



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ORIGINAL BREVE

Efectos de la pandemia por SARS-CoV-2 en una cohorte de pacientes con obstrucción venosa retiniana



J.D. García Palacios^{a,*}, N. Puente Ruiz^a, J.J. Napal Lecumberri^a
y J.L. Hernández Hernández^{a,b}

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

^b Universidad de Cantabria, Santander, Cantabria, España

Recibido el 28 de marzo de 2021; aceptado el 3 de junio de 2021

Disponible en Internet el 18 de junio de 2021

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Obstrucción venosa
retiniana;
Factores de riesgo
vascular;
Trombofilia

Resumen

Antecedentes y objetivos: En diciembre de 2019 surgió una nueva enfermedad por coronavirus en humanos causada por el virus SARS-CoV-2, la COVID-19, que se ha asociado con fenómenos trombóticos. La obstrucción venosa retiniana (OVR) es principalmente una consecuencia de los factores de riesgo vascular (FRV). El objetivo de este estudio ha sido analizar los casos de infección por SARS-CoV-2 en una cohorte de pacientes con OVR (cohorte Valdecilla).

Pacientes y métodos: Entre diciembre de 2008 y 2020 hemos atendido 429 pacientes con OVR. Diez han padecido COVID-19, de los que uno no presentaba FRV ni trombofilia. Los otros 9 fueron diagnosticados de OVR antes de la infección: todos tenían FRV; 6 ateromatosis carotídea y 4 presentaban un síndrome antifosfolípido. La infección no causó en ellos fenómenos trombóticos.

Conclusiones: La OVR es una manifestación infrecuente de la COVID-19. En nuestra cohorte de pacientes con OVR la COVID-19 no indujo eventos trombóticos.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19;
Retinal vein
occlusion;
Vascular risk factors;
Thrombophilia

Effects of the COVID-19 pandemic on a cohort of patients with vein occlusion

Abstract

Background and objectives: A new coronavirus disease in humans, COVID-19, caused by SARS-CoV-2, emerged in December 2019. It has been associated with the development of thrombotic phenomena. Retinal vein occlusion (RVO) is mainly a consequence of vascular risk factors (VRF). This study aimed to analyze cases of COVID-19 in a cohort of patients with RVO (Valdecilla cohort).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jdavidgarciapalacios@gmail.com (J.D. García Palacios).

Patients and methods: Between December 2008 and December 2020, 429 patients with RVO were attended to in our clinic. Ten patients had COVID-19, one of which did not have VRF or thrombophilia. The remaining nine patients had RVO prior to the infection and VRF, six had carotid atherosclerosis, and four had antiphospholipid syndrome. The infection did not cause thrombotic phenomena in any of them.

Conclusions: RVO is a rare manifestation of COVID-19. In our cohort of patients with RVO, COVID-19 disease did not lead to thrombotic events.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La obstrucción venosa retiniana (OVR) es una consecuencia de los factores de riesgo vascular (FRV) y, en menor medida, de la trombofilia^{1,2}. A nivel local el glaucoma es un factor que favorece la aparición de la OVR en localización central³.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el SARS-CoV-2, como pandemia en marzo de 2020. El espectro de la enfermedad es muy variable, desde pacientes asintomáticos a otros con neumonía grave y síndrome de distrés respiratorio^{4,5}. Como resultado de la respuesta hiperinflamatoria desarrollada en los casos graves, la COVID-19 se ha asociado también con tromboinflamación y trombosis, ocasionando oclusiones arteriales y venosas, microinfartos y fallo multiorgánico⁶. La afectación vascular retiniana por la COVID-19 es infrecuente describiéndose 5 casos en la literatura⁷⁻¹⁰, uno de ellos en España¹¹.

Objetivo

Analizar los casos de infección por SARS-CoV-2 en una cohorte de pacientes con OVR durante la primera y segunda olas de la pandemia (desde marzo a diciembre de 2020).

Pacientes y métodos

Todos los pacientes de nuestra área de salud diagnosticados de OVR se derivan a la consulta de medicina interna para su estudio (cohorte Valdecilla), donde se lleva a cabo el diagnóstico, la optimización, el tratamiento y el seguimiento de los FRV y de la trombofilia.

El estudio de la cohorte Valdecilla se desarrolla en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, un hospital de tercer nivel con una población de referencia de 350.000 habitantes. El Comité de Ética de Cantabria (2019.340) aprobó el estudio y los sujetos firmaron el consentimiento informado para participar.

Entre diciembre de 2008 y diciembre de 2020 se atendieron 429 pacientes con OVR, de los cuales 40 fallecieron antes del inicio de la pandemia (marzo de 2020). Desde los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 hasta el fin de la segunda ola, 10 pacientes de la cohorte Valdecilla han padecido COVID-19.

Variables clínicas

Las variables clínicas registradas fueron: la diferenciación entre OVR central o de rama (temporal o nasal), la presencia de hipertensión arterial (tensión arterial ≥ 140 y/o 90 mmHg o recibir tratamiento farmacológico antihipertensivo), diabetes mellitus (según los criterios de la American Diabetes Association¹²), dislipemia (colesterol total o triglicéridos > 230 y > 150 mg/dl, respectivamente, en al menos 2 determinaciones después de un periodo de ayunas de 24 h, o recibir tratamiento hipolipemiante) y la presencia de trombofilia genética o adquirida.

Determinaciones de laboratorio

El perfil bioquímico rutinario, incluyendo el perfil lipídico, se realizó con un autoanalizador Advia® 2400 (Siemens). En todos los pacientes se determinaron los anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y $\beta 2$ -glicoproteína I). El diagnóstico de síndrome antifosfolípido se estableció según las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia¹³. Siempre que se encontró una positividad de los anticuerpos se realizó una segunda determinación a las 12 semanas; si el anticoagulante lúpico era positivo y/o los títulos de anticuerpos anticardiolipina y/o $\beta 2$ -glicoproteína I eran medios o altos en la segunda determinación, se consideró positivo. En los que los resultados no fuesen concluyentes se realizó una tercera determinación pasadas 12 semanas.

El estudio de la trombofilia genética (gen de la protrombina, factor V Leiden, proteína C, proteína S, antitrombina) se realizó a todos los pacientes entre diciembre de 2008 y diciembre de 2015, posteriormente, dado que esta trombofilia solo juega un papel importante en los sujetos menores de 50 años o sin FRV, solo se determinó en este grupo de pacientes¹.

Pruebas de imagen

La ecografía doppler de troncos supraaórticos se utilizó para valorar la presencia de placas de ateroma y para cuantificar el grado de estenosis vascular. El estudio se llevó a cabo mediante una ecografía en modo B y doppler

Tabla 1 Principales características epidemiológicas de los pacientes con OVR y COVID-19

Paciente	Edad (años)	Sexo	Tipo de OVR (afectación)	Fecha diagnóstico	FRV	Trombofilia - AAF - Trombofilia genética	Ateromatosis carotídea (doppler TSA)	Enfermedades asociadas	Tratamiento
1	55	Mujer	Temporal	Mayo 2020	No	- Negativos - Negativo	No	Espondilitis anquilosante SAHS	Secukinumab
2	62	Mujer	Central	Octubre 2019	HTA DLP	- AL positivo - Negativo	Sí		AAS, atorvastatina, HBPM
3	74	Varón	Central	Junio 2013	HTA DLP	- AL positivo - Negativo	Sí	- Hepatopatía - Arteriopatía periférica	AAS, valsartán, amlodipino, atorvastatina, ezetimiba, HBPM
4	82	Varón	Temporal	Abril 2014	No	- Negativos - Negativa	Sí	No	AAS
5	83	Mujer	Temporal	Diciembre 2018	HTA DM DLP	- Negativos - NR	Sí	No	AAS, olmesartán, amlodipino, gliclazida, atorvastatina/ezetimiba
6	62	Varón	Central	Abril 2017	HTA DLP	- Negativos - NR	No	-FA -Glaucoma	Enalapril, atorvastatina, apixaban
7	77	Mujer	Temporal	Julio 2018	HTA DLP	- Negativos - NR	Sí	-AR -Neoplasia renal avanzada	Olmesartán, atorvastatina
8	90	Mujer	Temporal	Octubre 2018	HTA DLP DM	- AL positivo - NR	Sí	- Hipotiroidismo	Valsartán, AAS, atorvastatina, metformina, HBPM
9	62	Mujer	Central	Marzo 2015	DLP	- AL positivo - Negativo	No	Trastorno adaptativo severo	Rosuvastatina, HBPM
10	59	Mujer	Central	Diciembre 2019	HTA DLP	- Negativos - NR	No	Osteopenia	Atorvastatina, AAS

AAF: anticuerpos antifosfolípido; AAS: ácido acetilsalicílico; AL: anticoagulante lúpico; AR: artritis reumatoide; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; FRV: factores riesgo vascular; HBPM: heparina de bajo peso molecular (en reposo prolongado); HTA: hipertensión arterial; NR: no realizado; OVR: obstrucción venosa retiniana; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; TSA: troncos supraaórticos.

color y espectral de los sistemas carotídeo y vertebral, empleando una sonda lineal de alta frecuencia (General Electric, modelo Logiq®).

Resultados

Se ha atendido a un total de 429 pacientes con OVR en nuestra consulta hasta diciembre de 2020. De ellos, 290 tenían una OVR periférica (284 temporal y 6 nasal) y 139, central. De los 429, 40 habían fallecido antes del inicio de la pandemia; por lo tanto, el grupo de estudio lo integraron 389 pacientes.

La media de la edad fue de $67,9 \pm 12,8$ años. Nueve pacientes de la cohorte ya habían sido diagnosticados de OVR al inicio de la pandemia, y uno desarrolló una OVR periférica y un glaucoma post-COVID-19 recibiendo tratamiento con deflazacort oral y colirio de timolol con evolución favorable. Presentó fiebre de $38,5^\circ\text{C}$ de 3 días de evolución, cefalea, astenia y anosmia durante un mes y no se realizaron estudios analíticos. Las alteraciones visuales aparecieron a las 3 semanas del cuadro febril. No hubo cambios en las revisiones oftalmológicas realizadas tras la infección por SARS-CoV-2 en el resto de los casos que previamente ya presentaban OVR. Se completó el estudio en 4 casos incluyendo determinación de plaquetas ($150.000\text{-}450.000/\mu\text{l}$),

Tabla 2 Características de la COVID-19 en pacientes con OVR

Paciente	Fecha diagnóstico	Método diagnóstico	Manifestaciones	Ingreso hospitalario/Motivo	Tratamiento COVID-19	OVR <i>de novo</i>
1	15/04/2020	PCR	Fiebre, cefalea, disgeusia, anosmia	No	No	Sí
2	16/04/2020	PCR	Fiebre, disnea	Sí/neumonía basal izquierda	Lopinavir/ritonavir, No hidroxiclороquina, ceftriaxona, enoxaparina	No
3	20/03/2020	PCR	Fiebre	Sí/comorbilidades	Hidroxiclороquina, No enoxaparina.	No
4	09/12/2020	PCR	Fiebre	No	Levofloxacino	No
5	16/03/2020	PCR	Fiebre, disgeusia, alteración del olfato	No	No	No
6	10/05/2020	Anticuerpos (IgG ⁺)	Asintomático	No	No	No
7	17/09/2020	PCR	Asintomático	Sí/neoplasia	No	No
8	06/10/2020	PCR	Asintomático	No	No	No
9	27/03/2020	PCR	Asintomático	No	No	No
10	18/09/2020	PCR	Fiebre, cefalea	No	No	No

OVR: obstrucción venosa retiniana; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

dímero D (0-500 ng/ml) y fibrinógeno (180-500 mg/dl): caso 2: 109.000, 1.302 y 541; caso 3: 329.000, 2.692 y 6.000; caso 4: 103.000, 487 y 766. y caso 7: 279.000, 1.327 y 815, respectivamente.

En la [tabla 1](#) se muestra la edad, el sexo, el tipo de OVR, la fecha del diagnóstico, los FRV (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus), la trombofilia, la presencia de ateromatosis carotídea, las enfermedades asociadas y el tratamiento previo de cada uno de los 10 casos.

En la [tabla 2](#) se muestra la fecha del diagnóstico, la técnica diagnóstica (PCR o anticuerpos), la sintomatología asociada a la COVID-19, la necesidad de ingreso y el tratamiento.

Discusión

Describimos una paciente con COVID-19 que desarrolló una OVR. Además, hemos observado la ausencia de eventos vasculares (incluida la recidiva de la OVR) después de esta infección en 9 pacientes con OVR previa (cohorte Valdecilla). Cantabria ha sido una de las comunidades autónomas con menor incidencia de la COVID-19, con 17.896 de casos totales hasta diciembre 2020 y una incidencia acumulada de alrededor del 3%^{14,15}.

La paciente con OVR, probablemente como consecuencia de la COVID-19, era joven; no presentaba ningún FRV y el estudio de trombofilia fue negativo. Aunque padecía una espondilitis anquilosante (EA) en tratamiento con secukinumab no se conoce el efecto real de los inmunomoduladores en la COVID-19; por un lado, puede aumentar el riesgo de sufrir una infección, pero por otro lado podría proteger de la

cascada hiperinflamatoria. En una serie de pacientes con EA tratados con secukinumab la mayoría presentaron una forma leve de COVID-19¹⁶.

Tres de los 5 casos de OVR y COVID-19 descritos en la literatura⁷⁻⁹ son similares al nuestro. Son mujeres jóvenes (edad: 33-55 años), sin FRV ni trombofilia, que presentaron OVR unilateral después de la COVID-19. Los otros 2 casos corresponden a OVR bilateral en pacientes de entre 30-40 años, con FRV y con una neumonía grave por COVID-19^{10,11}.

Cabe resaltar que en nuestra cohorte de pacientes con OVR, el 90% tiene algún FRV, el 10% un síndrome antifosfolípido (SAF), el 13% una trombofilia genética y solo un 2% no presenta ningún FRV ni trombofilia^{1,2,11}.

En los 9 pacientes pertenecientes a la cohorte Valdecilla la COVID-19 no se asoció con el desarrollo de nuevos fenómenos trombóticos ni se objetivaron nuevas alteraciones retinianas o empeoramiento de la OVR en las revisiones oftalmológicas posteriores a la infección por SARS-CoV-2. Todos tenían al menos un FRV, 6 presentaban ateromatosis carotídea y 4 cumplían criterios de SAF. En todos se controlaron los FRV y, además, 6 recibían tratamiento con ácido acetilsalicílico, uno con apixaban por fibrilación auricular y, en los 4 diagnosticados de SAF, se recomendaba heparina de bajo peso molecular (HBPM) en situaciones de reposo prolongado. Aunque no hay estudios aleatorios y controlados que lo demuestren, la profilaxis tromboembólica con HBPM se ha utilizado en la COVID-19 observándose la disminución de trombos y de mortalidad.

En cuanto al comportamiento del SAF en pacientes con OVR hay que destacar que esta entidad presenta unas características especiales, asociándose fundamentalmente con manifestaciones de la arteriosclerosis y no con el desarrollo

de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, siendo la antiagregación el tratamiento de elección¹⁷. Uno de nuestros pacientes presentó neumonía y 3 precisaron ingreso hospitalario.

La COVID-19 se ha asociado con el desarrollo de oclusiones arteriales y venosas, microinfartos y fallo multiorgánico como resultado del estado de hiperinflamación y trombosis generado por el huésped como respuesta a la infección por SARS-CoV-2, siendo estas manifestaciones más frecuentes en las formas graves de la enfermedad⁵. La OVR puede aparecer con afectación leve por SARS-CoV-2, como en nuestra paciente, y también se recoge en la literatura^{7,8}.

Este trabajo tiene como principales limitaciones el número pequeño de casos reportados y que corresponden fundamentalmente a formas leves de la COVID-19.

Conclusiones

La OVR es una manifestación infrecuente de la COVID-19. Sin embargo, conviene tener en cuenta esta entidad cuando los pacientes con COVID-19 refieran síntomas oculares como disminución de la agudeza visual. En nuestra cohorte prospectiva de pacientes con OVR, que reciben tratamiento para controlar los FRV y la trombofilia, la infección por SARS-CoV-2 no parece empeorar la OVR ni favorecer la aparición de nuevos eventos vasculares.

Financiación

Este estudio no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses respecto al presente trabajo.

Bibliografía

1. Napal JJ, Neila S, Pérez-Montes R, Sierra I, Ruiz S, Hernández JL. The role of coagulation disorders in patients with retinal vein occlusion. *QJM*. 2016;109:97–102, <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcv088>.
2. Lisa Gracia M, Córdoba Alonso A, Hernández Hernández JL, Pérez Montes R, Napal Lecumberri JJ. Factores de riesgo vascular, fibrilación auricular no valvular y obstrucción venosa retiniana. *Rev Clin Esp*. 2017;217:188–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.10.013>.
3. Xu K, Wu L, Ma Z, Liu Y, Quian F. Primary angle closure and primary angle closure glaucoma in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2019;97:e364–72, <http://dx.doi.org/10.1111/aos.13879>.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease

- 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
5. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105924, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>.
6. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135:2033–40, <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020060000>.
7. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68:2291–3, http://dx.doi.org/10.4103/ijjo.IJO_2380_20.
8. Yahalomi T, Pikkel J, Arnon R, Pessach Y. Central retinal vein occlusion in a young healthy COVID-19 patient: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;20:100992, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100992>.
9. Invernizzi A, Pellegrini M, Messenio D, Cereda M, Olivieri P, Brambilla AM, et al. Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28:1290–2, <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2020.1807023>.
10. Gaba WH, Ahmed D, Al Nuaimi RK, Al Dhanhani AA, Eatmadi H. Bilateral Central Retinal Vein Occlusion in a 40-Year-Old Man with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Am J Case Rep*. 2020;21:e927691, <http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.927691>.
11. Rego Lorca D, Rouco Fernandez A, Jimenez Santos M, Saenz-Frances F, Burgos-Blasco B, Donate Lopez J. Bilateral retinal vein occlusion and diabetic retinopathy after COVID-19. *Acta Ophthalmol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/aos.14718>.
12. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011;34 Supplement 1:S11–S61. DOI: 10.2337/dc11-S011.
13. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
14. Situación epidemiológica de la COVID-19 en Cantabria. Web Servicio Cántabro de Salud [consultado 15 Dic 2020] Disponible en: <https://www.scsalud.es/coronavirus>.
15. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Profesionales. Situación COVID-19 en España [consultado 15 Dic 2020] Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>.
16. Coskun Bentidayi I, Kurtaran B, Tirasci E, Guzel R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient with ankylosing spondylitis treated with secukinumab: A case-based review. *Rheumatol Int*. 2020;40:1707–16, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-020-04635-z>.
17. Hernández JL, Sanlés I, Pérez-Montes R, Martínez-Taboada VM, Olmos JM, Salmón Z, et al. Antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibody profile in patients with retinal vein occlusion. *Thromb Res*. 2020;190:63–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.005>.