



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 VITREO

CORRELACIÓN DE NIVELES DE $TGF\beta 1$
CON SEVERIDAD DE
VITREORRETINOPATÍA
PROLIFERATIVA EN PACIENTES CON
DESPRENDIMIENTO DE RETINA
REGMATÓGENO.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO OFTALMÓLOGO

PRESENTA

Dr. José Luis Palomares Ordóñez

ASESOR DE TESIS:

Dr. Juan Abel Ramírez Estudillo

M. en C. Atzín Robles Contreras

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2017





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.

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

I. De la Unidad

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

II. De la Investigación

**CORRELACIÓN DE NIVELES DE $TGF\beta 1$ CON SEVERIDAD DE VITREORRETINOPATÍA
PROLIFERATIVA EN PACIENTES CON DESPRENDIMIENTO DE RETINA REGMATÓGENO.**

Dr. Juan Abel Ramírez Estudillo

Jefe del Departamento de Retina y Vítreo
Fundación Hospital "Nuestra Señora de la Luz", I.A.P.

Dra. Adriana Saucedo Castillo

Profesor Titular ante la UNAM y Jefe de Enseñanza e Investigación
Fundación Hospital "Nuestra Señora de la Luz", I.A.P.

Dr. Alejandro Babayán Sosa

Profesor Titular ante la UNAM, Médico Adscrito al Departamento de Córnea
y Cirugía Refractiva
Subdirector Médico en Fundación Hospital "Nuestra Señora de la Luz", I.A.P.

Dr. Jaime Lozano Alcázar

Director Médico
Fundación Hospital "Nuestra Señora de la Luz", I.A.P.

DRA. JUAN ABEL RAMÍREZ ESTUDILLO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE RETINA Y VÍTREO
FUNDACION HOSPITAL "NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ" I.A.P.

DRA. ADRIANA SAUCEDO CASTILLO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
FUNDACIÓN HOSPITAL "NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ" I.A.P.

DR. ALEJANDRO BABAYÁN SOSA
PROFESOR TITULAR UNAM; SUBDIRECTOR MÉDICO
FUNDACIÓN HOSPITAL "NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ" I.A.P.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo no hubiera sido posible sin la guía de mi asesor de tesis y maestro, el Dr. Juan Abel Ramírez Estudillo, a quien quisiera agradecer sinceramente su apoyo.

Dedico esta tesis a todas esas valiosas personas que de alguna manera han contribuido en mi desarrollo tanto personal como académico.

Quisiera agradecer de manera especial a mis padres, por ser mi motivación; por darme la oportunidad, el respaldo y confianza para alcanzar mis metas.

CONTENIDO

I. ABREVIATURAS	6
II. RESUMEN	7
III. INTRODUCCIÓN	8
IV. JUSTIFICACIÓN	10
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
VII. HIPÓTESIS	11
VIII. OBJETIVO GENERAL.....	12
Objetivos específicos	12
IX. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
Criterios de elegibilidad para la población estudiada	13
Evaluación clínica-oftalmológica	13
Técnica para obtención de las muestras.....	13
Cuantificación de los niveles de TGFβ1 en vítreo.....	14
Análisis estadístico	14
X. RESULTADOS.....	15
XI. DISCUSIÓN	18
XII. CONCLUSIÓN	19
XIII. BIBLIOGRAFÍA	20
XIV. ANEXOS	22

I. ABREVIATURAS

VRP - Vitreorretinopatía Proliferativa

DRR – Desprendimiento de retina regmatógeno

TGF β – Factor de crecimiento transformante beta

ANOVA – Análisis de varianza

II. RESUMEN

Antecedentes

La vitreorretinopatía proliferativa (VRP) es una de las principales causas de falla terapéutica en el desprendimiento de retina regmatógeno (DRR). La VRP consiste en una transición epitelial-mesenquimatoso, que involucra un proceso de desdiferenciación de tejido especializado, proliferando para formar tejido fibrótico. El factor de crecimiento transformante beta (TGF β), destaca en la fisiopatología de la VRP.

Objetivo

Determinar las concentraciones de TGF β 1, en vítreo de pacientes con VRP, secundaria a DRR.

Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico. Se obtuvo vítreo de pacientes sometidos a cirugía por DRR. Se cuantificaron los niveles de TGF β 1 mediante técnica de ELISA. Para el análisis, se clasificaron en 3 grupos correspondientes a VRP grado A,B, o cualquier categoría de C. Se realizó una prueba ANOVA para la comparación de los distintos grupos junto con una prueba de Dunns post-hoc. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa al obtener $P < 0.05$.

Resultados

Se cuantificaron los niveles de TGF β 1 y se reportan las siguientes medias para cada grupo. En el grupo A, 1150.6 pg/ml \pm 452.08 n=10. En el grupo B, 1129.6 \pm 365.54 n=10. En el grupo C, 1146.4 \pm 330.21 n=20. El análisis estadístico no reporta diferencias significativas cuando se comparan los diferentes grupos de VRP ($P=0.5390$).

Conclusión

Se observó un comportamiento sin relación directa con la severidad clínica, lo que sugiere que otros factores pudieran estar más relacionados con etapas avanzadas de la VRP, mientras que el TGF β 1 parece mostrar mayor relevancia durante las etapas iniciales del curso clínico.

III. INTRODUCCIÓN

La vitreorretinopatía proliferativa (VRP) es una de las complicaciones más severas del trauma ocular abierto (TOA) y del desprendimiento de retina regmatógeno (DRR), así como también causa frecuente de falla al tratamiento quirúrgico para el mismo. Ocurre con una frecuencia considerable que oscila entre el 40 – 60% de los pacientes con TOA y entre 8 – 10% de los pacientes con DRR.¹

Actualmente se comprende al complejo proceso de reparación de heridas, como un proceso evolutivo que comienza en las primeras 24 horas, caracterizado por la formación de tejido de granulación, mientras que en la segunda semana posterior de la lesión se lleva a cabo la remodelación y contracción de colágeno, esta remodelación continúa durante las siguientes semanas, resultando en aumento de la fuerza tensil de la cicatriz.²

La VRP, es considerada un tipo de respuesta para la reparación retiniana, se caracteriza por la formación de membranas fibróticas, las cuales reducen la flexibilidad y vitalidad de la retina, lo cual dificulta el manejo quirúrgico para la reaplicación de la misma. Estas membranas se caracterizan por presentarse en la superficie interna de la retina neural, aunque también se han reportado en el espacio subretiniano y cuerpo ciliar. A pesar de que se han generado avances en las técnicas quirúrgicas para reducir la incidencia de VRP, sigue siendo un tema de gran importancia en el manejo de las patologías retinianas.³

La creciente evidencia muestra que el mayor cambio patológico observado en la VRP, es una transición epitelial-mesenquimatosa, demostrada principalmente en células del epitelio pigmentado de la retina (EPR).^{4,9} Otras líneas celulares se han relacionado con el proceso de cicatrización. Se mencionan los hialocitos, células de Müller, fibroblastos y macrófagos.^{4,8.}

El estímulo necesario para la inflamación inicial, es una ruptura de la barrera hemato-retiniana dando pie a una serie de eventos inflamatorios que involucran a diversas citocinas séricas y factores de crecimiento dentro de la cavidad vítrea o líquido subretiniano, con la finalidad de reparar el tejido dañado. Las células del EPR son mitóticamente inactivas en condiciones fisiológicas, sin embargo, son capaces de liberar una gran cantidad de citocinas y factores de crecimiento al perder la continuidad la barrera hemato-retiniana.⁴

El EPR es estimulado para su crecimiento y proliferación para someterse a la denominada transición epitelial-mesenquimatosa, desarrollando la capacidad de migración hacia la cavidad vítrea o en dirección contraria, hacia las capas de la retina. De tal manera que se ha demostrado la capacidad del EPR a presentar cierta transformación hacia fibroblastos, siendo capaces de secretar colágeno y fibronectina, componentes necesarios de matriz extracelular. Si el proceso se mantiene, la matriz extracelular puede organizarse para formar membranas fibrosas.⁵

Las membranas fibróticas eventualmente tienden a contraerse para causar pliegues y distorsión en la retina. Así mismo, favorecen la formación de rupturas y/o a la recidiva de lesiones

previas, que pueden conllevar a un desprendimiento de retina recurrente, con subsecuente baja visual severa.^{6,10}

Con respecto a las citocinas pro-inflamatorias, destaca el factor de crecimiento transformante beta (TGF β), que ha sido involucrado en el desarrollo de cicatrización de heridas, enfermedades fibróticas, así como en la biología del cáncer y se asocia con el desarrollo de metástasis.^{7,11}

El TGF β , es secretado por múltiples tipos celulares, incluyendo macrófagos. En su forma latente se encuentra formando un complejo con otros dos polipéptidos (proteína fijadora de TGF β latente, péptido asociado a latencia), las proteinasas séricas catalizan su liberación del complejo para ser liberado como respuesta del proceso inflamatorio.¹¹

El TGF β existe en al menos tres isoformas llamadas TGF β 1, TGF β 2 y TGF β 3. Hasta que se descubrieron, la literatura hacía referencia a TGF β 1, que fue el primer miembro en descubrirse. Actualmente se reconoce al TGF β , como miembro de una superfamilia que incluye inhibinas, activinas, hormona anti-mülleriana, proteína morfogénica de hueso y otras. La estructura de los péptidos es altamente similar, con homología entre el 70% y 80%, se secreta como grandes precursores para su posterior escisión. El TGF β 1, contiene 390 aminoácidos, TGF β 2 y TGF β 3 cada uno contiene 412 aminoácidos.^{11,12}

El TGF β 2, se ha reportado como la isoforma predominante en el segmento posterior del ojo, se ha visto sobreexpresado en vítreo y membranas proliferativas, siendo considerado un factor importante para el desarrollo de VRP.¹³

IV. JUSTIFICACIÓN

Dado que el VRP es una de las causas principales de fracaso en el tratamiento quirúrgico del TOA y del DRR, resulta importante dar a conocer el papel específico de las distintas citocinas involucradas en dicho proceso. En la actualidad no existen estudios que correlacionen los niveles de TGF β 1 en vítreo con la severidad del VRP.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se sabe que la VRP se caracteriza por la formación de membranas fibróticas, las cuales reducen la flexibilidad y vitalidad de la retina y que el mayor cambio patológico *in vitro* está mediado por la transición epitelial-mesenquimatosa, del epitelio pigmentado de la retina (EPR) el cual se observó en la vía de señalización del TGF β . Se reconoce que TGF β 2 predomina en el segmento posterior del ojo y se considera uno de los principales mediadores involucrados con el desarrollo de VRP, de tal manera que la determinación de su concentración en el vítreo, así como la presencia de dicho polimorfismo en pacientes con DRR, adquieren importancia ya que pueden tener un valor terapéutico en la prevención y tratamiento de la misma.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué correlación tienen las concentraciones de TGF β 1 con el grado de severidad de vitreorretinopatía proliferativa en pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno?

VII. HIPÓTESIS

Se esperan encontrar mayores niveles de TGF β 1 a mayor grado de severidad clínica de la vitreorretinopatía proliferativa.

VIII. OBJETIVO GENERAL

Determinar los niveles del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), en vítreo de pacientes con vítreo-retinopatía proliferativa (VRP), secundaria a desprendimiento de retina regmatógeno (DRR).

Objetivos específicos

Analizar los niveles de TGF $\beta 1$ vítreo en pacientes con diferente severidad de VRP.

IX. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, transversal y comparativo en el que se incluyeron 40 pacientes con diagnóstico de DRR, atendidos durante el periodo de agosto del 2015 a junio del 2016, en un centro de referencia nacional para la atención Oftalmológica en la Ciudad de México, México.

El protocolo fue aceptado por el Comité de Ética institucional tras haber sido sometido a revisión. Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes para autorizar tomar muestras de vítreo además de acceder a brindar la información necesaria, relacionada con el padecimiento. Los datos fueron almacenados bajo las condiciones de privacidad propias del expediente clínico.

Criterios de elegibilidad para la población estudiada.

Se incluyeron pacientes sometidos a vitrectomía vía pars plana (VPP) por desprendimiento de retina regmatógeno primario con cualquier grado de VRP. Se excluyeron todos aquellos pacientes con desprendimiento de retina de cualquier otra etiología además de aquellos con antecedente de trauma ocular abierto.

Asimismo se excluyeron pacientes vitrectomizados previamente por cualquier otra patología, que hubieran sido sometidos a cualquier otra cirugía o que presentaran cualquier otra condición oftalmológica asociada.

Evaluación clínica-oftalmológica

Para la evaluación oftalmológica, se utilizó la clasificación de VRP propuesta por el Grupo de Estudio de Aceite de Silicón (Silicon Oil Study Group).¹⁷ Con la finalidad de buscar una correlación clínico-biológica, los pacientes fueron divididos por estadio de severidad clínica. Se clasificaron en 3 grupos correspondientes a VRP grado A,B, o cualquier categoría de C.

Técnica para obtención de las muestras

Aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, con indicación para retinopexia por VPP calibre 23G, se les realizó un cuestionario (Apéndice 1) para obtener datos relevantes para el padecimiento, previo a su cirugía.

De forma estandarizada, se obtuvieron 0.3ml de vítreo en seco a todos los pacientes. La toma de muestra vítrea fue obtenida mediante aspiración manual por medio de una aguja calibre 30G, la cual extrajo inmediatamente después de introducir los trócares en cavidad vítrea, previo a la apertura de la infusión. Una vez en la jeringa, la muestra se colocó en un tubo de Eppendorf 1.5ml para su traslado y almacenamiento. El vítreo de estos pacientes se mantuvo en ultra-congelación a -80° inmediatamente posterior a su extracción hasta procesamiento para cuantificación de TGFβ1.

Cuantificación de los niveles de TGF β 1 en vítreo

Una vez obtenidas todas las muestras de vítreo, se descongelaron a temperatura ambiente. Se realizó el ensayo de ELISA en sandwich mediante el Kit, Quantikine ELISA Human TGF β 1, con la metodología que se describe a continuación:

Se unieron los anticuerpos de captura a una placa inmunosorp (Nunc, Dinamarca) a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se retiraron los anticuerpos de captura y se realizó lavado 3 veces con PBS-Tween 0.05%. Se adicionó la muestra problema, así como el estándar de la citocina recombinante humana a determinar (TGF β 1) y se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente. Se retiró el sobrenadante y se lavó 3 veces con PBS-Tween 0.05%, para adicionar los anticuerpos de detección conjugados a biotina y se incubó durante 1h a temperatura ambiente. Se lavó 3 veces con PBS-Tween 0.05% la placa, se retiró el sobrenadante y se agregó estreptavidina conjugada a peroxidasa y se incubó durante 45 minutos. Se lavó nuevamente con PBS-Tween 0.05% y se agregó el sustrato (peróxido de hidrógeno) más el cromógeno (3,3',5,5' tetrametil diaminobenzidina). Posteriormente se detuvo la reacción con ácido sulfúrico 2N. Se procedió a realizar la lectura en un lector de ELISA (Biotek a 450nm). Finalmente, se calculó la concentración con respecto a una regresión lineal del estándar de la citocina recombinante.

Análisis estadístico

Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva y posteriormente fueron sometidos a un análisis de normalidad. Una vez determinados los valores se realizó una prueba de D'Agostino-Pearson para la evaluación de la distribución y posteriormente se realizó una prueba de 1w-ANOVA para la comparación de los distintos grupos junto con una prueba de Dunns post-hoc. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando se obtuvo una $p < 0.05$.

X. RESULTADOS

Se incluyeron 42 ojos de 41 pacientes, de los cuales se eliminaron 2 de ellos por datos insuficientes. Se cuantificaron los niveles de TGF β 1 y se reportan las siguientes medias para cada grupo. En el grupo A, 1150.6 pg/ml \pm 452.08 n=10. En el grupo B, 1129.6 \pm 365.54 n=10. En el grupo C, 1146.4 \pm 330.21 n=20. (Ver Fig. 1)

El análisis estadístico reporta diferencias no significativas cuando se comparan los diferentes grupos de VRP ($P = 0.5390$).

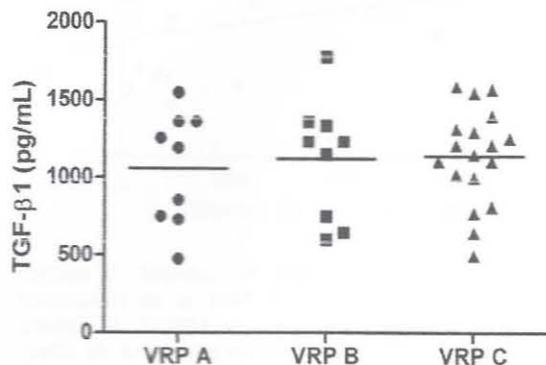


Figura 1. Expresión de TGF β 1 en vítreo de pacientes con VRP. Se muestran los niveles de TGF β 1 en vítreo de pacientes en los distintos grados de severidad, donde se aprecia una tendencia a incrementar por grado de severidad sin mostrar diferencias estadísticamente significativas ($P = 0.5390$).

Así mismo, se observó una separación dentro de cada grupo, sugiriendo una diferencia en el perfil de expresión de la citocina que fuera condicionada por otros factores, siendo el tiempo de evolución uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar VRP, motivo por el cual se realizó un análisis que consideró el tiempo desde que el paciente refirió la baja visual hasta el momento en que se realizó el procedimiento quirúrgico. Se reportan los siguientes resultados (Ver Fig. 2).

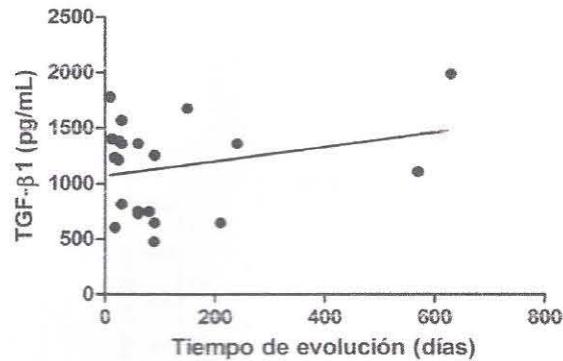


Figura 2. Niveles de TGFβ1 en distinto tiempo de evolución de la VRP. En la gráfica se representan los niveles de TGFβ1 en vítreo de pacientes con cualquier grado de severidad de VRP, en relación con los distintos tiempos de evolución clínica al momento de la intervención. ($P = 0.5390$)

Se muestra una tendencia a presentar niveles superiores de TGFβ1 en vítreo de aquellos pacientes con mayor tiempo de evolución del DRR sin importar la categoría de VRP, aunque el análisis estadístico no reporta diferencias estadísticamente significativas ($P = 0.5390$).

Sin embargo, cuando se realiza el análisis diferencial para cada grado de severidad, en el grupo de pacientes con VRP A, se muestra un aumento estadísticamente significativo en la expresión de TGF β 1 a mayor número de días de evolución del desprendimiento ($P = 0.03$). Mientras que en el grupo de pacientes con VRP B y C, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (Ver Fig. 3).

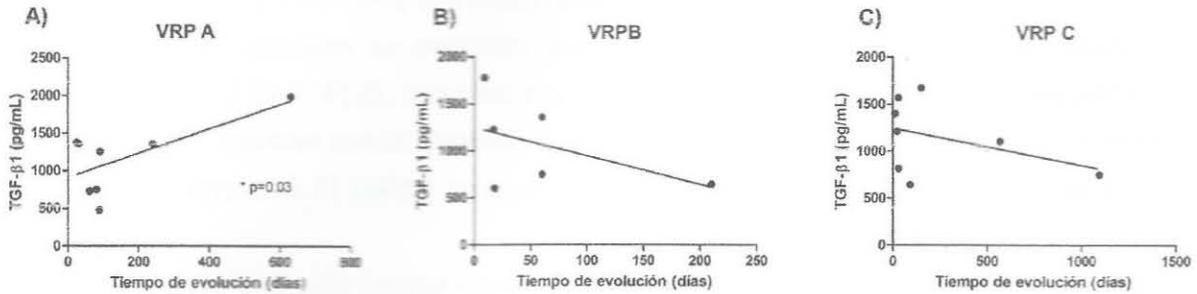


Figura 3. Niveles de TGF β 1 en distinto tiempo de evolución por categoría de VRP. A) Correlación tiempo de evolución con niveles TGF β 1 en vítreo de pacientes con VRP A ($P = 0.0320$), B) Correlación tiempo de evolución con niveles TGF β 1 en vítreo de pacientes con VRP B ($P = 0.1631$), C) Correlación tiempo de evolución con niveles TGF β 1 en vítreo de pacientes con VRP C. ($P = 0.1665$)

XI. DISCUSIÓN

En el presente estudio se reportan cantidades significativas de TGF β 1 en cada uno de los grupos, con una tendencia a incrementar conforme a la progresión de la VRP, sin mostrar diferencia estadísticamente significativa, por lo que se asume que no existe una correlación directa entre las concentraciones de dicho factor con el grado de severidad clínica.

Puesto que otros autores han postulado la isoforma 2 como aquella que predomina en el segmento posterior del ojo en modelos experimentales de animales,¹³ el presente estudio tuvo la finalidad de analizar únicamente la isoforma 1 del TGF β en vítreo de humanos, para así poder concluir cuál es su importancia en la vitreoretinopatía proliferativa.

En estudios experimentales se demostró que tras generar heridas dérmicas en ratones, las isoformas 1,2 (TGF β 1,TGF β 2), inducían migración de neutrófilos y monocitos, asociado a un proceso fibrótico. Mientras que la inhibición de estas mismas isoformas, generó un cierre de herida con mínima cicatrización. El TGF β 3, se reporta como un antagonista de las otras dos isoformas.¹⁴

Mientras que en la VRP, aún permanece incierto cuál es el papel específico que desempeña cada isoforma del TGF β . Hoerster y colaboradores, en un modelo experimental con VRP inducido en ratones, reportan un incremento significativo en las cantidades de TGF β 1 más importante que TGF β 2, así mismo reportan que solo TGF β 1 se correlacionó con la cantidad de VRP.¹⁵

El comportamiento que se observó en el presente estudio, contrasta con tales resultados, al no presentar relación directa con la severidad clínica, lo que sugiere que otros factores pudieran estar más relacionados con etapas avanzadas de la VRP.

Así mismo, se observó una discreta separación en dos grupos dentro de cada categoría clínica, sugiriendo que otros factores pudieran condicionar una diferencia en el perfil de expresión de la citocina, siendo el tiempo de evolución uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar VRP, motivo por el cual se realizó un análisis que consideró el tiempo desde que el paciente refirió la baja visual hasta el momento en que se realizó el procedimiento quirúrgico.

Los niveles de TGF β 1, presentaron una relación directa, con el tiempo de evolución en pacientes con VRP A, lo cual coincide con la teoría de que éste, tiene mayor relevancia durante las etapas iniciales del curso clínico.

Lo anterior coincide con reportes previos donde la inhibición de TGF β 1, tuvo mayor efecto que la inhibición de TGF β 2, en reclutar macrófagos y la subsecuente inducción de la transición epitelial-mesenquimatosa en modelos de cicatrización dérmica.^{14,16}

De acuerdo con lo anterior, se puede concluir que cada isoforma desempeña un papel muy particular en el complejo proceso de la VRP.

XII. CONCLUSIÓN

Si bien, la concentración del TGF β 1 en vítreo, no guarda una relación directa con la severidad clínica de la vitreorretinopatía proliferativa, si pudiera ser uno de los factores principales involucrados en promover la transición epitelial-mesenquimatoso, dada su mayor expresión en etapas iniciales. Por lo que se propone que existe una función particular para cada una de las distintas isoformas. En lugar de que alguna de estas fuera la que predomina en el globo ocular.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. J. A. Cardillo, J. T. Stout, L. LaBree et al., Post-traumatic proliferative vitreoretinopathy: the epidemiologic profile onset, risk factors, and visual outcome. *Ophthalmology*, 1997 (104) pp. 1166–1173.
2. M. Cowley, B. P. Conway, P. A. Campochiaro, D. Kaiser, and H. Gaskin., Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy," *Archives of Ophthalmology*, 1989 (107) pp. 1147–1151.
3. F. Morescalchi, S. Duse, E. Gambicorti, M.R. Romano, C. Costagliola, et al., Proliferative vitreoretinopathy after eye injuries: an overexpression of growth factors and cytokines leading to a retinal keloid. *Mediators Inflamm*, 2013. Article ID 269787. 12 pages.
4. M. Friedlander., Fibrosis and diseases of the eye. *J Clin Invest.*,117 (2007) pp. 576–586.
5. J.C. Pastor, E.R. de la Rua, M. Friedlander., Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. *Prog Retin Eye Res*, 2002 (21) pp. 127–144.
6. I. K. Kim, J. G. Arroyo., Mechanisms in proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmol Clin N Am*, 2002 (15) pp. 81–86.
7. A. Herpin, C. Lelong, P. Favrel., Transforming growth factor-beta-related proteins: an ancestral and widespread superfamily of cytokines in metazoans". *Dev Comp Immunol*, 2004 (28) pp. 461–85.
8. X. Z. Zheng, L. F. Du, H. P. Wang., An immunohistochemical analysis of a rat model of proliferative vitreoretinopathy and a comparison of the expression of TGF-beta and PDGF among the induction methods. *Bosn J Basic Med Sci*, 2010 (10) pp. 204–209.
9. J. Z. Cui, A. Chiu, D. Maberley, P. Ma, A. Samad, et al. Stage specificity of novel growth factor expression during development of proliferative vitreoretinopathy. *Eye*, 2007 (21) pp. 200–208.
10. B. M. Glaser, A. Cardin, B. Biscoe., Proliferative vitreoretinopathy. The mechanism of development of vitreoretinal traction. *Ophthalmology*, 1987 (94) pp. 327–332.
11. W. A. Border, N. A. Noble., Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med*,1994 (331) pp. 1286–1292.
12. R. J. Akhurst, A. Hata., Targeting the TGFbeta signalling pathway in disease. *Nat Rev Drug Discov*, 2012 (11) pp.790–811.
13. B. A. Pfeffer, K. C. Flanders, C. J. Guerin, D. Danielpour, D. H. Anderson., Transforming growth factor beta 2 is the predominant isoform in the neural retina, retinal pigment epithelium-choroid and vitreous of the monkey eye. *Experimental Eye Research*, 1994 (59) pp. 323–333.
14. M. Shah, D. M. Foreman, M. W. Ferguson., Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. *J Cell Sci*, 1995 (108) pp. 985–1002.
15. R. Hoerster, P. S. Muether, S. Vierkotten, M. M. Hermann, B. Kirchhof, and S. Fauser., Upregulation of TGF-β1 in experimental proliferative vitreoretinopathy is accompanied by epithelial to mesenchymal transition. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014 (252) pp. 11–16.

16. T. Kita, Y. Hata, K. Kano, M. Miura, S. Nakao, et al., Transforming growth factor-beta2 and connective tissue growth factor in proliferative vitreoretinal diseases: possible involvement of hyalocytes and therapeutic potential of Rho kinase inhibitor. *Diabetes*, 2007 (56) pp.231–238.
17. J.S. Lean, W. H. Stern, A. R. Irvine, S. P. Azen., Classification of proliferative vitreoretinopathy used in the silicone study. The Silicone Study Group. *Ophthalmology*, 1989 (96) pp. 765-771.

XIV.ANEXOS



FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ I.A.P.
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
(CIB-HOL)

Folio: _____

México, D. F., a _____ de _____ de 20____.

Consentimiento informado:

En la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz se lleva a cabo un estudio titulado "Correlación de niveles de TGF-b1 con severidad de Vitreorretinopatía Proliferativa".

El cual se realiza en el Centro de Investigación Biomédica, este estudio está bajo responsabilidad de la Dra. Atzin Robles Contreras, Dr. Héctor Pérez Cano y El Dr. Abel Ramírez Estudillo.

Se me ha informado que se requiere una muestra de vítreo, la cual será obtenida durante el procedimiento quirúrgico, sin afectar el procedimiento rutinario. Se me ha explicado que el material obtenido de mi muestra se utilizará para fines de investigación que se realizará por el Centro de Investigación Biomédica y que la toma de muestra **NO** modifica mi diagnóstico, mi tratamiento ni la atención recibida por parte del personal de la institución. También me ha sido señalado que puedo retirar mi consentimiento para participar en la investigación en el momento que yo lo desee.

Es por eso que:

Yo _____ acepto participar en este estudio y autorizo que se obtenga una muestra de vítreo.

Firma: _____

Teléfono: _____

Responsable de toma de muestra: _____

Testigo: _____

Testigo: _____

Formato de captura de información del paciente

Folio: _____

Fecha de toma de muestra: _____ Expediente: _____

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de nacimiento: _____

Ojo afectado: _____ Causa del DR: _____

Fecha del DR: _____ Primario o Recidivante: _____

Fecha de cirugía: _____ Recidivante fecha DR previo: _____

Enfermedades concomitantes o condiciones asociadas: _____
