



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

---

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ, I.A.P.

DEPARTAMENTO DE RETINA Y CIRUGÍA DE VÍTREO

**“CITOCINAS PRESENTES EN VITREORETINOPATÍA  
PROLIFERATIVA SECUNDARIA A DESPRENDIMIENTO  
DE RETINA REGMATÓGENO”**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO OFTALMÓLOGO

PRESENTA

**DR. JUAN PABLO DÁVILA GONZÁLEZ**

ASESOR DE TESIS:

DR. JUAN ABEL RAMÍREZ ESTUDILLO

M. en C. ATZÍN ROBLES CONTRERAS



CD. MÉXICO, D. F.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DR. JUAN ABEL RAMÍREZ ESTUDILLO**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE RETINA Y CIRUGÍA DE VÍTREO  
FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ I.A.P.

---

**DR. ALEJANDRO BABAYÁN SOSA**

JEFE DE ENSEÑANZA  
FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ I.A.P.

---

**DR. JAIME LOZANO ALCÁZAR**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA  
FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ I.A.P.

## **DATOS GENERALES**

### **AUTOR**

Dr. Juan Pablo Dávila González

Residente de Tercer Año de la Especialidad en Oftalmología

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

### **ASESORES**

Dr. Juan Abel Ramírez Estudillo

Jefe del Departamento de Retina y Cirugía de Vítreo

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

M. en C. Atzín Robles Contreras

Centro de Investigación Biomédica

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

### **TÉSIS:**

Título: *“Citocinas Presentes en Vitreoretinopatía Proliferativa Secundario a Desprendimiento de Retina Regmatógeno”*

Año 2014

## **AGRADECIMIENTOS**

A tí Dios mío por la vida, la salud y todas las bendiciones que me concedes.

A mis padres Blanca y Sergio por ser un ejemplo de vida, de amor, de trabajo y sacrificio constante. Gracias por enseñarme a ser la persona que soy.

Para Sonya, mi compañera de vida. Tú representas el amor incondicional, me has enseñado el camino de la felicidad y eres el motor que me mueve día con día.

A mis adorados hermanos Sergio, Héctor y Claudio por su amor, su compañía, su ejemplo y su apoyo incondicional.

A mis cuñadas Moni, Bertis y Pollis. Y para todos mis nueve sobrinos Sergito, Sebastián, Santi, Diego, Hectorín, Regis, Rodri, Marijo y Mariano por mantener ésta familia siempre unida.

To all my family in Los Angeles, thanks for your love, your support and always greet me with open arms.

Para mis Maestros el Dr. Alejandro y Dr. José Dalma, por enseñarme el maravilloso mundo de la Oftalmología. Gracias por sus consejos, sus historias y su tiempo.

Special thanks to Dr. Dante Pieramici, Dr. Robert L. Avery, Melvin Rabena & all the Staff in CRC for an amazing ophthalmology experience abroad.

Gracias a todos mis maestros y compañeros del Hospital de la Luz por ser cimiento de mi vida dedicada a la Oftalmología.

## ÍNDICE

• RESUMEN .....	1
• ABSTRACT .....	3
• INTRODUCCIÓN	
○ Desprendimiento de Retina Regmatógeno .....	5
○ El Vítreo .....	6
○ Vitreoretinopatía Proliferativa .....	7
○ Citocinas .....	16
• OBJETIVO .....	20
• MATERIAL Y METODOLOGÍA .....	21
• RESULTADOS .....	30
• DISCUSIÓN.....	36
• CONCLUSIONES .....	39
• BIBLIOGRAFÍA .....	40

## RESUMEN

La vitreoretinopatía proliferativa (VRP) se origina a partir del proceso de reparación tras un desprendimiento de retina regmatógeno (DRR), produciéndose



proliferación celular, génesis y contracción de membranas epi y subretinianas, dónde factores de crecimiento, citocinas y procesos inmunológicos implicados aún no están aclarados.

### ***Objetivo***

Determinar la presencia de citocinas proinflamatorias, interleucinas, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  en vítreo de pacientes con DRR sin VRP y DRR con VRP y relacionarlos con su estadio clínico.

### ***Material y Metodología***

Estudio experimental, transversal, comparativo, prospectivo para cuantificación de IL2, IL4, IL6, IL10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  en vítreo de 13 muestras grupo control (DRR), 3 muestras (VRP A), 5 muestras (VRP B), y 4 muestras (VRP C) y correlacionarlas con su estadio clínico.

### ***Resultados***

Todos los grupos tienen activación de IL-2, media grupo control (GC) 9.02pg/mL contra 9.45pg/mL en grupos de estudio. IL-4, GC 6.53 pg/mL contra (GrupoA: 5.75pg/mL, Grupo B 6.40pg/mL, Grupo C 7.21pg/mL), no existe significancia estadística aunque muestra una tendencia hacia arriba conforme avanza el grado de VRP. La concentración de IL-6 e IL-10 se encuentra presente en todos los grupos sin ser estadísticamente significativos. La concentración final medida de TNF- $\alpha$ , mostro en GC contra todos los grupos estudio controles ( $p>0.05$ ), VRP A contra VRP C ( $p>0.05$ ), VRP A contra VRP B ( $p>0.05$ ) y entre el Grupo VRP B y Grupo VRP C no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa.

### ***Conclusiones***

Se observó un incremento de TNF- $\alpha$  en los grados de VRP, se requiere de ampliar la muestra en el presente estudio para identificarse como factor responsable de la génesis de VRP.

**ABSTRACT**

The proliferative vitreoretinopathy (PVR) originates from the repair process after a rhegmatogenous retinal detachment (RRD), causing cell proliferation, genesis and contraction of epi and subretinal membranes, where growth factors, cytokines and immune processes involved are not yet clarified.

### ***Objective***

To determine the presence of proinflammatory cytokines, interleukins, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  in vitreous of patients with RRD without PVR, RRD with PVR and match them with its clinical stage.

### ***Materials and Methods***

Experimental , cross-sectional, comparative, prospective for quantification of IL2, IL4 , IL6, IL10 , TNF- $\alpha$  , IFN- $\gamma$  Study in vitreous samples of 13 controls (RRD) , 3 vitreous samples (PVR A), 5 samples (PVR B) & 4 samples (PVR C).

### ***Results***

All groups showed activation of IL -2, average control group (CG ) 9.02pg/mL against 9.45pg/mL in study groups . IL -4, CG 6.53pg/mL against (GroupA: 5.75pg/mL , 6.40pg/mL Group B , Group C 7.21pg/mL) , although no statistical significance shown an upward trend with PVR. Concentration of IL-6 and IL-10 is present in all groups and was not statistically significant . The final concentration of TNF- $\alpha$ , in CG against all study groups (  $p > 0.05$  ) , PVR A against PVR C ( $p > 0.05$ ), PVR A versus PVR B ( $p > 0.05$ ), between group B and C no statistically significant difference was obtained.

## ***Conclusions***

These study observed an increase of TNF- $\alpha$  in PVR grades. To expand the sample is required to identify TNF- $\alpha$  as responsible for the genesis of PVR.

## **INTRODUCCIÓN**

## **DESPRENDIMIENTO DE RETINA REGMATÓGENO**

Es un trastorno complejo cuyo resultado es la separación de la retina neurosensorial del epitelio pigmentado de la retina, causado por un desgarro o un agujero a nivel de la retina, que permite la comunicación de la cámara vítrea y el espacio subretiniano, junto con fuerzas traccionales ejercidas por un vítreo anormal y cambios degenerativos del mismo.

Además existen cambios en la presión osmótica de la coroides que mantiene aplicada la retina neurosensorial, que son vencidas por la disección hidráulica ejercida por el líquido originado del vítreo y su paso constante a través del agujero o desgarro.

El desprendimiento de retina regmatógeno (DRR), permite que macrófagos, células del epitelio pigmentado de la retina, células gliales y fibroblastos migren hacia el vítreo donde proliferan formando una matriz de proteína extracelular y formación posterior de membranas.<sup>1</sup>

*Tabla 1.*

### **FACTORES PREDISPONENTES DEL DESPRENDIMIENTO DE RETINA**

## **REGMATÓGENO**

Miopía	> 6 Dioptrías	42% de los DRR
Degeneraciones periféricas	Degeneración en empalizada	41% de los DRR
Cirugía de catarata	Afaquia/Pseudofaquia	40% de los DRR
DRR en ojo contralateral	Sin traumatismo	Riesgo incrementado 10%
Otros: Traumatismos		
Vitreorretinopatías		
Retinitis (Citomegalovirus)		
Necrosis retiniana		

## **EL VÍTREO**

El cuerpo vítreo constituye aproximadamente el 80% del volumen ocular. Ocupa la cavidad vítrea con un volumen de 4 cc. y sirve como sostén para la retina. Su composición en su mayor parte es agua (99%). El resto lo componen iones (sodio, potasio, cloro y fosfato en menor cantidad que el humor acuoso), bicarbonato, glucosa, urea, ácido ascórbico, lípidos de bajo peso molecular, ácido hialurónico (principal glucosaminoglucano) y proteínas solubles e insolubles.

El componente fibrilar que confiere la estructura al gel vítreo es colágeno de tipo II en un 80%. Estas fibras de colágeno se encuentran organizadas en forma de triple hélice de tres cadenas alfa.

Los hialocitos predominan en la zona cortical, aunque son bastantes escasos. Se cree que su función es la producción del ácido hialurónico, así como cierta actividad de tipo histiocitaria. También se han detectado en muy poca cantidad algunos fibrocitos y macrófagos. <sup>1</sup>

## VÍTREORRETINOPATÍA PROLIFERATIVA

Es una condición clínica caracterizada por la generación de membranas contráctiles prerretinianas y subretinianas, debido a la presencia de células del epitelio pigmentado de la retina (EPR) que sufren cambios estructurales e histopatológicas que favorecen ésta contracción. <sup>1</sup>

El término vitreorretinopatía proliferativa (VRP) fue acuñado en 1983 por el Comité Terminológico de la Sociedad Americana de Retina. <sup>2</sup>

*Tabla 2.*

### **CLASIFICACIÓN DE LA RETINA SOCIETY (1983)**

- GRADO A: MINIMO (turbidez vítrea, dispersión pigmento en vítreo).
- GRADO B: MODERADO (pliegues en la superficie interna de la retina, desgarro retiniano con el borde enrollado, tortuosidad vascular, disminución de la movilidad retiniana y vítrea).
- GRADO C: MARCADO (pliegues retinianos fijos en menos de tres cuadrantes, afectación del grosor total con retina rígida):
  - C1. En un cuadrante.
  - C2. En dos cuadrantes.
  - C3- En tres cuadrantes.
- GRADO D: MASIVO (pliegues retinianos fijos en los cuatro cuadrantes):
  - D1. Infundibular ancho.
  - D2. Infundibular estrecho.
  - D3. Cerrado (no se ve papila).

Ésta clasificación fue revisada por Machemer y colaboradores en 1991. En donde se reestadificaron los grados, reduciéndose de cuatro a tres, (agrupando el grado C y el D), e incluyendo en el grupo C cinco tipos distintos y la localización anatómica de la proliferación.

Tabla 3.

**ACTUALIZACIÓN MACHEMER (1991) <sup>3</sup>**

GRADO A: Turbidez vítrea, depósito de pigmento en vítreo y sobre retina.

GRADO B: Plegamiento interno de la retina. Rigidez retiniana. Tortuosidad vascular. Bordes de los desgarros enrollados e irregulares. Movilidad vítrea disminuida.

GRADO C: Severo o Masivo:

C1: Contracción epirretiniana focal (posterior). Pliegues en estrella. VRP posterior (considerando el ecuador como línea de separación).

C2: Contracción epirretiniana difusa (posterior). Pliegues confluentes en estrella. La papila pudiera no verse. VRP posterior.

C3: Contracción subretiniana (anterior/posterior). Cordón anular cerca de papila, cordones anulares pigmentados o no pigmentados. Aspecto apolillado. VRP antero/posterior.

C4: Contracción circunferencial (anterior). Contracción a lo largo de los márgenes posteriores de la base del vítreo, con desplazamiento centrípeto de la retina, retina periférica estirada, retina posterior en los pliegues radiales. VRP anterior.

C5: Contracción, desplazamiento anterior. Base del vítreo arrastrada anteriormente, canal retiniano periférico de anchura variable, estiramiento de los procesos ciliares de variable grado, membranas sobre procesos ciliares, retracción iridiana variable. VRP anterior.

+ En todos los estadios C, se deben determinar los husos horarios (I-XII) comprometidos en cada caso.

La VRP es la principal causa de fracaso en la cirugía de desprendimiento de retina. Los procesos reparadores que se inician en el vítreo originan el crecimiento y proliferación de membranas en la superficie interna y externa de la retina, así como en la hialoides, originando una pérdida de elasticidad retiniana y posteriormente contracción, favoreciendo el proceso del desprendimiento.

La VRP es un proceso cicatricial que comienza justo en el momento de producirse el desprendimiento de la retina y en sus estadios avanzados puede imposibilitar la reparación quirúrgica del desprendimiento.



La VRP debe ser considerada como un proceso de cicatrización amplificado, donde los mecanismos implicados de factores de crecimiento, citocinas y procesos inmunológicos, no está del todo aclarados.

La VRP se origina a partir del proceso de reparación inducido por el desprendimiento de retina. Este proceso se inicia en todos los DRR, pero solamente unos pocos desarrollan vitreoretinopatía severa. Probablemente otros factores predisponentes deben estar implicados, tal vez en relación con desprendimientos en los que se produce una excesiva inflamación intraocular.

La ruptura retiniana es una herida que al no disponer de un soporte anatómico que permita el relleno de la solución de continuidad, el proceso reparador se autoestimula y se potencia, dando lugar a la VRP con formación de membranas en la superficie externa e interna de la retina, que agravan el proceso. <sup>4</sup>

El proceso de la VRP se divide en 3 fases: <sup>5</sup>

- *Fase inflamatoria inicial.*
- *Fase de proliferación y diferenciación celular.*
- *Fase de génesis y contracción de membranas epi y subretinianas.*

#### *1. Fase inflamatoria Inicial:*

Tras la rotura de la barrera hemato-ocular, hay acúmulo de citocinas y migración celular. En esta fase intervienen tanto células existentes en la cavidad vítrea como elementos presentes en la circulación general como:

- Factores del suero, macrófagos y linfocitos.
- Producción de citocinas proinflamatorias.
- Creación de un microambiente humoral quimiotáctico en el vítreo.
- Atracción de las células intraoculares: células del EPR, células gliales y fibroblastos.

## *2. Fase de proliferación y diferenciación celular.*

La unión de las citocinas a los receptores de membrana de los diferentes tipos celulares, da lugar a procesos de mitosis y transformación celular. También se produce un incremento en la producción de citocinas que intensifican los cambios proliferativos, entrando en un círculo vicioso que perpetúa el proceso.

## *3. Fase de génesis y contracción de membranas epi y subretinianas.*

La proliferación de células en la cavidad vítrea, membrana limitante interna y espacio subretiniano, producen un aumento de matriz extracelular así como

factores de adhesión celular. Se generan membranas epirretinianas y subretinianas, que van madurando en el transcurso de 6-8 semanas.

Estas membranas van aumentando y extendiéndose por toda la superficie retiniana, el espacio subretiniano y la propia cavidad vítrea.

Al final de ésta fase se produce la contracción de las membranas. Ésto origina una tracción retiniana con formación de pliegues así como reapertura de los desgarros existentes y producción de nuevos desgarros.

En una situación terminal se observa una contracción masiva del vítreo y de las membranas retinianas, dando lugar a engrosamiento y rigidez de la retina, con desorganización total de la estructura anatómica de la retina. <sup>5</sup>

Tabla 4.

#### **FACTORES PREDISPONENTES DE LA PROLIFERACIÓN VITREORRETINIANA**

##### ***VRP primaria***

DRR muy extensos  
DRR de larga evolución  
Desgarros gigantes y múltiples  
Uveítis previa  
  
Hemorragia Vítrea y  
Desprendimiento Coroideo previo  
Afaquia

##### ***VRP postquirúrgica***

Criocoagulación extensa  
Hemorragia intra o postoperatoria  
Desprendimiento coroideo  
Infección e inflamación postquirúrgica

#### **PROBABLES MECANISMOS DE INFLAMACIÓN EN VITREORETINOPATÍA PROLIFERATIVA**

*a) Hipótesis de macrófagos implicados en el desarrollo de VRP:* <sup>6</sup>

En un experimento conejos fueron inyectados por vía intravítrea con células obtenidas de su cavidad peritoneal, consistente en macrófagos 85%, linfocitos 10%, escasos neutrófilos y eritrocitos en 1%. Una semana después se observó el desarrollo de proliferaciones que contenían macrófagos y fibroblastos, a las 4 a 9 semanas posteriores se observó un desarrollo de membranas epiretinianas (MER) masivas en 17 de los 24 ojos, así como desprendimiento de vítreo posterior en 16 de 24 ojos, y desprendimiento de retina en 15 de 24 ojos. Es por esto que se piensa que las enzimas sintetizadas por los macrófagos, principalmente el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) que aumenta la afinidad celular para que la transferrina, produzca cambios importantes en la estructura del vítreo debido a la proteólisis de las proteínas de matriz y a que el factor de crecimiento de fibroblastos sea el responsable del desarrollo de éstas membranas fibróticas.

Es probable que la función de los macrófagos en la patogénesis de la VRP sea multifactorial e implique una combinación de macrófagos secretadas por factores que incluyen enzimas y factores de crecimiento (por ejemplo, PDGF) y también la diferenciación de macrófagos en células similares a fibroblastos.

*b) Presencia de células en cavidad vítrea:* <sup>6</sup>

En los primeros modelos de VRP se introdujo a la cavidad vítrea un pequeño pedazo de piel a través de la pars plana, con el consiguiente crecimiento de proliferaciones vítreas y desprendimiento de retina. En experimentos posteriores, fibroblastos fueron inyectados en forma intravítrea en conejos, observándose en 32 de 51 ojos la formación de membranas, proliferaciones y desprendimientos de retina traccionales graves.

En membranas epiretinianas de pacientes con desprendimientos de retina complicados con VRP, en el 100% se encontró que contenían miofibroblastos con expresión de la proteína contráctil  $\alpha$ -actina de músculo liso.

En el modelo de ratas con inyección intravítrea de células del epitelio pigmentado y plasma rico en plaquetas, a los 28 días el análisis inmunohistoquímico de las membranas reveló la existencia de proteína ácida fibrilar glial, fibroblastos que expresan vimentina y macrófagos.

*c) Hipótesis sobre el factor de crecimiento y citocinas:*<sup>6</sup>

El apoyo a esta hipótesis proviene de la presencia de muchos factores de crecimiento y citoquinas en el vítreo patológico o en la membrana epirretiniana, incluyendo al PDGF, factor de crecimiento del hepatocito (HGF), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor derivado del epitelio pigmentado (PEDF), factor de transformación- $\beta$  (TGF $\beta$ ), factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha/\beta$ ), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), Interleucinas 1,6,8,10, interferón- $\gamma$ , etc. <sup>6,7</sup>

En el modelo para el desarrollo de VRP que incluye al factor de crecimiento y las citocinas en el DRR, el desgarro permite la comunicación de células intrarretinianas y pigmento del EPR que al entrar en contacto con estos factores promueven la migración celular, proliferación y la formación de proteínas de la matriz extracelular. (Figura 1)

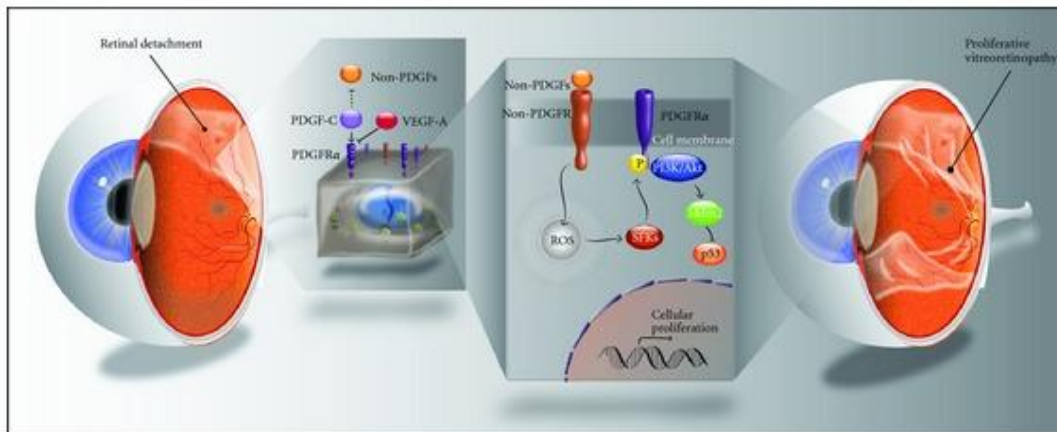


Figura 1. Mediadores de Inflamación

La IL-4, citocina regulada por la producción de IgE, producida por las células Th2, basófilos, mastocitos y eosinófilos activados. Actúa como antiinflamatorio al

bloquear la síntesis de IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 y la proteína inflamatoria del macrófago. Participa además en la regulación del sistema inmunitario en múltiples niveles, promoviendo la diferenciación de linfocitos Th2, proliferación y diferenciación de linfocitos B y es un potente inhibidor de la apoptosis.<sup>5</sup>

*d) Otras hipótesis:*<sup>6,8</sup>

El factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha/\beta$ ), es una citocina que promueve la inflamación debido a la activación de células endoteliales que expresan moléculas de adhesión y expresión de receptores sTNF-RI y sTNF-RII. Éstos receptores se escinden posteriormente por metaloproteinasas.

El PDGF es un eslabón importante en las interacciones célula-célula en la retina y funciona como un factor trófico durante el desarrollo de la misma. El receptor del factor derivado del epitelio pigmentado PDGFR ha sido identificado en las membranas celulares de las células del EPR, gliales, retina y fibroblastos.

## **CITOCINAS**

Las citocinas son sustancias secretadas por células nucleadas, principalmente por leucocitos para modular las funciones celulares a nivel local. Su función predominante es la regulación de procesos tisulares. Suelen ser secretadas al espacio extracelular, la mayoría en su forma glicosilada incrementando su estabilidad y solubilidad.

Las citocinas son moléculas de bajo peso molecular (15-30 KDa) constituidas por cadenas de 120-180 aminoácidos (algunas glicosiladas), con funciones muy variadas a nivel celular, predominando las relacionadas con la respuesta inmune.

Se denominan quimiocinas (citocinas quimiotácticas) a moléculas algo menores de 8-14 KDa con características comunes que tienen funciones específicas en la migración celular.

En condiciones normales sus niveles son virtualmente ausentes, siendo necesaria la activación celular para que se produzcan citocinas en cantidades suficientes capaces de ejercer sus efectos biológicos. Poseen una vida media muy corta y actúan a muy bajas concentraciones, mediante la unión a receptores de alta afinidad.

- **Interleucinas:** productos biológicos producidos por los linfocitos. El término interleucina (IL) se refiere a moléculas que sirven de interrelación entre los distintos tipos de leucocitos.



- **Interferones** (IFN) fueron inicialmente descubiertos como agentes producidos por células infectadas por virus.

- **Factor de Necrosis Tumoral** (TNF), sintetizado por linfocitos activados, favorece el reclutamiento leucocitario, promueve la angiogénesis, proliferación de fibroblastos, hace que células endoteliales vasculares expresen receptores de superficie, estimula la fagocitosis de mono nucleares, tiene actividad citotóxica de células tumorales y la producción crónica de concentraciones bajas de TNF da lugar a remodelación tisular.

- **Factores de Crecimiento** (GF) y **Factores Transformadores del Crecimiento** (TGF), se denominan así por su capacidad para promover el crecimiento y la división en varios tipos de células.

- **Factores Estimuladores de Colonias** (CSF) son un grupo de citocinas cuya función principal es regular la diferenciación y proliferación de células hematopoyéticas.

Las células reguladoras centrales del sistema inmune son los linfocitos T. Como consecuencia de una estimulación antigénica éstos pueden diferenciarse hacia

linfocitos T cooperadores de tipo Th1 (principalmente respuesta celular) o Th2 (sobre todo respuesta humoral).

Los factores que determinan dicha diferenciación son múltiples y no completamente conocidos. Entre ellos destacan el tipo y dosis del estímulo antigénico, la célula presentadora del antígeno (macrófagos y células dendríticas favorecen respuesta Th1, las células B la respuesta Th2), las propias citocinas presentes en el medio al principio de la diferenciación y la fuerza de interacción entre el receptor de la célula T y el propio antígeno.

Los linfocitos diferenciados Th1 producen a su vez citocinas denominadas Th1 (IL2, IFN o TNF) mientras que los linfocitos Th2 producen citocinas Th2 (IL4, IL5, IL10 o IL13). Las citocinas producidas por las células Th1 y Th2 tienen a su vez una inhibición recíproca de sus funciones.

La primera respuesta Th1 (celular) es generadora de la inflamación inicial (como la IL-2, IFN o el TNF), continuaría con la respuesta Th2 (humoral) que detiene la inflamación inicial y que genera la inmunidad ( IL-4, IL-10).

Estas respuestas se completarían con la denominada respuesta Th17 (mixta) que se relaciona con situaciones de cronicidad. La IL-6 se puede considerar como partícipe de ambas respuestas Th1 y Th2, siendo además la iniciadora de la respuesta Th17.

## **OBJETIVO**

1. Identificar la producción local de citocinas proinflamatorias intraoculares en los pacientes con vitreoretinopatía proliferativa primaria en desprendimientos de retina regmatógenos.
2. Determinar cuantitativamente la existencia de citocinas proinflamatorias (Th1, Th2 y Th17) e interleucinas (IL2, IL4, IL6, IL10), TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  en vítreo de pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno sin vitreoretinopatía proliferativa y pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno con vitreoretinopatía proliferativa y relacionarlos con su estadio clínico Grado A, B y C.

## **MATERIAL Y METODOLOGÍA**

Estudio experimental, transversal, comparativo, prospectivo de vítreo de pacientes con diagnóstico de DRR con y sin VRP primaria y vítreo de pacientes obtenido mediante vitrectomía vía pars plana (VPP).

***Fase de Reclutamiento y Toma de Muestras:***

Pacientes sometidos a Vitrectomía Vía Pars Plana Desde el 1 de Octubre de 2012 al 01 de Noviembre de 2013 con diagnóstico de DRR con y sin VRP.

*Criterios de Inclusión:*

- Pacientes con DRR sin VRP y pacientes con DRR y VRP no vitrectomizados previamente por otra patología vítreo-retiniana.

*Criterios de Exclusión:*

- Pacientes con Re desprendimiento de retina regmatógeno.
- DR traumático.
- DR traccional.
- DR exudativo.
- DR con hemorragia vítrea.
- DR de etiología infecciosa.
- Lesiones predisponentes tratadas

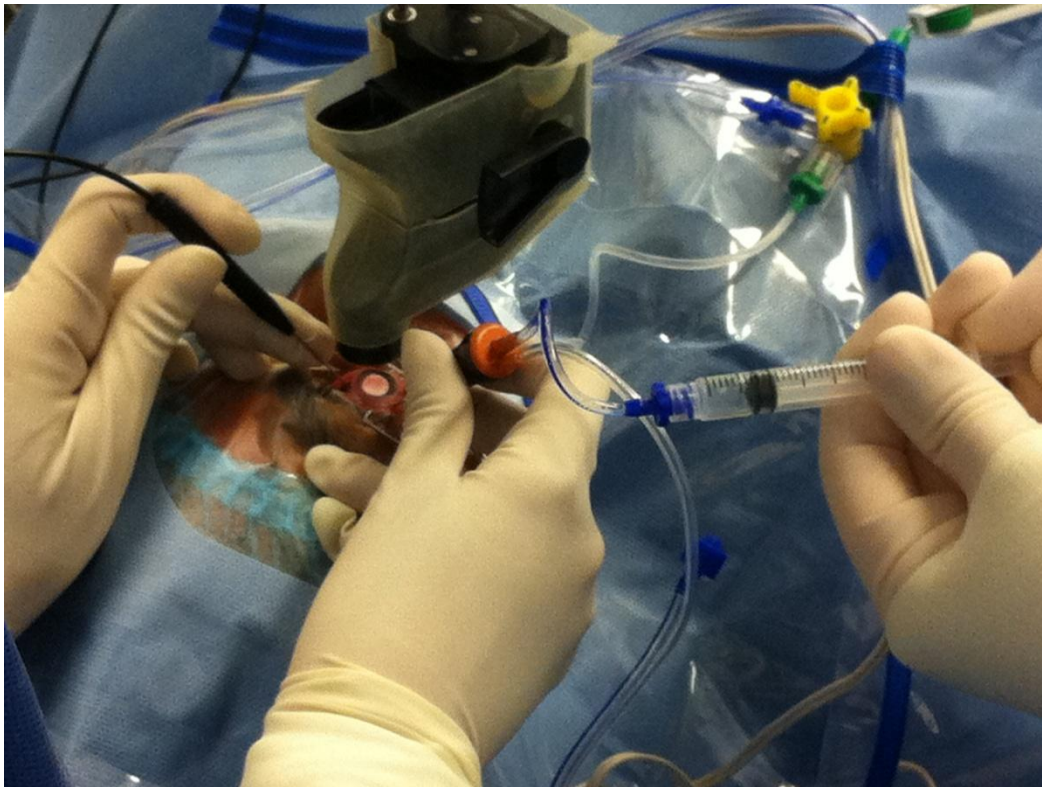
Cada paciente firmó de aceptación la utilización de muestra de vítreo durante su procedimiento de VPP, previamente autorizado por el Comité de Ética e

Investigación del Hospital de acuerdo a lo estipulado en el Reglamento de Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México.

***Obtención de las Muestras:***

Descripción del Procedimiento:

Toma de muestra en seco de vítreo al inicio del procedimiento de vitrectomía vía pars plana realizado por cirujanos del Departamento de Retina y Cirugía de Vítreo con técnica estéril, y depositados en un microtubo 3810X estéril de 2ml. (Eppendorf AG, Hamburg, Alemania) para su traslado y posterior almacenamiento en congelación a temperatura de -70 a -80°C dentro del Centro de Investigación Biomédica del Hospital Fundación Nuestra Señora de la Luz, hasta el momento de su análisis.



*Figura 2.* Toma de Muestra de Vítreo en Seco  
(Cortesía Dra. Lucía Rivera / Dr. Víctor Hugo Martínez)

Las muestras de Vítreo fueron identificadas previamente por paciente, foliadas y clasificadas según su estadificación clínica y grupo.

### Grupos de Estudio:

*Grupo control:* Pacientes intervenidos mediante VPP por patología de DRR sin VRP que no presenten otra patología vitreoretiniana preexistente.

*Grupo A:* Pacientes intervenidos mediante VPP con VRP estadio A.

*Grupo B:* Pacientes intervenidos mediante VPP con VRP estadio B.

*Grupo C:* Pacientes intervenidos mediante VPP con VRP estadio C.

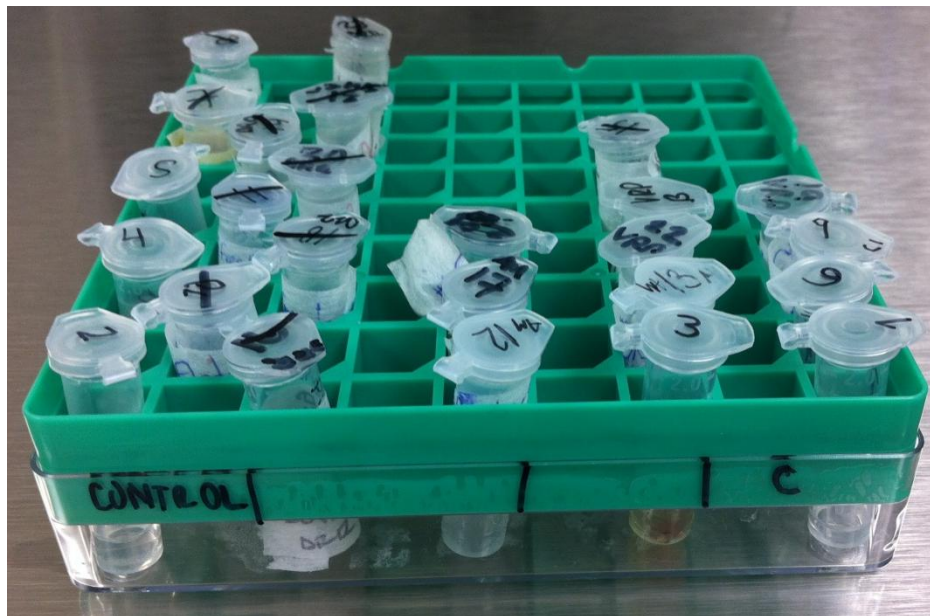


Figura 3. Almacenamiento de muestras Centro de Investigación Biomédica.



### ***Citometría de Flujo:***

Para el análisis de las muestras se utilizó el Kit de Citometría BD™ CBA Human 551287 (Th1/Th2/Th17) Cytokine Kit de Becton Dickinson and Company (BD Biosciences®, California, USA) y el *Software* FCAP software de matriz v3.0.1 o superior (Cat. No. 652099), (BD Biosciences®, California, USA).<sup>9</sup>

Este kit permite medir simultáneamente siete citocinas presentes en la respuesta del sistema inmune (Th1/Th2/Th17). El volumen de muestra requerido es aproximadamente 1/7 de lo necesario para técnicas de ELISA convencionales, siendo comparables los límites teóricos de detección y precisión. Las cifras obtenidas pueden variar debido a la complejidad cinética de una técnica de detección múltiple. Las citocinas que se pueden cuantificar con este kit son: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-17A.

Principio del Kit de Citometría BD™ CBA: basado en un método para capturar los analitos (elemento, compuesto o ion) de interés analítico de una muestra cuya concentración se desea conocer, con microesferas capturatoras de un tamaño y fluorescencia conocidos. Cada microesfera capturadora está conjugada con un anticuerpo específico.

El reactivo de detección está formado por una mezcla de anticuerpos conjugados con R-ficoeritrina ((Fhycoeritrin PE): pigmento rojo, soluble en agua que se encuentra en cianobacterias, algas rojas y criptomónadas). La ficoeritrina es utilizada en el laboratorio como un indicador basado en fluorescencia, para etiquetar anticuerpos en la técnica que se denomina inmunofluorescencia, produciendo una señal proporcional a la unión con los distintos analitos presentes.

Cuando las microesferas captadoras y el reactivo de detección se incuban con las muestras se produce un complejo (microesfera captadora + analito + reactivo de detección).

Estos complejos son posteriormente detectados mediante técnicas de Citometría de Flujo y representados de la siguiente manera. (Figura 4 / Figura 5).

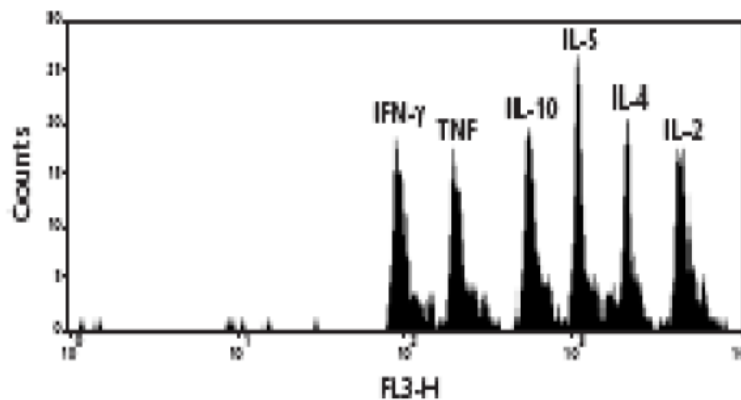


Figura 4. Fluorescencia de las esferas de detección

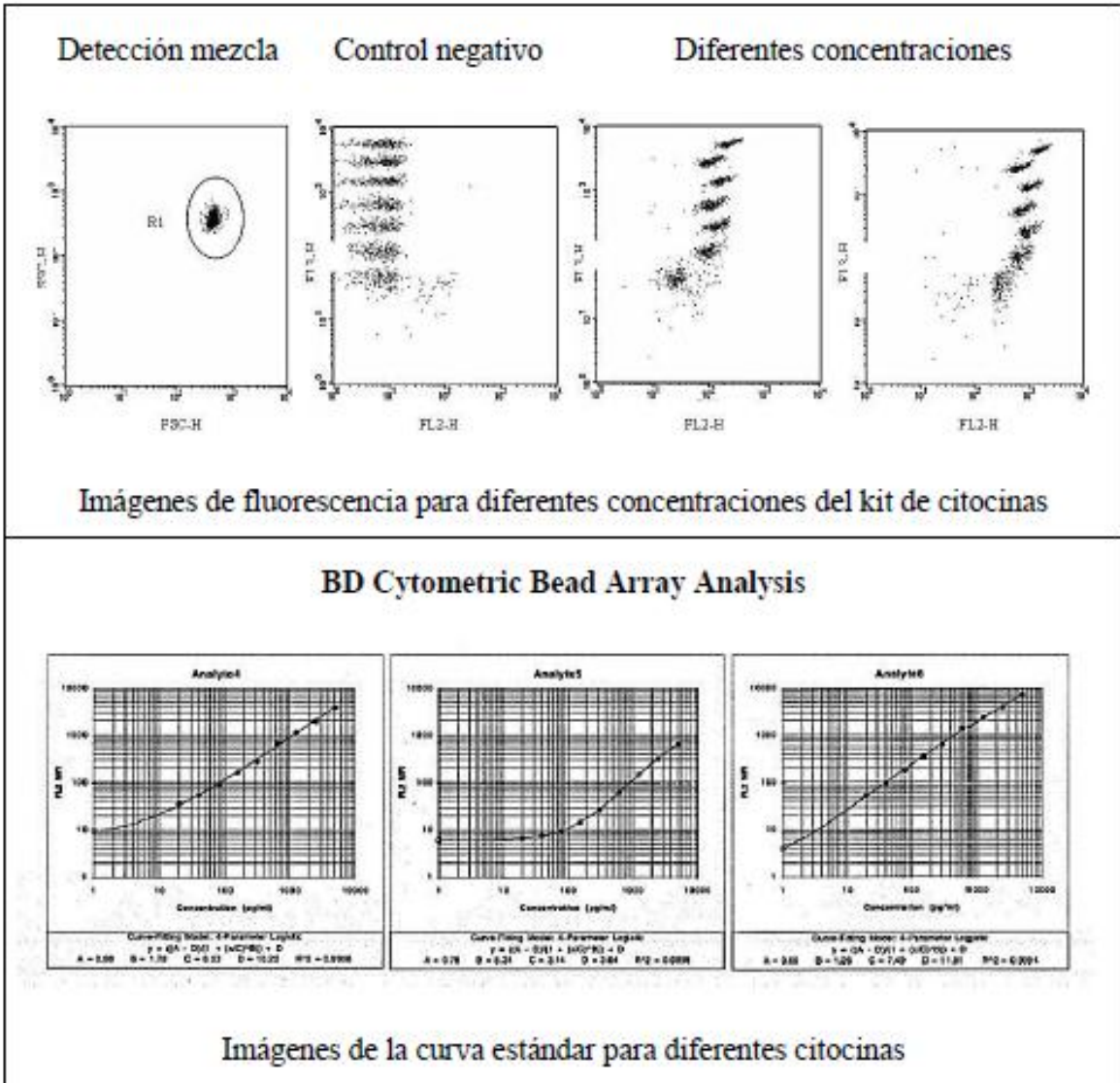


Figura 5. Diluciones estándar para el Kit de Citometría BD™ CBA<sup>9</sup>

Para el análisis de citometría de flujo de las 25 muestras recolectadas, se requirió de un control negativo y 9 diluciones estándar (Dilución Top-Standard, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, and 1:256) en tubos previamente identificados de 12x75mm BD™ con el liofilizado de ratón de Th1 y Th2 mezclado inmediatamente con las microesferas de captura y el reactivo de detección de ficoeritrina (PE) de la siguiente manera (Figura 6).

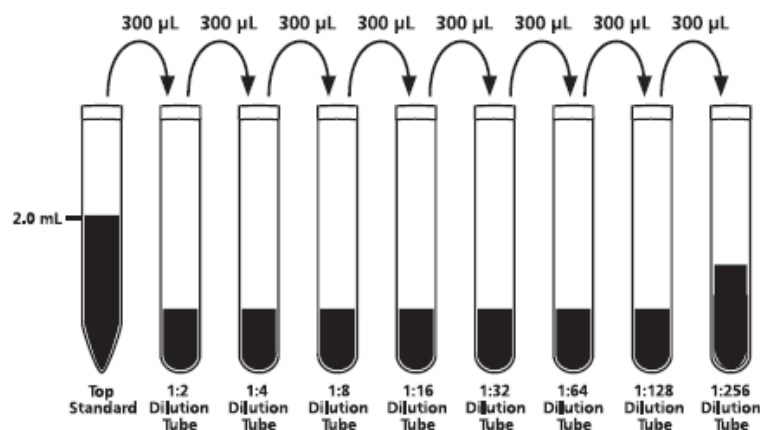


Figura 6. Diluciones Estándar \* BD (CBA) Mouse Th1/Th2 Cytokine Kit Instruction Manual

Para la preparación de las muestras de vítreo para la cuantificación de citocinas se realizó una mezcla de 50 µL de microesferas de captura (Capture Beads) + 50µL de las diluciones estándar del liofilizado de ratón de citocinas Th1/Th2 + 50µL de vítreo obtenido en quirófano. Se incubó por tres horas en la oscuridad a temperatura ambiente. Se agregó posteriormente 1000 µL de Wash Buffer y se centrifugó por 5 minutos a 1500 rpm. Se desechó el sobrenadante del tubo de ensaye, permaneciendo únicamente las perlas de captura. Se agregó nuevamente 300 µL de Wash Buffer para su lectura en el citómetro de flujo BD FACSCanto II (BD Biosciences®, California, USA).

### ***Análisis Estadístico:***

Se utilizó para el análisis estadístico el Software Graph Pad Prism v 5.0 (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA, USA) y Excel Microsoft Office 2010 (Microsoft Company, WA, USA). Los valores para cada citocina (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-17A) son expresadas como la concentración final por mililitro de fluido. Se aplicó la prueba estadística 1-Vía ANOVA para evaluar cada grupo de estudio individualmente y la prueba estadística U de Mann-Whitney (t-test) para la comparación de las citocinas cuantificadas entre dos grupos de estudio distintos.

## RESULTADOS

En el período del 1 de Octubre de 2012 al 01 de Noviembre de 2013 con diagnóstico de desprendimiento de retina regmatógeno se programaron para cirugía vitrectomía y cerclaje 215 pacientes, (VPP: 148, Cerclaje: 50), de los cuales 25 tuvieron Vitroretinopatía Proliferativa al momento de la programación de cirugía en el Departamento de Retina y Cirugía de Vítreo.

Tabla 5. Total Cirugías en el período de reclutamiento

<b>TOTAL DE CIRUGÍAS DE DRR PROGRAMDAS SEPT/12 A NOV/13</b>	
Total DRR	215
Total DRR operados	198
Sólo VPP	148
Sólo CERCLAJE	50
Diagnóstico de VRP prequirúrgico	25

DRR: Desprendimiento Retina Regmatógeno, VPP: Vitrectomía Vía Pars Plana  
VRP: Vitreoretinopatía Proliferativa

Del total de 25 pacientes con DRR + VRP prequirúrgica elegidos para la toma de muestra de vítreo transquirúrgica, sólo 12 pacientes reunieron criterios de inclusión para el estudio. En 8 pacientes no se tomó la muestra durante el transoperatorio, 2 ojos con hemorragia vítrea asociada y 3 pacientes con lesiones predisponentes previamente tratadas con láser fueron excluidos para el análisis.

Se tomaron 13 muestras para el Grupo Control de desprendimiento de retina regmatógeno sin vítreo retinopatía proliferativa, 5 pacientes femeninos, 8 pacientes masculinos, media de edad 51.3 años (26-73 años). (Tabla 6)

De las 13 muestras se integraron los siguientes grupos de estudio de la siguiente manera: Grupo A (VRP A) 3 ojos, Grupo B (VRP B) 5 ojos y Grupo C (VRP C) 4 ojos. 4 pacientes femeninos, 8 pacientes masculinos, media de edad 53.3 años (26-73 años). (Tabla 7)

Tabla 6. Grupo Control

	<b>EDAD</b>	<b>SEXO</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>CIRUGÍA</b>
1	63	F	DRR	C+VPP
2	62	M	DRR	C+VPP
3	73	M	DRR	VPP
4	44	F	DRR	VPP
5	56	M	DRR	VPP
6	45	M	DRR	C+VPP
7	59	F	DRR	VPP
8	48	F	DRR	C+VPP
9	34	M	DRR	C+VPP
10	42	M	DRR	C+VPP
11	60	F	DRR	VPP
12	26	M	DRR	C+VPP
13	55	M	DRR	VPP

F: femenino, M: masculino, DRR: Desprendimiento Retina Regmatógeno, C+VPP: Cerclaje + Vitrectomía, VPP: Vitrectomía.

Tabla 7. Grupos de Estudio

	<i>EDAD</i>	<i>SEXO</i>	<i>DIAGNÓSTICO</i>	<i>GRUPO</i>	<i>CIRUGÍA</i>
1	65	M	DRR + VRP	A	C+VPP
2	33	M	DRR + VRP	A	C+VPP
3	59	F	DRR + VRP	A	F+C+VPP
4	56	F	DRR + VRP	B	F+C+VPP
5	16	F	DRR + VRP	B	C+VPP
6	44	M	DRR + VRP	B	VPP
7	81	M	DRR + VRP	B	F+C+VPP
8	72	M	DRR + VRP	B	C+VPP
9	27	M	DRR + VRP	C	C+VPP
10	58	M	DRR + VRP	C	C+VPP
11	60	M	DRR + VRP	C	C+VPP
12	69	F	DRR + VRP	C	F+C+VPP

F: femenino, M: masculino, DRR: Desprendimiento Retina Regmatógeno,  
 C+VTM: Cerclaje + Vitrectomía, VPP: Vitrectomía,  
 F+C+VTM: Facoemulsificación+ Cerclaje + Vitrectomía.

Los resultados de la concentración en pg/mL de la concentración final medida de cada una de las citocinas analizadas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-17A) en 2000 eventos registrados en la citometría de flujo se muestran a continuación en las siguientes Tablas 8 y Tabla 9.



Tabla 8. Concentración final de citocinas en vítreo de grupo control (pg/mL)

<i>Grupo</i>		<i>IL-2</i>		<i>IL-4</i>		<i>IL-6</i>		<i>IL-10</i>		<i>TNF-a</i>		<i>IFN-g</i>		<i>IL-17a</i>	
<i>Control</i>		<i>Final CC</i>	<i>Un.</i>	<i>Final CC</i>	<i>Un.</i>	<i>Final CC</i>	<i>Un.</i>	<i>Final CC</i>	<i>Un.</i>	<i>Final CC</i>	<i>Un.</i>	<i>Final CC</i>	<i>Un.</i>	<i>Final CC</i>	<i>Un.</i>
1	DRR	10.75	pg/mL	8.25	pg/mL	67.65	pg/mL	8.38	pg/mL	12.48	pg/mL	2.14	pg/mL	22.51	pg/mL
2	DRR	8.06	pg/mL	6.43	pg/mL	33.16	pg/mL	6.33	pg/mL	9.91	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
3	DRR	10.06	pg/mL	8.53	pg/mL	52.51	pg/mL	9.01	pg/mL	11.68	pg/mL	3.01	pg/mL	75.38	pg/mL
4	DRR	8.72	pg/mL	9.37	pg/mL	15.86	pg/mL	6.43	pg/mL	6.06	pg/mL	0.00	pg/mL	48.51	pg/mL
5	DRR	10.94	pg/mL	6.25	pg/mL	4.19	pg/mL	6.13	pg/mL	12.28	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
6	DRR	8.91	pg/mL	6.25	pg/mL	28.86	pg/mL	7.76	pg/mL	9.33	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
7	DRR	9.29	pg/mL	6.25	pg/mL	5.94	pg/mL	7.04	pg/mL	10.10	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
8	DRR	9.19	pg/mL	5.99	pg/mL	27.65	pg/mL	4.26	pg/mL	5.22	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
9	DRR	9.39	pg/mL	4.51	pg/mL	37.88	pg/mL	5.24	pg/mL	8.39	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
10	DRR	8.81	pg/mL	7.51	pg/mL	155.88	pg/mL	6.33	pg/mL	6.76	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
11	DRR	8.91	pg/mL	4.85	pg/mL	16.55	pg/mL	5.73	pg/mL	8.58	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
12	DRR	9.96	pg/mL	4.09	pg/mL	105.87	pg/mL	6.94	pg/mL	7.66	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
13	DRR	9.87	pg/mL	6.61	pg/mL	23.68	pg/mL	5.73	pg/mL	8.58	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL

Tabla 9. Tabla 4. Concentración final de citocinas en vítreo de grupo A, B, C (pg/mL)

<i>Grupos</i>		<i>IL-2</i>		<i>IL-4</i>		<i>IL-6</i>		<i>IL-10</i>		<i>TNF-a</i>		<i>IFN-g</i>		<i>IL-17a</i>	
<i>Estudio</i>		<i>Final CC</i>	<i>Un.</i>	<i>Final CC</i>	<i>Un.</i>	<i>Final CC</i>	<i>Un.</i>	<i>Final CC</i>	<i>Un.</i>	<i>Final CC</i>	<i>Un.</i>	<i>Final CC</i>	<i>Un.</i>	<i>Final CC</i>	<i>Un.</i>
1	VRP A	7.32	pg/mL	5.81	pg/mL	36.76	pg/mL	7.15	pg/mL	4.56	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
2	VRP A	9.96	pg/mL	5.20	pg/mL	17.47	pg/mL	7.35	pg/mL	5.22	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
3	VRP A	9.29	pg/mL	6.25	pg/mL	5.94	pg/mL	7.04	pg/mL	10.10	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
4	VRP B	5.88	pg/mL	5.11	pg/mL	3.62	pg/mL	3.60	pg/mL	5.89	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
5	VRP B	10.16	pg/mL	7.33	pg/mL	6.04	pg/mL	5.73	pg/mL	8.02	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
6	VRP B	9.87	pg/mL	7.33	pg/mL	7.06	pg/mL	6.33	pg/mL	8.21	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
7	VRP B	7.60	pg/mL	5.55	pg/mL	26.80	pg/mL	5.43	pg/mL	8.21	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
8	VRP B	10.75	pg/mL	6.70	pg/mL	8.30	pg/mL	6.03	pg/mL	7.84	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
9	VRP C	7.87	pg/mL	8.06	pg/mL	46.23	pg/mL	8.07	pg/mL	10.69	pg/mL	0.88	pg/mL	0.00	pg/mL
10	VRP C	8.62	pg/mL	7.88	pg/mL	16.43	pg/mL	5.93	pg/mL	8.58	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
11	VRP C	10.35	pg/mL	7.33	pg/mL	1433.50	pg/mL	6.33	pg/mL	12.89	pg/mL	0.00	pg/mL	0.00	pg/mL
12	VRP C	10.55	pg/mL	6.43	pg/mL	362.06	pg/mL	16.72	pg/mL	10.49	pg/mL	1.61	pg/mL	128.58	pg/mL

En todos los grupos se encontró una activación de IL-2, media grupo control 9.02 pg/mL contra 9.45 pg/mL de todos los grupos de estudio, la IL-4 en concentraciones finales medias en el grupo control 6.53 pg/mL contra (Grupo A: 5.75 pg/mL, Grupo B 6.40 pg/mL y Grupo C 7.21 pg/mL), sin ser estadísticamente significativa muestra una tendencia hacia arriba en conforme avanza el grado de VRP.

La concentración de IL-6 e IL-10 se encuentra presente en todos los grupos sin mostrar una significancia estadística (IL-6 = Grupo Control 44.28pg/mL contra 48.79pg/mL media Grupos Estudio e IL-10 = 6.56pg/mL Grupo Control contra 7.14pg/mL media Grupos de Estudio).

En cuanto a la concentración final medida de TNF- $\alpha$ , la concentración en el grupo control 8.73pg/mL contra 6.63pg/mL, 8.07pg/mL y 10.65pg/mL en los Grupos A,B y C respectivamente, sí se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y todos los grupos de estudio ( $p > 0.05$ ), para el grupo VRP A contra VRP C ( $p > 0.05$ ), grupo VRP A contra VRP B ( $p > 0.05$ ) y entre el grupo VRP B y grupo VRP C no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa. (Figura 7)

La concentración de IL-17A en todos los grupos no fue significativa a excepción de 3 pacientes del grupo control y 2 de los grupos de estudio en los que se detectó su presencia.

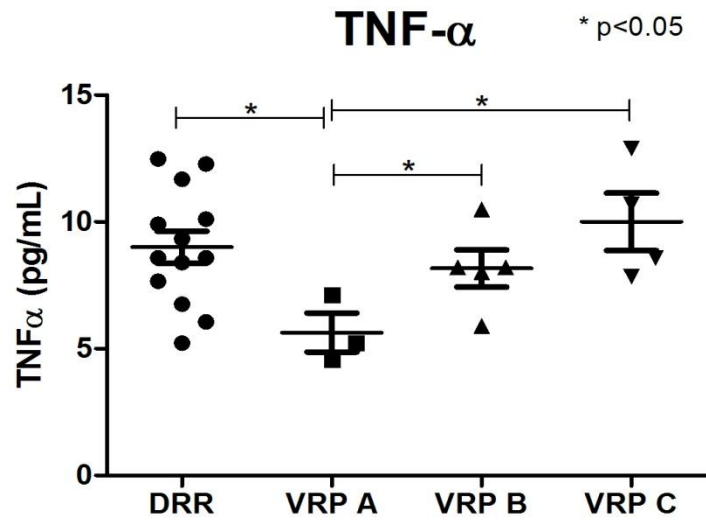


Figura 7. Niveles de Factor de Necrosis Tumoral Alfa en Vítreo

## DISCUSIÓN

Tras el análisis estadístico del grupo control y grupos de estudio A,B y C, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los tipos de respuesta Th1 / Th2.

Las diferencias estadísticamente significativas principalmente de IL-6 (citocina estimuladora de la producción de la mayoría de las proteínas de fase aguda) reportadas por Limb GA<sup>8</sup> en muestras de vitrectomía de pacientes con DRR complicado con VRP (18 ojos), en relación a muestras de DRR sin VRP (15 ojos). Kauffmann DJH et al.<sup>9</sup> también encontraron cifras elevadas de IL-6 en pacientes con VRP (91,5 ± 18 pg/mL), Kon CH<sup>6</sup> reportó niveles elevados de IL-6 y proteínas en pacientes con VRP postoperados de cerclaje. Ricker LJ<sup>7</sup> et al encontraron cifras significativamente elevadas de IL-6 en los pacientes con VRP post primera cirugía reparadora del DRR (21 muestras), considerando que esta interleucina es una potencial citocina para desarrollar tratamientos preventivos para la formación de VRP.

Estas publicaciones contrastan con los resultados obtenidos en este estudio, dónde se reportan concentraciones de IL-6 de 44.28pg/mL en el Grupo Control que comprado con la concentración en el Grupo A =contra 20.06pg/mL, Grupo B=12.05pg/mL y Grupo C=189.25 pg/mL, (\* excluyendo al paciente #11, quién tuvo una concentración elevada de 1433.5pg/mL), donde no se observa una tendencia y los resultados obtenidos no tienen un significado estadístico. Aunque estos valores de IL-6 son mas elevados que el resto de las interleucinas

analizadas, por lo que sí se correlaciona con publicaciones anteriores que demuestran un importante proceso inflamatorio intraocular.

Los resultados obtenidos de las concentraciones de IL-4 Grupo A: 5.75pg/mL, Grupo B 6.40pg/mL y Grupo C 7.21pg/mL no mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre ellos y el grupo control, sin embargo sí se observa una tendencia al aumento conforme aumenta el grado de VRP, por lo que abre una posibilidad de otros estudios con el objetivo de entender su mecanismo en la génesis de la VRP.

En cuanto a la concentración final medida de TNF- $\alpha$  en nuestras muestras del grupo control 8.73pg/mL y la tendencia al incremento de concentraciones de acuerdo al mayor grado de vitreoretinopatía proliferativa (Grupo A 6.63pg/mL, Grupo B 8.07pg/mL y Grupo C de 10.65pg/mL) contrastan con las concentraciones de < 3pg/mL reportadas en el estudio de citocinas en humor vítreo de Kauffmann DJH et al.<sup>10</sup> Así como en los resultados de Banerjee S. et al.<sup>11</sup> en pacientes con alteraciones vitreoretinianas (membranas epiretinianas, neovascularización coroidea, retinopatía diabética proliferativa, uveítis y VRP) en donde en todas sus muestras la concentración de TNF- $\alpha$  no se cuantifica debido a encontrarse debajo de los límites de detección en la citometría.

G. Astrid Limb<sup>8</sup> en su estudio sobre receptores TNF-Rs y TNF-  $\alpha$  en patologías vitreoretinianas, concluye que tras la medición de 30 muestras con VRP y 29 muestras con DRR, describe que los receptores sTNF-RI y sTNF-RII se

encontraban significativamente aumentados en las muestras de VRP, sugiriendo que éstas moléculas constituyen un factor de inflamación concordando con los resultados de éste estudio dónde hay un incremento marcado entre el grupo control y los grupos de vitreoretinopatía proliferativa.

La liberación de TNF- $\alpha$  produce activación local del endotelio vascular, liberación del óxido nítrico con vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular que lleva al reclutamiento de células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando la activación de linfocitos B y T. También aumenta la activación y adhesión plaquetaria y probablemente la oclusión vascular sea la causa de la necrosis tumoral, de donde proviene su nombre. Las funciones del TNF se deben a la unión a sus 2 receptores celulares diferentes que se localizan en diferentes poblaciones celulares como los neutrófilos, células endoteliales y fibroblastos. Además éstos receptores también se encuentran en el suero.

Por lo que tras los resultados observados en las concentraciones de TNF- $\alpha$  se abre la posibilidad de ampliar la muestra del presente estudio y en el futuro enfocar las nuevas terapéuticas contra la vitreoretinopatía proliferativa causante de desprendimientos de retina complicados y principal fracaso tras la cirugía reparadora del desprendimiento, a fármacos intravítreos contra el TNF- $\alpha$  o mediante el bloqueo de sus receptores con anticuerpos monoclonales.

## CONCLUSIONES

La vitreoretinopatía proliferativa en desprendimientos de retina regmatógenos persiste a pesar de las evidentes mejoras tecnológicas en la reparación quirúrgica del desprendimiento como la principal causa de recidiva y complicación del desprendimiento de retina regmatógeno.

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles intraoculares de IL-2, IL-4, IL-10, IL-17 e IFN- $\gamma$  entre el grupo control y los grupos con vitreoretinopatía proliferativa

Se observa una tendencia en el incremento de IL-4 en los grupos de pacientes con vitreoretinopatía proliferativa y se encontró diferencia estadísticamente significativa en la concentración de TNF- $\alpha$ , aunque se requiere de ampliar la muestra del presente estudio para identificarse como verdaderos factores inmunológicos responsables de la vitreoretinopatía proliferativa tras el desprendimiento de retina regmatógeno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Ophthalmology. Retina and Vitreous Section 12, 2011-2012.
2. The Retina Society Terminology Committee. The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1983; 90:121-125.
3. Machemer R, Aaberg TM, Freeman HM, et al. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1991 Aug 15;112(2):159-65.
4. Nagasaki H, Shinagawa K, Mochizuki M. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 1998 Jan;17(1):77-98.
5. Moysidis SN, Thanos A, Vavvas DG. Mechanisms of inflammation in proliferative vitreoretinopathy: from bench to bedside. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:815937.
6. Kon CH, Occeleston NL, Aylward GW, et al. Expression of vitreous cytokines in proliferative vitreoretinopathy: a prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 Mar;40(3):705-12.
7. Ricker LJ, Kijlstra A, Kessels AG, et al. Interleukin and growth factor levels in subretinal fluid in rhegmatogenous retinal detachment: a case-control study. *PLoS One.* 2011 Apr 27;6(4):e19141.



8. G. Astrid Limb, Robert D. Hollifield, Lynne Webster, et al. Soluble TNF Receptors in Vitreoretinal Proliferative Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2001;42:1586–1591
9. Becton, Dickinson and Company. BD Cytometric Bead Array (CBA) Mouse Th1/Th2 Cytokine Kit Instruction Manual 2011. Catalog No. 551287.
10. Kauffmann DH, van Meurs JC, Mertens DA, Peperkamp E, Master C, Gerritsen ME. Cytokines in vitreous humor: Interleukin-6 is elevated in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35 (3): 900-906.
11. Somnath Banerje, Vijay Savant, Robert A. H. Scotte, et al. Multiplex Bead Analysis of Vitreous Humor of Patients with Vitreoretinal Disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2203–2207.