína C funcional
Proteína S funcional
Resistencia proteína C activada (si resulta patológica confirmar con test genéticos)
Anticoagulante lúpico
Anticuerpo anticardiolipina
Homocisteína en plasma
Glucemia
Perfil lipídico (colesterol, VDL, HDL, triglicéridos)

## EL POLIMORFISMO C807T/G873A DEL GEN DE LA GLICOPROTEÍNA PLAQUETARIA Ia / IIa, UN NUEVO FACTOR DE RIESGO PARA LA OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA

Como ya hemos comentado en los párrafos anteriores, la oclusión venosa retiniana está asociada con la hiperhomocisteinemia y el síndrome antifosfolípido, las cuales contribuyen a la trombosis venosa y arterial. Teniendo en cuenta que en ambos procesos tiene lugar una activación plaquetaria, y que la aspirina es el agente antitrombótico más efectivo empleado en la OVR, se deduce que las plaquetas tienen un papel importante en la OVR<sup>94</sup>.

La glicoproteína plaquetaria Ia/IIa (GpIa/IIa) es una molécula de adhesión que media las interacciones entre la plaqueta y el colágeno y es la clave para el inicio de la trombosis. Recientemente la densidad celular de esta molécula ha sido determinada por dos polimorfismos silentes y ligados dentro del gen GpIa/IIA (C807T/G873A)<sup>94</sup>. Dodson et al han intentado establecer la prevalencia de los polimorfismos de dicho gen y de las tres enfermedades tromboticas hereditarias más frecuentes (mutación del gen de la protrombina G2021A (PT), Factor V Leiden (FVL), y la mutación termolábil de la metileno tetrahidrofolato reductasa C677 (MTHFR)) en pacientes con OVR y sus respectivos controles. Según sus resultados, la frecuencia de los polimorfismos del gen GpIa/IIa en la población control era la misma que en estudios previos, mientras que los pacientes con OVR tenían sólo el 10 % (4/40) de frecuencia de los subtipos de riesgo más bajo (CC/GG) comparando con el 37,5 % (15/40) del grupo control con  $p=0.0039$ <sup>94</sup>. La incidencia de PT, FVL y de la mutación MTHFR no era diferente entre los dos grupos, pero interesantemente ninguno de los siete casos que tenían dichas enfermedades tromboticas tenía el genotipo GpIa/IIa de bajo riesgo, mientras que todos los controles excepto uno lo tenían ( $p<0,05$ )<sup>94</sup>. Por tanto, el 17,5% debía de tener alguna anomalía protrombótica. La principal diferencia entre el grupo con OVR y el control era la muy alta incidencia del subtipo GpIa/IIa de riesgo intermedio (CT/GA), siendo de 82,5 % frente a 50 % respectivamente con  $p<0,05$ . Estos resultados sugieren un papel importante para dichos polimorfismos en la patogénesis de la OVR<sup>94</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brown GC; Brown MM; Hiller T; Fischer D; Benson WE; Magargal LE. Cotton-wool spots. *Retina*. 1985; 5:206-214.
2. Ross MA; Magargal LE; Uram M. Branch retinal artery occlusion: a review of 201 eyes. *Ann Ophthalmol* 1989; 3:103-107.
3. Whiteman DW; Rosen DA; Pinkerton RM. Retinal and choroidal microvascular embolism after intranasal corticosteroid injection. *Am J Ophthalmol*. 1980; 89:851-853.
4. Savino PJ; Laser JS; Cassady J. Retinal strokes: is the patient at risk? *Arch Ophthalmol* 1977; 95:1185-1189.
5. Lotentzen SE. Occlusion of the central retinal artery: a follow up. *Arch Ophthalmol* 1969; 47:690-703.
6. Mohan K; Gupta A; Jain IS; Banerjee CK. Bilateral central retinal artery occlusion in occult temporal arteritis. *J Clin Neuroophthalmol* 1989; 9:270-272.
7. Shibuki H; Katai N; Yodoi J; Uchida K; Yoshimura N. Lipid peroxidation and peroxynitrite in retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:3607-3614.
8. Hall ED; Pazara KE; Braugher JM. 21-Aminosteroid lipid peroxidation inhibitor U74006F protects against cerebral ischemia in gerbils. *Stroke* 1988; 19:997-1002.
9. Sivalingam A; Brown GC; Magargal LE; Menduke H. The ocular ischemic syndrome. II. Mortality and systemic morbidity. *Int Ophthalmol* 1989; 13:187-191.
10. Green WR; Chan CC; Hutchins GM; Terry M. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79:371-422.
11. Avashia JH; Fath DF. Bilateral central retinal vein occlusion in Waldenström's macroglobulinemia. *J. Am Optom Assoc* 1989; 60:657-658.
12. Williamson TH; Rumley A; Lowe GD. Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion: a population controlled study. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:203-208.
13. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:545-554.
14. Priluck IA; Robertson DM; Hollenhorst RW. Long-term follow up of occlusion of the central vein in young adults. *Am J Ophthalmol* 1980; 90:190.
15. Olver JM; Spalton DJ; McCartney AC. Microvascular study of the retrolaminar optic nerve in man: the possible significance in anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* 1990; 4:7-24.

16. Beri M; Klugman MR; Kohler JA; Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. VII. Incidence of bilaterality and various influencing factors. *Ophthalmology* 1987; 94:1020-1028.
17. Ehlers N. Thrombophilia: a feature of importance in retinal vein thrombosis? *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:619-621.
18. Sperduto RD; Hiller R; Chew E; Seigel D; Blair N; Burton TC; Farber MD; Gragoudas ES; Haller J; Seddon JM; Yannuzzi LA. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998; 105:765-771.
19. Pianka P; Almog Y; Man O; Goldstein M; Sela BA; Loewenstein A. Hyperhomocystinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2000; 107:1588-1592.
20. Vine AK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2000; 129:640-644.
21. Cahill M; Karabatzaki M; Meleady R; Refsum H; Ueland P; Shields D; Mooney D; Graham I. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:154-157.
22. Omenn GS; Beresford SA; Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998; 97:421-424.
23. Selhub J; Jacques PF; Wilson PW; Rush D; Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270:2693-2698.
24. Stampfer MJ; Willett WC. Homocysteine and marginal vitamin deficiency. The importance of adequate vitamin intake. *JAMA* 1993; 270:2726-2727.
25. Langman LJ; Cole DE. Homocysteine: cholesterol of the 90s? *Clin Chim Acta* 1999; 286:63-80.
26. Oakley GP Jr. Eat right and take a multivitamin. *N Engl J Med*. 1998; 33:1060-1061.
27. Fernández Miranda C; Aranda JL; Gómez González P; Díaz Rubio P; Estenoz J; Gómez de la Cámara A. La hiperhomocisteinemia es frecuente en pacientes con enfermedad coronaria. Estudio de 202 enfermos. *Med Clin Barc* 1999; 113:407-410.
28. Herrero JI; Quiroga J; Sangro B; Belouqui O; Pardo F; Cienfuegos JA; Prieto J. Hyperhomocysteinemia in liver transplant recipients: prevalence and multivariate analysis of predisposing factors. *Liver Transpl* 2000; 6:614-618.
29. Brattstrom L; Wilcken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr*. 2000; 72:315-323.
30. 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; 274:1049-1057.

31. Larsson J; Hillarp A; Olafsdottir E; Bauer B. Activated protein C resistance and anticoagulant protein in young adults with central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:634-637.

32. Tekeli O; Gürsel E; Buyurgan H. Protein C, Protein S, and antithrombin III deficiencies in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:628-630.

33. Abu-El-Asrar AM; Ab-del-Gader AG; Al-Amor S; Al-Momen AK. Hypercoagulable states in patients with retinal venous occlusion. *Doc Ophthalmol* 1998; 95:133-143.

34. Greiner K; Hafner G; Dick B; Peetz D; Prellwitz W; Pfeiffer N. Retinal vascular occlusion and deficiencies in the protein C pathway. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:69-74.

35. Guven D; Sayinalp N; Kalayci D; Dundar S; Hasiripi H. Risk factors in central retinal vein occlusion and activated protein C resistance. *Eur J Ophthalmol* 1999; 9:43-48.

36. Glueck CJ; Bell H; Vadlamani L; Gupta A; Fontaine RN; Wang P; Stroop D; Gruppo R. Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:43-49.

37. Larsson J. Central retinal artery occlusion in a patient homozygous for factor V Leiden. *Am J Ophthalmol* 2000; 129:816-817.

38. Talmon T; Scharf J; Mayer E; Lanir N; Miller B; Brenner B. Retinal arterial occlusion in a child with factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase mutations. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:689-691.

39. Worrall BB; Moazami G; Odel JG; Behrens MM. Anterior ischemic optic neuropathy and activated protein C resistance. A case report and review of the literature. *J Neuroophthalmol* 1997; 17:162-165.

40. Yesim FK; Güney DB; Akarçay K; Klr N; Özbek U; Sirma S; Ünaltuna N; Öngör E. Prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:631-633.

41. Kalayci D; Gürgey A; Güven D; Parlak H; Haysiripi H. Factor V Leiden and prothrombin 20210A mutation in patients with central and branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:622-624.

42. Gottlieb JL; Blice JP; Mestichelli B; Konkle BA; Benson WE. Activated protein C resistance, factor V Leiden, and central retinal vein occlusion in young adults. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:577-579.

43. Larsson J; Sellman A; Bauer B. Activated protein C resistance in patients with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:832-834.

44. Ciardella AP; Yannuzzi LA; Freund KB; DiMichele D; Nejat M; De Rosa JT; Daly JR; Sisco L.

Factor V Leiden, activated protein C resistance, and retinal vein occlusion. *Retina*. 1998; 18:308-315.

45. Peris Martínez C; Avino Martínez J; Díaz Llopis M; España Gregori E; Menezo JL; Vaya A. Branch retinal vein occlusion associated with the 20210G-to-A prothrombin variant. *Eur J Ophthalmol* 2000; 10:177-179.

46. Levine SR; Welch KMA. Antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 1989; 26:386-389.

47. Cobo Soriano R; Aparicio Hernández-Lastras MJ; Seoane E; Sánchez Ramón S; Vidal Fernández P; Teijeiro Permuy MA; Carboné J; Suárez Leoz M. Trombosis retiniana en pacientes jóvenes. Aspectos inmunológicos y clínicos. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001; 76:181-188.

48. Castañón C; Amigo MC; Banales JL; Nava A; Reyes PA. Ocular vaso-occlusive disease in primary antiphospholipid syndrome. *Ophthalmology*. 1995; 102:256-62.

49. Glacet-Bernard A; Bayani N; Chretien P; Cochard C; Lelong F; Coscas G. Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions. A prospective study of 75 patients. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:790-795.

50. Cobo-Soriano R; Sánchez Ramón S; Aparicio MJ; Teijeiro MA; Vidal P; Suárez Leoz M; Rodríguez Mahou M; Rodríguez Huerta A; Fernández Cruz E; Cortés C. Antiphospholipid antibodies and retinal thrombosis in patients without risk factors: a prospective case-control study. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:725-732.

51. Coniglio M; Platania A; Di Nucci GD; Arcieri P; Modzewska R; Mariani G. Antiphospholipid-protein antibodies are not an uncommon feature in retinal venous occlusions. *Thromb Res* 1996; 83:183-8.

52. Fukudome K; Kurosawa S; Stearns-Kurosawa DJ; He X; Rezaie AR; Esmon CT. The endothelial cell protein C receptor. Cell surface expression and direct ligand binding by the soluble receptor. *J Biol Chem*. 1996 19; 271:17491-8.

53. Liaw PC; Neuenschwander PF; Smirnov MD; Esmon CT. Mechanisms by which soluble endothelial cell protein C receptor modulates protein C and activated protein C function. *J Biol Chem*. 2000; 275:5447-52.

54. Xu J; Qu D; Esmon NL; Esmon CT. Metalloproteolytic release of endothelial cell protein C receptor. *J Biol Chem*. 2000; 275:6038-44.

55. Kurosawa S; Stearns-Kurosawa DJ; Hidari N; Esmon CT. Identification of functional endothelial protein C receptor in human plasma. *J Clin Invest*. 1997; 100:411-8.

56. Stearns-Kurosawa DJ; Swindle K; D'Angelo A; Della Valle P; Fattorini A; Caron N; Grimaux M; Woodhams B; Kurosawa S. Plasma levels of endothelial protein C receptor respond to anticoagulant treatment. *Blood*. 2002; 99:526-30.

57. Saposnik B; Reny JL; Gaussem P; Emmerich J; Aiach M; Gandrille S. A haplotype of the EPCR

gene is associated with increased plasma levels of sEPCR and is a candidate risk factor for thrombosis. *Blood*. 2004; 103:1311-8.

58. Uitte de Willige S; Van Marion V; Rosendaal FR; Vos HL; de Visser MC; Bertina RM. Haplotypes of the EPCR gene, plasma sEPCR levels and the risk of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2004; 2:1305-10.

59. Medina P; Navarro S; Estellés A; Vayá A; Woodhams B; Mira Y; Villa P; Migaud-Fressart M; Ferrando F; Aznar J; Bertina RM; España F. Contribution of polymorphisms in the endothelial protein C receptor gene to soluble endothelial protein C receptor and circulating activated protein C levels, and thrombotic risk. *Thromb Haemost*. 2004; 91:905-11.

60. Gumus K; Kadayifcilar S; Eldem B; Saracbası O; Ozcebe O; Dundar S; Kirazlı S. Is elevated level of soluble endothelial protein C receptor a new risk factor for retinal vein occlusion? *Clinical Experimental Ophthalmology*. 2006; 34:305-311.

61. Angelini L; Ravellia; Caporali R. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994; 94:205-209.

62. Alarcón-Segovia D; Pérez-Vázquez MA; Villa RA. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21:275-286.

63. Lentz R. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005; 3:1646-1654.

64. Tyagi N; Sedoris KC; Steed M; Ovechkin AV; Moshalk S. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress. *Am J Physiol*. 2005; 289:H2649-H2656.

65. Xiaohui Z; Hong L; Haoli J; Zachary E; Brodsky S; Goligorsky MB. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *Am J Physiol*. 2000; 279:F671-F678.

66. Weiss N. Mechanisms of increased vascular oxidative stress in hyperhomocysteinemia and its impact on endothelial function. *Curr Drug Metab*. 2005; 6:27-54.

67. Tsai JC; Perrella MA; Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:6369-6373.

68. Postea O; Krotz F; Henger A; Keller C; Weiss N. Stereospecific and redox-sensitive increase in monocyte adhesion to endothelial cells by homocysteine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26:508-513.

69. Pathophysiological consequence of homocysteine excess. *J Nutr*. 2006; 136:1741S-1749S.

70. Selhub J. The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J Nutr*. 2006; 136:1726S-1730S.

71. Narayanasamy A; Subramaniam B; Karunakaran C; Ranganathan P; Sivaramakrishnan R;



# EN LA SEGURIDAD SOCIAL

# HidraThea

Colirio de ClNa, 0,9% SIN CONSERVANTE

Incluido en la S.S.  
300 gotas/8 semanas

**SEQUEDAD OCULAR  
NO PATOLÓGICA**

**USUARIOS DE LENTES  
DE CONTACTO**

## PRIMER COLIRIO HIDRATANTE SIN CONSERVANTES CON 300 GOTAS Y 8 SEMANAS DE USO



CN 650196.2

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO:** Hidrathea. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada ml de solución contiene 9 mg de cloruro sódico. **Excipientes:** ver punto 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1. Indicaciones terapéuticas:** Hidrathea está indicado para aliviar los síntomas de la irritación provocados por la sequedad ocular. **4.2. Posología y forma de administración:** Vía oftálmica. La dosis es una gota de la solución en el saco conjuntival del ojo afectado de 3 a 4 veces al día y hasta 8 veces al día si es necesario. La aplicación debe realizarse a intervalos regulares a lo largo del día de acuerdo con las necesidades del paciente. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Exclusivamente para vía oftálmica. No ingerir. No utilizar el producto por vía inyectable. El uso de un envase por más de una persona puede dar lugar a contagios. Para evitar una posible contaminación, evitar el contacto entre el ojo o el párpado y el extremo del frasco. Esta especialidad farmacéutica es compatible con todas las lentes de contacto dado que no contiene ningún agente conservante. Si aparece dolor, enrojecimiento o irritación ocular deberá evaluarse la situación clínica. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La eficacia del colirio puede alterarse por una instilación simultánea con otro colirio. En este caso, esperar 10 minutos antes de realizar la segunda instilación. **4.6. Embarazo y lactancia:** No tiene restricciones de uso en estos casos. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** No se han descrito. **4.8. Reacciones adversas:** Puede aparecer ocasionalmente sensación de picor que suele ser de carácter transitorio. No se han observado reacciones adversas sistémicas asociadas al uso de cloruro sódico en instilaciones oftálmicas. **4.9. Sobredosificación:** No existe peligro de toxicidad por vía oftálmica. En caso de ingestión accidental en cantidades importantes pueden aparecer alteraciones gástricas, incluyendo náuseas y vómitos que desaparecen al cesar dicha ingestión. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** **5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Sistema de clasificación ATC: S01XA (Otros oftalmológicos): Este colirio es una solución isotónica con los líquidos del organismo que aplicada por vía oftálmica actúa como humectante sobre la superficie ocular mediante un efecto

meccánico que lubrica e hidrata. **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** Este preparado se administra por vía oftálmica donde ejerce una acción local pasando una mínima cantidad a la circulación sistémica. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad:** A la concentración de la fórmula, por vía oftálmica, se considera seguro y eficaz. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:** **6.1. Lista de excipientes:** Hidrógeno fosfato de sodio dodecahidrato, dihidrógenofosfato de sodio dihidrato, agua para inyectables. **6.2. Incompatibilidades:** Sales de plata por vía oftálmica. **6.3. Período de validez:** 2 años. Después de la primera apertura del envase: 8 semanas. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** No se requieren precauciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente:** El envase de Hidrathea incorpora una nueva tecnología, que se denomina sistema ABAK®, para el suministro estéril del producto sin conservantes como mercuriales, cloruro de benzalconio, clorhexidina, clorobutanol, etc. El envase flexible de Hidrathea contiene 10 ml de la solución y está fabricado en polietileno de baja densidad. El gotero es de polietileno de alta densidad y está provisto de una membrana filtrante de 0,2 micras con un tapón de polietileno de alta densidad. **6.6. Instrucciones de uso y manipulación:** Como precaución general en todo envase de colirios, la aplicación del colirio deberá realizarse con el máximo de pulcritud evitando cualquier contacto del gotero con los dedos y la superficie del ojo o cualquier otra. Lavarse cuidadosamente las manos antes de proceder a la aplicación. Verificar que el precinto del envase esté intacto. • Abrir el envase desenroscando el tapón. • Instilar una gota en el ojo mirando hacia arriba y tirando del párpado hacia abajo. El tiempo de aparición de la gota es superior al de un envase clásico de colirio. Volver a tapar el frasco después de cada utilización. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN:** LABORATORIOS THEA S.A. Pg. Sant Joan 91 - 08009 Barcelona. **8. NÚMERO DE REGISTRO:** 66.367. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN:** 23 de septiembre de 2004. **10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO:** Diciembre de 2004. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Sin receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **12. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja con un envase de 10ml. PVP IVA: 4,46 €.

Producto europeo



LABORATORIOS  
**Thea**  
INNOVACIÓN  
Pg. Sant Joan 91 - 08009 Barcelona  
www.laboratoriosthea.com

Sharma T; Badrinath VS; Roy J. Hyperhomocysteinemia and Low Methionine Stress Are Risk Factors for Central Retinal Venous Occlusion in an Indian Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48:1441-6.

72. Austin RC; Lentz SR; Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ.* 2004; 1:556-64.

73. Cahill MT; Stinnett SS; Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and the thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136:1136-50.

74. Weger M; Stanger O; Deutschmann H; Leitner FJ; Renner W; Schmut O; Semmelrock J; Haas A. The role of hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2002 Jul; 134(1):57-61.

75. Graham IM; Daly LE; Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA.* 1997; 277:1775-81.t.

76. Chua B; Kifley A; Wong T; Mitchell P. Homocysteine and retinal vein occlusion: A Population-based study. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139:181-2.

77. Cobo-Soriano R; Sánchez-Ramón S; Aparicio MJ; Teijeiro MA; Vidal P; Suárez-Leoz M; Rodríguez-Mahou M; Rodríguez-Huerta A; Fernández-Cruz E; Cortés C. Antiphospholipid antibodies and retinal thrombosis in patients without risk factors: a prospective case-control study. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128:725-32.

78. Wahl DG; Guillemain F; de Maistre E; Perret-Guillaume C; Lecompte T; Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus.* 1998; 7:15-22.

79. Khamashta MA; Cuadrado MJ; Mujic F; Taub NA; Hunt BJ; Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995; 332:993-7.

80. Cervera R; Piette JC; Font J; Khamashta MA; Shoenfeld Y; Camps MT et al. Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:1019-27.

81. Browning DJ; Fraser CM. Retinal vein occlusions in patients taking warfarin. *Ophthalmology.* 2004; 11:1196-200.

82. Paccalin M; Manic H; Bouche G; Landron C; Mercié M; Boinot C; Gombert JM; Roblot P; Dighiero P. Antiphospholipid syndrome in patients with retinal venous occlusion. *Thromb Res.* 2006; 117:365-9.

83. Dunoyer-Geindre S; Kruithof EK; Boehlen F; Satta-Poschung N; Reber G; de Moerloose P. Aspirin inhibits endothelial cell activation induced by antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost.* 2004; 2:1176-81.

# Lefarite

**ALTA NOVEDAD**

**CONTROLA EL PROCESO Y ESPACIA LAS RECIDIVAS  
EN PÁRPADOS CON BLEFARITIS,  
DERMATITIS SEBORREICA O ROSÁCEA**

- **TESTADO BAJO CONTROL OFTALMOLÓGICO Y DERMATOLÓGICO**
- **SOMETIDO A PRUEBAS DE ALERGIA**
- **100% LIBRE DE PERFUMES Y PARABENOS**

**Composición:** Sepicalm 2%, Aloe vera 5%, Phlorogine 4%, Enteline 2 2%, Octopirox 0.05%, Lipacide 0.5%, Ácido hialurónico 2%, glicerina 3%.

**Presentación:** tubo con cánula conteniendo 7 ml.

CN. 339509.0

Producto europeo



## MODO DE EMPLEO

1. LIMPIAR LOS PÁRPADOS CON LEPHANET
2. APLICAR MAÑANA Y NOCHE LEFARITE:



Con las manos recién lavadas, deposite en la yema del dedo una pequeña cantidad de Lefarite



### BLEFARITIS



Manteniendo los ojos cerrados, frote suavemente el borde del párpado

### DERMATITIS SEBORREICA Y ROSÁCEA QUE AFECTA AL BORDE PALPEBRAL



Aplice Lefarite sobre los párpados y sobre la base de las pestañas, manteniendo los ojos cerrados, realizando un ligero masaje mediante movimientos circulares

84. Gharavi AE; Harris EN; Asherson RA; Hughes GR. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis.* 1987; 46:1-6.
85. Audrain MAP; El-Kouri D; Hamidou MA; Mioche L; Ibara A; Langlois ML; Muller JY. Value of autoantibodies to beta(2)-glycoprotein 1 in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 4:550-3.
86. Wilson WA; Gharavi AE; Koike T; Lockshin MD; Branch DW; Piette JC et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:1309-11.
87. Piette JC; Cacoub P. Antiphospholipid syndrome in the elderly: caution. *Circulation.* 1998; 97:2195-6.
88. Terrazzi P; Di Micco P; Quaglia I; Rossi LS; Bellatorre AG; Gaspari G; Rota LL; Lodigiani C. Homocysteine, MTHFR C677T gene polymorphism, folic acid and vitamin B12 in patients with retinal vein occlusion. *Thromb J.* 2005 Sep 7; 3:13.
89. Marcucci R; Giusti B; Betti I; Evangelisti L; Fedi S; Sodi A; Cappelli S; Menchini U; Abbate R; Prisco D. Genetic determinants of fasting and post-methionine hyperhomocysteinemia in patients with retinal vein occlusion. *Thromb Res.* 2003; 110:7-12.
90. Weger M; Stanger O; Deutschmann H; Temmel W; Renner W; Schmut O; Semmelrock J; Haas A. Hyperhomocyst(e)inemia and MTHFR C677T genotypes in patients with central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002; 240:286-90.
91. Loewenstein A; Goldstein M; Winder A; Lazar M; Eldor A. Retinal vein occlusion associated with methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Ophthalmology.* 1999; 106:1817-20.
92. Cahill M; Karabatzaki M; Donoghue C; Meleady R; Mynett-Johnson LA; Mooney D; Graham IM; Whitehead AS; Shields DC. Thermolabile MTHFR genotype and retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85:88-90.
93. Larsson J; Hultberg B; Hillarp A. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78:340.
94. Dodson PM; Haynes J; Starczynski J; Farmer J; Shigdar S; Fegan G; Johnson RJ; Fegan C. The platelet glycoprotein Ia/IIa gene polymorphism C807T/G873A: a novel risk factor for retinal vein occlusion. *Eye.* 2003; 17:772-7.
95. Weger M; Stanger O; Deutschmann H; Leitner FJ; Renner W; Schmut O; Semmelrock J; Haas A. The role of hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2002; 134:57-61.

Ahora en sistema Abak **FINANCIADO POR LA S.S.**

# DICLOAbak

Diclofenaco sódico 0,1% **SIN CONSERVANTES**



C.N. 660248.5

**Primer relevo  
en la inflamación del  
segmento anterior del ojo,  
en sistema Abak**  
**10 ml: 300 gotas, 8 semanas de uso,  
más económico**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO DICLOABAK** 1mg/ml, colirio en solución **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Diclofenaco de sodio / 1mg/ml. Para la lista completa de excipientes: ver sección 6.1 **3. FORMA FARMACÉUTICA** Colirio en solución **4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Inhibición de la miosis durante la cirugía de la catarata. Prevención de la inflamación en la cirugía de la catarata y del segmento anterior del ojo. Tratamiento del dolor durante la cirugía de queratoplastia fotorrefractiva durante las 24 primeras horas postoperatorias. **4.2. Posología y forma de administración. Posología: Adultos:** Inhibición de la miosis durante la cirugía de la catarata y prevención de la inflamación en la cirugía de la catarata y del segmento anterior del ojo. Preoperatorio: una gota hasta cinco veces durante las tres horas antes de la cirugía. Postoperatorio: una gota tres veces inmediatamente después de la cirugía y después una gota de tres a cinco veces al día, durante el tiempo que sea necesario. Tratamiento del dolor ocular en la cirugía de queratoplastia fotorrefractiva durante las 24 horas postoperatorias: Preoperatorio: dos gotas durante la hora anterior a la cirugía. Postoperatorio: dos gotas durante la hora después de la cirugía y después cuatro gotas durante las veinticuatro horas postoperatorias. **Niños:** No se han realizado estudios específicos. **Método de administración:** Uso oftálmico. Para un buen manejo del envase, es importante seguir las instrucciones siguientes: **Antes del primer uso:** Compruebe que el envoltorio de plástico transparente no esté abierto o deteriorado. Tirar para abrir y sacar el envase. No tocar el ojo con la punta del gotero durante la instalación. **Instalación:** 1. Mantener el envase en posición vertical. Enroscar totalmente el tapón para empujar al gotero hasta su completo alojamiento. 2. Desenroscar el tapón para abrir el envase. Comprobar que el gotero está alojado completamente. El envase está preparado para su uso. 3. Retirar el tapón de la parte inferior para dejar libre el depósito fuelle. 4. Girar el envase boca abajo, sujetándolo entre el pulgar y el dedo medio. Instilar una gota en el ojo (mientras se mira hacia arriba y tirando del párpado hacia abajo suavemente), presionando ligeramente con el dedo índice sobre la base del depósito fuelle y continuar presionando hasta la aparición de la gota. 5. Volver a colocar los tapones después del uso. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al diclofenaco de sodio o a cualquiera de los componentes. Antecedentes de alergia o asma provocados por la administración de diclofenaco de sodio o de medicamentos con actividad similar como la aspirina u otros agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Este medicamento está contraindicado después de completarse el quinto mes de embarazo (después de 24 semanas de amenorrea) (ver sección 4.6). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** No inyectar, no ingerir. Los colirios no deben administrarse por inyección peri- o intraocular. Las reacciones de sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico y otros AINES son posibles. La administración de estos colirios puede provocar una crisis de asma especialmente en algunos pacientes alérgicos a la aspirina o a los AINES (ver sección 4.3). En caso de reacciones de hipersensibilidad como picazón, y enrojecimiento o signos sugerentes de alergia al medicamento, especialmente crisis de asma o sudoración súbita en cara y cuello, el tratamiento debe discontinuarse. Los pacientes con asma asociada a rinitis crónica, sinusitis crónica y/o poliposis nasal tienen una mayor incidencia de manifestaciones alérgicas, con la toma de aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, que el resto de la población. Una infección ocular aguda puede enmascararse con el uso tópico de medicamentos antiinflamatorios. Los AINES no tienen propiedades antimicrobianas. En caso de infección ocular, su uso con uno/u varios medicamentos antifúngicos debe hacerse cuidadosamente. Los AINES, incluyendo el diclofenaco tópico, retrasan la reptilización de la córnea incluso si se han administrado poco tiempo. Las consecuencias de esto en la calidad de la córnea y el riesgo de infecciones debido al retraso en el cierre de la herida son poco claras. Los AINES pueden inducir un aumento en la disposición a la sangría de los tejidos oculares durante la cirugía; es aconsejado utilizar estos colirios con precaución en pacientes que tienen una predisposición a sangrar o tratados con medicamentos con probabilidad de aumentar el tiempo de sangría. Cuando los pacientes son tratados con dosis altas y durante un largo periodo de tiempo, el uso de AINES tópicos puede provocar queratitis. En algunos pacientes sensibles el uso continuado puede producir una degradación del epitelio, adelgazamiento corneal, infiltraciones corneales, erosiones corneales, ulceraciones corneales y perforaciones corneales. Estos sucesos pueden ser una amenaza para la visión. Para evitar la dilución de las sustancias activas, en caso de uso concomitante con otros colirios, esperar 15 minutos entre las instalaciones. DICLOABAK contiene rincioleato de macroglicol (ver sección 4.8). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La eficacia del colirio puede ser afectada por la instalación simultánea de otros colirios (ver sección 4.4). **4.6. Embarazo y lactancia:** Embarazo: Riesgos de malformaciones: Primer trimestre. La clínica y los datos en animales son insuficientes para la evaluación del potencial efecto de malformaciones del diclofenaco de sodio cuando se ha administrado durante el primer trimestre. **Fetotoxicidad y riesgo neonatal:** Segundo y tercer trimestre. Esta es una clase de toxicidad que concierne a todos los inhibidores de la prostaglandin sintetasa. La administración durante el segundo y tercer trimestre expone a: Alteraciones funcionales del riñón: en útero: puede observarse desde las 12 semanas de amenorrea (inicio de diuresis fetal); oligoamniotías (la mayoría de las veces reversibles cuando se discontinúa el tratamiento), también anamniotías especialmen-

te en caso de exposición prolongada. En el nacimiento: una deterioro renal (reversible o no) que puede persistir en caso de una exposición tardía prolongada (con riesgo de una hiperpotasemia grave retardada) Un riesgo de alteraciones cardiopulmonares: En útero cierre parcial o completo del ductus arteriosus que puede producirse después de completar los cinco meses y puede conducir a una insuficiencia cardíaca derecha fetal o neonatal con posible muerte del feto en el útero. Este riesgo es especialmente importante cuando la administración está cerca del término (menos reversibilidad). Este efecto existe incluso con una sola administración. Un riesgo de tiempo de sangría prolongado para la madre y el niño. **Consecuente:** Hasta las 12 semanas de amenorrea, como precaución, es aconsejable no utilizar diclofenaco de sodio. Entre las 12 y las 24 semanas de amenorrea (entre el inicio de la diuresis fetal y 5 meses completos): una administración corta debe ser prescrita solamente si es necesario. Una administración prolongada debe evitarse. Después de las 24 semanas de amenorrea (cinco meses completos): cualquier administración corta incluso excepcional está contraindicada (ver sección 4.3). Una administración accidental después de las 24 semanas de amenorrea (cinco meses completos) justifica un control cardíaco y renal del feto y/o del neonato dependiendo del tiempo de exposición. La duración del control debe adaptarse a la vida media de eliminación del medicamento. **Lactancia:** No se esperan efectos en el bebé ya que la exposición sistémica de la madre lactante al diclofenaco de sodio es limitada. DICLOABAK puede utilizarse durante la lactancia. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** Molestias visuales pasajeras pueden producirse después de la instalación de DICLOABAK, colirio en solución. Si sucedieran, el paciente debe ser advertido de no conducir o utilizar maquinaria peligrosa hasta que recupere la visión normal. **4.8. Reacciones adversas:** Ocasionalmente: una leve sensación de quemazón y (o) alteraciones visuales pueden aparecer después de la instalación. Muy poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad con picazón y enrojecimiento, fotosensibilidad, queratitis punteada. Adelgazamiento de la córnea y ulceraciones corneales han sido notificadas en casos excepcionales, especialmente en pacientes de riesgo cuando usan corticosteroides o cuando presentan artritis reumatoide concomitante. La mayoría de estos pacientes han sido tratados durante un periodo de tiempo prolongado. La experiencia de postcomercialización indica que los pacientes que experimentan cirugías oculares complicadas, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedad de la superficie ocular (ej: síndrome de ojo seco), artritis reumatoide y cirugías oculares repetidas en un periodo corto de tiempo pueden tener un mayor riesgo de reacciones corneales adversas. Debido a la presencia de rincioleato de macroglicol, riesgo de eczema de contacto. **4.9. Sobredosis:** No aplicable. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: agentes antiinflamatorios no esteroideos de uso tópico, código ATC: S01BC03. El diclofenaco de sodio es un inhibidor de la prostaglandin sintetasa. Posee propiedades antiinflamatorias y analgésicas. Este colirio es una solución sin conservantes. Se presenta en un envase multidosis provisto de un sistema que contiene una membrana filtrante (0,2 micras) para proteger la solución del colirio de la contaminación microbiana durante el periodo de uso. **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** En conejos la concentración máxima declarada del diclofenaco se encuentra en la córnea y la conjuntiva 30 minutos después de la aplicación; la eliminación es rápida y casi completa después de 6 horas. La penetración del diclofenaco en la cámara anterior ha sido demostrada en humanos. No se han encontrado niveles plasmáticos detectables de diclofenaco después de la aplicación ocular. **5.3. Datos de seguridad preclínicos:** En la toxicidad, tras dosis repetidas, la principal reacción adversa del diclofenaco es en el tracto gastrointestinal con ulceraciones que aparecen —según las especies— a dosis orales de más de 0,5 a 2,0 mg/kg (aproximadamente de 300 a 1200 veces la dosis oftálmica tópica diaria en humanos). Los estudios de toxicidad en la reproducción en animales mostraron fetotoxicidad embrionaria, gestación prolongada y distocia. Muerte fetal y retraso en el crecimiento fueron observadas con dosis tóxicas en la madre. El diclofenaco no mostró potencial mutagénico ni carcinogénico. No se observaron reacciones después de la instalación repetida de diclofenaco 1mg/ml en el ojo del conejo durante 3 meses. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1. Lista de excipientes:** Rincioleato de macroglicol, trometamol, ácido bórico, agua para inyección. **6.2. Incompatibilidades** No aplicable. **6.3. Periodo de validez:** Periodo de validez del medicamento tal como está presentado para la venta: 2 años. Periodo de validez después de la primera apertura del envase: 8 semanas. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 25°C. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** 10 ml en un envase (PE) con un gotero provisto de un filtro antimicrobiano (poliamida) y un soporte (LDPE). **6.6. Precauciones especiales de eliminación:** No hay requerimientos especiales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Laboratorios Thea. **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 69.475. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Diciembre 2007. **10. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Incluido en la Seguridad Social. **11. PRESENTACIÓN Y PVP:** Envase con 10ml; PVP (IVA): XXXX XXXX



# ÚNICO ANTIINFLAMATORIO EN COLIRIO MONODOSIS LIBRE DE CONSERVANTES

# DEXAfree

Fosfato de Dexametasona 0,1%

20 monodosis

Sin Conservantes

## Los beneficios de DEXAFREE son:

- Envase monodosis, Evita el riesgo de contaminarse
- Sin antibiótico, Dosificación independiente
- Sin conservantes, Evita la toxicidad y la sensibilización
- Limitado en el tiempo (20 monodosis), Manejo controlado

**NO REEMBOLSADO  
POR LA S.S.**



**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO:** DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 ml de solución contiene 1mg de fosfato de dexametasona (como fosfato de dexametasona y sodio). Para la relajación completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución. Solución transparente de incolora a ligeramente marrón. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** En patologías inflamatorias del segmento anterior del ojo, como queratitis marginal, edema estromal en queratitis, uveítis anterior, episcleritis (si los antiinflamatorios no esteroideos están contraindicados o son insuficientes), escleritis, fase aguda de conjuntivitis alérgica grave que no responda a la terapia estándar. La inflamación no ha de ser consecuencia de una infección. El epitelio corneal debe estar intacto. Este producto debe emplearse bajo estricta supervisión oftalmológica. **4.2 Posología y forma de administración:** DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución, solamente es para uso oftalmológico. La posología habitual es de 1 gota 4 a 6 veces al día en el ojo afectado. En casos graves, el tratamiento puede iniciarse con 1 gota cada hora, pero la dosificación debe reducirse a una gota cada 4 horas cuando se observa una respuesta favorable. Se recomienda la suspensión gradual del tratamiento a fin de evitar una recaída. La duración del tratamiento variará generalmente desde pocos días hasta un máximo de 14. **Uso en ancianos:** Existe una amplia experiencia en el uso de colirios de dexametasona en pacientes ancianos. Las recomendaciones de dosificación indicadas arriba reflejan los datos clínicos derivados de esta experiencia. **Uso en niños:** En niños debe evitarse la terapia continuada con corticosteroides a largo plazo debido a la posible inhibición adrenal (ver sección 4.4). Los pacientes deben ser instruidos en: - lavar cuidadosamente sus manos antes de la instilación, - evitar el contacto entre la punta del envase y el ojo o párpados, - desechar el envase unidosis después de su uso. La oclusión nasolacrimal por compresión de los conductos lacrimales puede reducir la absorción sistémica. Para utilizar una sola vez, cualquier resto de solución que no se use debe ser desechado. **4.3 Contraindicaciones:** • Infecciones del ojo no controladas por tratamientos antiinfecciosos, como: • Infecciones bacterianas agudas purulentas incluyendo Pseudomonas e infecciones por micobacterias, • Infecciones por hongos, • Queratitis epitelial debida a Herpes simplex (queratitis dendríticas), vacunación, varicela zóster y la mayoría de otras infecciones víricas de la córnea y conjuntiva, • Queratitis amebiana, • Tuberculosis, • Perforación, ulceración y lesión de la córnea con epitelización incompleta (ver también secciones 4.1 y 4.4), • Hipertensión ocular conocida inducida por glucocorticosteroides, • Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** En niños debe evitarse la terapia continuada con corticosteroides a largo plazo debido a la posible inhibición adrenal. El uso de esteroides tópicos en la conjuntivitis alérgica está recomendado solamente para las formas graves de conjuntivitis alérgica que no responden a la terapia estándar y sólo durante periodos de tiempo cortos. Los pacientes con infecciones oculares solamente deben recibir tratamiento local con esteroides cuando la infección ha sido controlada por un tratamiento antiinfeccioso efectivo. Estos pacientes deben ser controlados cuidadosa y regularmente por un oftalmólogo. Los pacientes con tratamiento ocular tópico con corticosteroides tienen el riesgo de sufrir infecciones oculares oportunistas. El retraso en la curación de las heridas constituye un factor de riesgo adicional para las infecciones oportunistas. Además, los corticoides oculares tópicos pueden promover, agravar o enmascarar signos y síntomas de infecciones oculares oportunistas. Los pacientes con un historial de enfermedad herpética y que necesitan un tratamiento antiinflamatorio con dexametasona deben recibir, en combinación, un tratamiento antiherpético efectivo. El empleo de medicación con corticosteroides en el tratamiento del Herpes simplex que no sea de la queratitis epitelial por Herpes simplex, en la que está contraindicado, requiere gran precaución. Es esencial un examen periódico mediante lámpara de hendidura. Los pacientes con úlcera en la córnea, en general no deben ser tratados con dexametasona tópica excepto cuando la inflamación es la principal causa de retraso en la curación y cuando ya se ha prescrito el adecuado tratamiento etiológico. Estos pacientes deben estar cuidadosa y regularmente controlados por un oftalmólogo. El adelgazamiento de la córnea y de la esclerótica puede aumentar el riesgo de perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos. Los pacientes deben controlarse a intervalos frecuentes durante el tratamiento, en cuanto a aumentos en la presión intraocular, glaucoma secundario, infecciones oportunistas y aparición de cataratas. Deben limitarse al mínimo las dosis, frecuencia de aplicaciones y duración del tratamiento. Los pacientes que ya hayan reaccionado anteriormente con un aumento de la presión intraocular tienen el riesgo de desarrollar un aumento de la presión intraocular si se les vuelve a tratar. Los pacientes con un aumento de la presión intraocular pre-existente (glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma primario de ángulo cerrado, glaucoma secundario...) que necesitan corticosteroides oculares tópicos deben ser controlados de forma extra por un incremento adicional de la presión intraocular. En los pacientes con glaucoma, los esteroides tópicos deben utilizarse con precaución y sólo cuando sea necesario. Con dosis acumulativas de dexametasona puede aparecer una catarata subcapsular posterior. Los niños y ancianos son más propensos a desarrollar una respuesta de hipertensión ocular y/o cataratas inducidas por esteroides. Se recomienda un control más frecuente. Los diabéticos también son más propensos a desarrollar una catarata subcapsular tras la administración de corticosteroides tópicos. Los esteroides tópicos no deben darse nunca para un ojo rojo no diagnosticado. Debe evitarse llevar lentes de contacto durante el tratamiento con corticosteroides oculares. **4.5 Interacción con otros**

**medicamentos y otras formas de interacción:** En caso de tratamiento concomitante con otro colirio en solución, las instilaciones deben espaciarse 15 minutos. Se ha informado de precipitaciones de fosfato de calcio superficiales en el estroma de la córnea tras el uso combinado de corticosteroides y betabloqueadores tópicos. **4.6 Embarazo y lactancia:** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución en mujeres embarazadas para valorar los posibles efectos perjudiciales. Los corticosteroides atraviesan la placenta. Se han observado efectos teratogénicos en animales (ver sección 5.3). Sin embargo, hasta la fecha no hay evidencia de inducción de efectos teratogénicos en humanos. Se ha informado de la aparición de efectos sobre el feto/recién nacido (inhibición del crecimiento intrauterino, inhibición de la función del córtex adrenal) tras el uso sistémico de corticosteroides sistémicos. Sin embargo, estos efectos no han sido informados después del uso ocular. Como medida de precaución es preferible evitar el uso de DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución durante el embarazo. No se sabe si este medicamento se excreta por la leche materna. Dado que la dosis total de dexametasona es baja, DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución puede utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir**

**y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Como con otros colirios, la visión borrosa pasajera u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad en conducir o utilizar maquinaria. Si se produjera visión borrosa, el paciente debe esperar hasta que la visión sea clara antes de conducir o utilizar maquinaria. **4.8 Reacciones adversas:** Trastornos oculares: • Muy frecuentes (>1/10): Aumento de la presión intraocular (tras un tratamiento de 2 semanas), • Frecuentes (>1/100, <1/10): Tras la instilación ocurre frecuentemente incomodidad, irritación, quemazón, picazón, escozor y visión borrosa. Estos efectos son habitualmente leves y transitorios y no tienen consecuencias, • Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100): Pueden ocurrir reacciones alérgicas y de hipersensibilidad. Reacciones adversas específicamente relacionadas con los corticosteroides como las siguientes: retraso en la curación de las heridas, riesgo de catarata posterior capsular, aparición de infecciones oportunistas, y glaucoma. • Muy raras: (<1/10.000, incluyendo informes aislados): Se ha informado de conjuntivitis, midriasis, edema facial, ptosis, uveítis inducida por corticosteroides, calcificaciones corneales, queratopatía cristalina, cambios en el grosor de la córnea, edema de la córnea y ulceraciones. En algunos casos, en enfermedades que causan dalgadez de la córnea, el uso tópico de esteroides ha dado lugar a perforaciones. Trastornos generales: • Poco frecuentes: (>1/1.000, <1/100): Bajo una pauta de administración frecuente, puede ocurrir absorción sistémica con inhibición de la función adrenal. **4.9 Sobredosis:** En el caso de sobredosis tópica, el tratamiento debe ser interrumpido. En caso de irritación prolongada, el ojo debe ser enjuagado con agua estéril. No se conoce la sintomatología debida a la ingestión accidental, sin embargo, como con otros corticosteroides, el médico puede considerar la conveniencia de un lavado gástrico o de emesis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: Corticosteroides, sólo código ATC: S01B-A01. El fosfato de dexametasona y sodio es un éster inorgánico hidrosoluble de dexametasona. Es un corticosteroide sintético con acción antiinflamatoria y antialérgica. En muchas enfermedades del segmento anterior del ojo suprime la inflamación, sin que cure la patología subyacente. **5.2 Propiedades farmacocinéticas:** Dadas sus propiedades hidrofílicas, el fosfato de dexametasona y sodio se absorbe escasamente por el epitelio intacto de la córnea. Tras la absorción a través del ojo y la mucosa nasal, el fosfato de dexametasona y sodio se hidroliza en la circulación sistémica a dexametasona. Posteriormente, la dexametasona y sus metabolitos se eliminan principalmente a través de los riñones. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** Potencial mutagénico y tumorigénico: Los hallazgos actuales no indican propiedades genotóxicas relevantes de los glucocorticoides. Toxicidad reproductora: En experimentos animales, la dexametasona causa paladar hendido y en menor grado otras malformaciones en el ratón, rata, hámster, conejo y perro. Han sido observados trastornos en el crecimiento intrauterino. Después de exposición letal a glucocorticoides han sido observados en modelos animales cambios duraderos en la densidad de los receptores de los glucocorticoides en el cerebro, del recambio metabólico de los neurotransmisores y de comportamiento. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Etedato de disodio, Hidrógenofosfato de disodio dodecahidrato, Cloruro de sodio, Agua para inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** No aplicable. **6.3 Periodo de validez:** 2 años. Desechar el envase unidosis después de su utilización. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar los envases unidosis en su embalaje exterior, a fin de protegerlos de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** 0,4 ml en envase unidosis en polietileno de baja densidad en sobre; caja de 10, 20, 30, 50 o 100 envases unidosis. Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados. **6.6 Instrucciones de uso y manipulación:** Ninguna especial. **7. Titular de la autorización de comercialización:** Laboratoires Théa S.A., 12, rue Louis Blériot, 63017 Clermont-Ferrand Cedex 2 (Francia) **8. Número(s) de autorización de comercialización:** 67.671.9. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Abril 2006. **10. Condiciones de dispensación:** Con receta médica. No reembolsado por el Sistema Nacional de Salud. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja de 20 unidosis, PVP IVA: 14,05 €.



# SICCAFLUID®

30 ► monodosis ◀



**Carbómero + polivinil alcohol**  
**30 MONODOSIS SIN CONSERVANTE**  
**un mes de tratamiento**



**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** SICCAFLUID 2,5 mg/g gel oftálmico en monodosis. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** 1 g de gel oftálmico contiene 2,5 mg de Carbómero 974 P. Excipientes, ver 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Gel oftálmico en envases monodosis Gel opalescente y ligeramente amarillento **4. DATOS CLÍNICOS** **4.1. Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento sintomático del síndrome del ojo seco. **4.2. Posología y forma de administración:** Vía oftálmica. Cada monodosis contiene suficiente cantidad de gel para tratar los dos ojos. **Adultos (incluidos ancianos)** Instilar una gota del gel en el fondo del saco conjuntival inferior, de 1 a 4 veces al día, en intervalos regulares repartidas en función de las molestias oculares. **Niños** No se han realizado estudios específicos con Siccacfluid 2,5 mg/g, gel oftálmico en monodosis en niños. Se recomienda que Siccacfluid 2,5 mg/g gel oftálmico en monodosis no se utilice en niños. Evitar el contacto de la punta del gotero con el ojo y los párpados. Desechar cada unidad monodosis después de su utilización. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Si los síntomas continúan o empeoran, el paciente debe consultar a un médico. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** En caso de tratamiento concomitante con otro colirio, se debe esperar 15 minutos entre las dos instilaciones. Siccacfluid 2,5 mg/g gel oftálmico en monodosis debe ser el último medicamento instilado. **4.6. Embarazo y lactancia:** No se dispone de información de Siccacfluid 2,5 mg/g gel oftálmico en monodosis durante el embarazo y lactancia. Se debe actuar con precaución cuando se prescriba durante el embarazo o lactancia. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** Después de cada instilación puede producirse visión borrosa durante algunos minutos. En caso de verse afectado el paciente debe ser advertido de no conducir ni operar con maquinaria peligrosa hasta el restablecimiento de la visión normal. **4.8. Efectos secundarios:** Como en otros colirios posibilidad de un ligero escozor y quemazón pasajeros en el momento de la instilación. Se puede producir visión borrosa transitoria después de la instilación hasta que el gel se reparte uniformemente por la superficie del ojo. **4.9. Sobredosificación:** Las sobredosificaciones oculares o por ingesta accidental que pudieran ocurrir no tienen significación clínica. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** **5.1 Propiedades farmacodinámicas:** SUSTITUTO LACRIMAL (S: órgano de los sentidos) (ojo) - Gel oftálmico fluido a base de un polímero hidrófilo de alto peso molecular (Carbómero 974 P). - Gracias a sus propiedades físicas, este gel forma en la superficie del ojo una película transparente, lubricante y humectante, que compensa la insuficiencia lacrimal de forma temporal. - Su pH (7,3) y su osmolalidad son similares a los de la película lacrimal normal. - Su viscosidad (700 mPas) es superior a las lágrimas artificiales lo que permite una disminución de la frecuencia de administración. **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** Debido al tamaño relativamente grande de la molécula del carbómero, la penetración a través de la córnea es poco probable. El tiempo de permanencia del gel en la superficie del ojo es del orden de 30 minutos. **5.3. Datos de seguridad preclínicos:** Los resultados de los estudios de toxicidad subaguda y tolerancia local no han mostrado ningún dato significativo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1. Lista de excipientes:** Sorbitol, lisina monohidrato, acetato de sodio trihidrato, alcohol polivinílico, agua para inyectables. **6.2. Incompatibilidades:** Ninguna. **6.3. Período de validez:** Período de validez del medicamento tal como está el envasado para la venta: 3 años. Período de validez después de la primera apertura del envase: Desechar cada unidad monodosis. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** Conservar a temperatura inferior a 25 °C. Conservar las monodosis en su envase original protegidas de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente:** Unidades monodosis de 0,5 g tipo Bottlepack de polietileno de baja densidad (sin aditivos). Cajas de 10, 20, 30 o 60. No todas las presentaciones pueden estar comercializadas. **6.6. Instrucciones de uso/manipulación:** No hay requerimientos especiales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE PUESTA EN EL MERCADO** Laboratorios Thea S.A. Pg.Sant Joan, 91 08009 Barcelona **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE PUESTA EN EL MERCADO** 66.890 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Junio 2006 **10. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN** Sin receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO** Caja de 30 monodosis PVP IVA: 5,48 €

Revisado Septiembre 2008

Producto europeo



LABORATORIOS  
**Thea**  
INNOVACIÓN  
Pg. Sant Joan 91 - 08009 Barcelona  
[www.laboratoriosthea.com](http://www.laboratoriosthea.com)

# NUTROF OMEGA<sup>®</sup><sub>3</sub>

## Nutrición en las patologías vasculares retinianas



### Cápsulas y Soluble

#### Información nutricional

##### Ácidos grasos esenciales

Docosahexaenoico (22:6 $\omega$ 3)

##### Vitaminas

Vitamina C (ácido ascórbico)

Vitamina E (d- $\alpha$ -tocoferol)

Vitamina B<sub>1</sub>(tiamina)

Vitamina B<sub>2</sub> (riboflavina)

Vitamina B<sub>3</sub> (niacina)

Vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina)

Vitamina B<sub>9</sub> (ácido fólico)

Vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina)

##### Oligoelementos

Zinc (Zn)

Manganeso (Mn)

Selenio (Se)

Cobre (Cu)

##### Otras sustancias

Luteína

Zeaxantina

Glutation

\*CDR: cantidad diaria recomendada

por cápsula %CDR\*

280 mg —

60 mg 100%

10 mg  $\alpha$ -TE 100%

1,4 mg 100%

1,6 mg 100%

18 mg NE 100%

2 mg 100%

200  $\mu$ g 100%

1  $\mu$ g 100%

7,5 mg 50%

1 mg —

25  $\mu$ g —

1 mg —

6 mg —

0,6 mg —

1 mg —

#### Información nutricional

##### Ácidos grasos esenciales omega 3 de cadena muy larga

Docosahexaenoico (DHA 22:6 3)

Eicosapentaenoico (EPA 20:5 3)

##### Vitaminas

Vitamina C (ácido ascórbico)

Vitamina E (d- $\alpha$ -tocoferol)

Vitamina A (retinol)

Vitamina B<sub>1</sub>(tiamina)

Vitamina B<sub>2</sub> (riboflavina)

Vitamina B<sub>3</sub> (niacina)

Vitamina B<sub>5</sub> (ácido pantoténico)

Vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina)

Vitamina B<sub>8</sub> (biotina)

Vitamina B<sub>9</sub> (ácido fólico)

Vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina)

##### Oligoelementos

Zinc (Zn)

Manganeso (Mn)

Cobre (Cu)

Selenio (Se)

##### Sustancias bioactivas

Luteína

Zeaxantina

Glutation

por sobre %CDR\*

167 mg —

33,4 mg —

60 mg 100%

10 mg  $\alpha$ -TE 100%

400  $\mu$ g RE 50%

1,4 mg 100%

1,6 mg 100%

18 mg NE 100%

6 mg 100%

2 mg 100%

150  $\mu$ g 100%

200  $\mu$ g 100%

1  $\mu$ g 100%

7,5 mg 50%

1 mg —

1 mg —

12,5  $\mu$ g —

5 mg —

0,5 mg —

1 mg —

Producto europeo

