



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

11234
19

Hospital de la Asociación para evitar la ceguera en México

“INHIBICION DE PROLIFERACIONES VITREORETINIANAS
CON COLCHICINA INTRAOCULAR”

T E S I S

Que para obtener el Título de
MEDICO CIRUJANO OFTALMOLOGO

P r e s e n t a

DR. FRANCISCO JAVIER CARDENAS VELAZQUEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.



2002
1



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.

A MI MADRE
POR SU SACRIFICIO Y CARIÑO,
QUE LE DEBO LO QUE SOY.

A MIS HERMANAS
PATRICIA Y MA. DEL CARMEN.

A MI SEGUNDA FAMILIA
POR SU CARÍÑO Y APOYO
SOCORRO, RAYMUNDO, ANA MARIA,
ALEJANDRO, MA. ELENA, DAVID
Y PILAR.

AGRADECIMIENTO

A EL DR. HUGO QUIROZ MERCADO
COMPAÑERO Y AMIGO

A EL MAESTRO, CON CARÍÑO Y RESPETO
DR. ALFREDO GOMEZ LEAL.

I N D I C E

I .-	INTRODUCCION
II .-	COLCHICINA
III. -	COLAGENA
IV .-	HIPOTESIS Y OBJETIVOS
V .-	MATERIAL Y METODOS
VI .-	RESULTADOS
VII .-	CONCLUSIONES
VIII.-	REFERENCIAS

INTRODUCCION:

Las proliferaciones intraoculares, de tipo fibrovascular, que a menudo se presentan en la retinopatía diabética o posteriores a heridas perforantes del globo ocular, frecuentemente conducen a desprendimiento de retina y a la formación de membranas fibrovasculares. Este grupo de padecimientos continúan teniendo pésimo pronóstico visual a pesar de contar con los medios técnicos para efectuar vitrectomía y membranectomía.

Es por ello que diferentes autores se han interesado en el diseño de modelos experimentales de proliferaciones intraoculares con objeto de intentar diferentes métodos para inhibirlas. Entre ellos destacan principalmente Arnall Patz (1) quien indujo neovascularización en gatos sometidos a diversos grados de hipoxia y propuso la hipótesis de un factor vasogénico; Ashton (2) en 1953 reprodujo fibroplasia retrocristaliniana en gatos; Asher (3,4) en 1981 efectuó trabajos con Laser y logró producir neovascularizaciones coróideas con buen éxito; Blumenkranz (5,6) indujo rubiosis mediante técnicas combinadas de vitrectomía, lensectomía y desprendimiento de retina experimental; quizá quien más publicaciones tenga a este respecto sea Machemer (7,24) inicialmente mediante lesiones oculares y posteriormente con la inyección intravítrea de fibroblastos homólogos y heterólogos cultivados.

La proliferación fibrosa sirve de sostén para la proliferación vascular asociada y en ella los fibroblastos son las células más importantes. Por otro lado se ha reportado que los fibroblastos que intervienen en la formación de proliferaciones intraoculares (15,16,17,22) provienen de diferentes

tipos celulares, tales como el epitelio pigmentado (8,9,11,13,23) y células de la glia, (10,12,26,27) de los cuales derivan mediante un mecanismo de metaplasia. En los casos de traumatismos penetrantes se añaden a la proliferación los fibroblastos habitualmente presentes en esclera y coroides. Debido a todo lo anterior los principales esfuerzos se han dirigido para lograr la inhibición de sus mitosis, utilizando sustancias como glucocorticosteroides, (19,24,25) fluoracilo, (6) triamcinolona, (20) - etc.

TEST CON
FALLA DE ORIGEN

COLCHICINA:

Es un alcaloide del bulbo y las semillas del COCHICUM AUTOM
NALE.

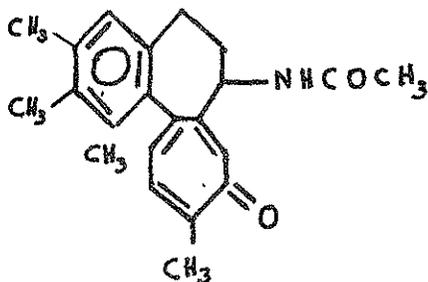
Antiguamente se le dió el nombre de cólico, porque crecía naturalmente en la región cóliquida del Asia Menor.

Se utilizaba para la artritis gotosa desde hace 1500 años.

El alcaloide fué aislado por Pelletier y Caventou en 1820 (28).

Su acción antimitótica fué descrita hasta 1934 por List (29).

Su estructura consiste en tres anillos, el primero un anillo de Benzeno y el segundo y tercero de 7 átomos de carbono.



P.M. 399.43

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS:

La colchicina es capaz de inhibir el transporte exoplásmico (31), tanto en la fase rápida como en la lenta (32), y evita el ensamble de los microtúbulos, efectos que son atribuidos a la unión de la droga a la tubulina (subunidad proteica del microtúbulo). Otros efectos como la disminución de la presión intraocular (33), inhibición de la secreción de leche por las células mamarias epiteliales (34). El transporte de agua a través de las células epiteliales de la vejiga (35) y la liberación de varias hormonas, son también consecuencia del efecto antes citado.

Se ha utilizado en múltiples ocasiones en el tratamiento de diversas enfermedades (30,36,37,38) relacionadas con el aumento en la producción de la colágena y los fibroblastos ya que inhibe su crecimiento y disminuye la producción de la colágena. -- Por otro lado aumenta la actividad de la colagenasa (39) e interfiere con la disposición de la colágena in vitro (40).

Finch y Col (41) estudiaron la influencia de la colchicina en la síntesis de colágena por fibroblastos normales y de escleroderma, demostrando que hubo más acción sobre estos últimos, lo que probablemente indique que la colchicina tiene una mayor acción sobre los fibroblastos enfermos. Se sabe también que la colchicina se usa como antiinflamatorio en la artritis gotosa (42); como agente antimitótico, utilizado ampliamente para el estudio de la división de las células. (43)

En la gota inhibe la migración de granulocitos hacia la región inflamada y disminuye el aumento de la producción de ácido láctico que se relaciona con la fagocitosis.

El efecto sobre la división celular es directo. La mitosis se detiene en la metafase porque no se forma huso. Ocurren después configuraciones anormales y atípicas del núcleo y muchas células mueren. Las células con mayor actividad de división y de metabolismo son las primeras en afectarse. Las grandes concentraciones impiden por completo la mitosis.

Tiene la capacidad de conjugarse a la proteína microtúbular, trastornando la función de los husos mitóticos y causando despolimerización y desaparición de los microtúbulos fibrilares en granulocitos y otras células móviles. Este último efecto podría explicar el impedimento de la movilización de los leucocitos durante la inflamación y otros efectos sobre ellos.

Inhibe también la liberación de gránulos de histamina por las células cebadas, la secreción de insulina por las células beta de los islotes en respuesta a la glucosa y el movimiento de los gránulos de melanina en los melanóforos, procesos en los que se verifica la translocación de los granulos en el sistema microtubular.

Disminuye la temperatura corporal, aumenta la sensibilidad a los depresores centrales, deprime el centro respiratorio, aumenta la respuesta a los simpaticomiméticos, constriñe los vasos sanguíneos y causa hipertensión por estimulación vasomotora central, aumenta la actividad gastrointestinal por estimulación neurogénica pero la deprime por efecto directo y altera la función neuromuscular.

ABSORCION Y DISTRIBUCION:

Se absorbe rápidamente por vía oral. Grandes cantidades del fármaco y de sus metabolitos llegan al intestino por la bilis y

secreciones intestinales. Por vía intravenosa este rápidamente de la sangre distribuyéndose ampliamente, hay altas concentraciones de colchicina en riñones, hígado, bazo e intestinos, pero al parecer no hay en corazón, músculo estriado y cerebro. - El fármaco se descubre en los leucocitos por lo menos 9 días -- después de la administración I.V.

La colchicina experimenta desacetilación en el hígado y la mayor parte del fármaco y sus metabolitos se eliminan por las heces. En individuos normales 10 a 20% se elimina por la orina. En sujetos con hepatopatías se elimina una cantidad mayor por la orina.

La DL50 es variable, algunos pacientes han muerto con 7 mg. mientras que otros con dosis mayores la han tolerado (28).

Produce leucopenia pasajera que pronto es sustituida por leucocitosis que ha veces es dependiente de basófilos.

La administración crónica entraña algo de peligro de granulocitosis, anemia aplásica, miopatía y alopecia.

En lo que respecta al ojo, ha sido utilizada directamente en la cavidad vítrea para el estudio de la inhibición del flujo exoplásmico, pero este estudio fué realizado en ratas recién nacidas y aparentemente normales. (43,44,45,46,47).

COLAGENA:

La molécula principal de los tejidos conectivos, es la proteína más común en el mundo animal. Proporciona un soporte extracelular para todos los metazoarios y existe virtualmente en todos los tejidos animales. Se conocen a la fecha, siete tipos diferentes de colágena en los tejidos de los mamíferos; por ello, constituye una familia de moléculas que comparten numerosas propiedades.

secreciones intestinales. Por vía intravenosa este rápidamente de la sangre distribuyéndose ampliamente, hay altas concentraciones de colchicina en riñones, hígado, bazo e intestinos, pero al parecer no hay en corazón, músculo estriado y cerebro. - El fármaco se descubre en los leucocitos por lo menos 9 días -- después de la administración I.V.

La colchicina experimenta desacetilación en el hígado y la mayor parte del fármaco y sus metabolitos se eliminan por las heces. En individuos normales 10 a 20% se elimina por la orina. En sujetos con hepatopatías se elimina una cantidad mayor por la orina.

La DL50 es variable, algunos pacientes han muerto con 7 mg. mientras que otros con dosis mayores la han tolerado (28).

Produce leucopenia pasajera que pronto es sustituida por leucocitosis que ha veces es dependiente de basófilos.

La administración crónica entraña algo de peligro de granulocitosis, anemia aplásica, miopatía y alopecia.

En lo que respecta al ojo, ha sido utilizada directamente en la cavidad vítrea para el estudio de la inhibición del flujo exoplásmico, pero este estudio fué realizado en ratas recién nacidas y aparentemente normales. (43,44,45,46,47).

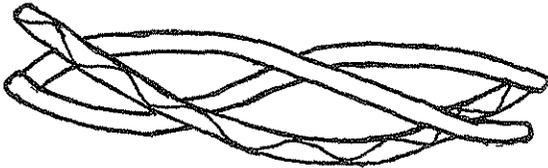
COLAGENA:

La molécula principal de los tejidos conectivos, es la proteína más común en el mundo animal. Proporciona un soporte extracelular para todos los metazoarios y existe virtualmente en todos los tejidos animales. Se conocen a la fecha, siete tipos diferentes de colágena en los tejidos de los mamíferos; por ello, constituye una familia de moléculas que comparten numerosas propiedades.

CUADRO I Modificado (49)

TIPO	DISTRIBUCION TISULAR	RASGOS CARACTERISTICOS
I	Piel, tendón, hueso, dentina, facia.	Contenido bajo en hidroxilisina; sitios escasos de glucosilación de la hidroxilisina; fibrillas anchas.
II	Cartilago, núcleo pulposo, notocordio, y vitreo.	Contenido alto en hidroxilisina; fuertemente glucosilada.
III	Piel, útero, vasos sanguíneos; por lo general fibras de reticulina.	Contenido alto de hidroxiprolina; bajo de hidroxilisina. Escasos sitios de glucosilación de hidroxilisina; disulfuros intercatenarios entre cisteinas en el caboxilo.
IV	Glomerulos renales, cápsula cristaliniana; membrana de Descemet; Lámina basal de células epiteliales y endoteliales?	Contenido alto de hidroxilisina; casi totalmente glucosilada; relativamente rica en 3-hidroxiprolina; Bajo en alanina; retiene piezas de extensión de procolágena.
V	Amplia en cantidades pequeñas. ¿Lámina basal de células de músculo liso? -- ¿exoesqueleto de fibroblastos y otras células lamensequimatosas?.	Contenido alto de hidroxilisina; fuertemente glucosilada; contenido bajo de alanina. Fracasa para formar fibrillas nativas in vitro.

La propiedad más definida de las moléculas de colágena es su triple hélice, una espiral enrollada de tres subunidades polipeptídicas. (48). Cada unidad polipeptídica o cadena alfa está torcida en una hélice con giro a la izquierda y de tres residuos por vuelta. Tres de estas hélices con giro a la izquierda, son entonces enrolladas en una superhélice con giro a la derecha, para formar una molécula rígida como un bastoncillo de 1.4 nm., de diámetro y de 300 nm., de longitud. Estas moléculas triple helicoidales, exclusivas de la colágena, son después asociadas de manera bilateral y longitudinal en fibrillas (49).



El ordenamiento de las fibrillas de colágena comprende un escalonamiento logitudinal ligeramente menor que de un cuarto de la longitud de la triple hélice. Entre el final de una triple hélice y el comienzo de la siguiente hay un hueco que puede proporcionar un sitio para el depósito de cristales de hidroxapatita en la

formación de los huesos. Las fibrillas de colágena varían de --
10 a 100 nm., de diámetro y son visibles en el microscopio como
estructuras en banda en la matriz extracelular de los tejidos --
conectivos.

La otra característica sorprendente de la molécula de colá-
gena es que la glicina constituye cada tercer residuo en la sec-
ción de la triple hélice de cada cadena alfa. La glicina es el
único aminoácido suficientemente pequeño para existir en el li-
mitado espacio disponible abajo de la parte central de la molé-
cula de la triple hélice; por lo tanto, el centro de la molécu-
la está formado por los residuos de glicina proporcionados por
cada una de las tres subunidades alfa. Esta estructura repeti-
da puede ser representada por (Gly-X-Y) donde X e Y son aminoác-
cidos diferentes de la glicina. (30)

En la colágena de los mamíferos, cerca de 100 posiciones X
son prolina y 100 de las posiciones Y son 4-Hidroxiprolina. --
Estos aminoácidos rígidos limitan la rotación de la cadena poli-
peptídica y de este modo incrementan la estabilidad de la triple
hélice. Los residuos de hidroxoprolina contribuyen con una esta-
bilidad adicional mediante la formación de más moléculas de agua
extras. La colágena tiene también 3-Hidroxiprolina en algunas -
posiciones X y 5-Hidroxilina en posiciones Y. La triple hélice
de la colágena es estabilizada por múltiples enlaces cruzados --
intercatenarios entre residuos de lisina e Hidroxilisina. La --
colágena madura es una glucoproteína que contiene sarcáridos --
adheridos en enlace)-Iugosfícico a los residuos de Hidroxilisi-
na.

SINTESIS:

La colágena es una proteína extracelular pero se sintetiza como una molécula precursora intracelular que experimenta una modificación post-translacional antes de convertirse en una fibrilla de colágena madura. Al igual que todas las proteínas secretadas el precursor de la colágena es procesado mientras pasa por el retículo endoplásmico y el complejo de Golgi antes de aparecer en el espacio extracelular. El precursor inicial de la colágena es una preprocolágena, que contiene una secuencia guía o de señal de 100 aminoácidos más o menos en su extremo amino. La preprocolágena es formada por ribosomas adheridos al retículo endoplásmico. Cuando la secuencia de señal penetra en el espacio vesicular del retículo endoplásmico, es separada del polipéptido en formación y el extremo reticular endoplásmico. En este sitio, la prolil-4-hidroxilasa y la lisil hidroxilasa, actúan sobre los residuos de prolina o de lisina respectivamente, en la posición y del péptido (Gly-X-Y). Una prolil-3-hidroxilasa actúa sobre residuos de prolina en posición X que preceden inmediatamente a una 4-hidroxiprolina en posición Y (51).

La molécula de procolágena contiene en su extremo amino un péptido con un peso molecular de 20,000 y en su extremo carboxilo un péptido con un PM de 30 a 35 mil, ninguno de los cuales está presente en la colágena madura (52). Ambos propéptidos contienen residuos de cisteína. En tanto que el propéptido del extremo amino forma solo enlaces disulfuro intracatenarios, el péptido del extremo carboxilo forma puentes disulfuro, tanto intra como intracatenarios. Siguiendo la formación de estos puentes disulfuro, las moléculas de procolágena se ensamblan como triple hélice (53).

Después de la formación de la triple hélice, no puede -- ocurrir una Hidroxilación ulterior de los residuos de prolina lisina. Las actividades de la glucosiltransferasa que adhiere glucosa o galactosa a los residuos de hidrolisina requieren -- también que las cadenas alfa de procolágena no sean helicoida-- les (54).

Después de este proceso intracelular, la molécula de procolágena glucosilada alcanza el exterior de la célula pasando por el complejo de Golgi. Las enzimas extracelulares, procolágena aminoproteasa y procolágena carboxiproteasa remueven los propéptidos aminoterminal y carboxiterminal respectivamente. Las moléculas de colágena recientemente formadas, alrededor de 1000 - aminoácidos y se ensamblan espontáneamente en fibrillas de colágena que son indistinguibles de las fibrillas maduras encontradas en los tejidos.

Sin embargo estas fibrillas no tienen la fuerza tensora de las fibrillas de colágena madura, hasta que se unen en forma -- cruzada por medio de una serie de enlaces covalentes. La enzima extracelular que contiene cobre, lisil oxidasa, desamina por oxidación los grupos e-amino de ciertos residuos, lisil e Hidroxililil de la colágena, produciendo aldehidos reactivos. Los aldehidos pueden formar bases de schiff con grupos e-amino de otras lisinas o hidroxilisinas o aún con hidroxilisinas glucosiladas. Estas bases de schiff son ordenadas químicamente y proporcionan enlaces cruzados covalentes estables como enlaces péptídicos nuevos o puentes amino secundarios. El componente aldehídico derivado de una hidroxilisina forma un enlace cruzado -- más estable que el del derivado aldehídico de un residuo de lisina. Los puentes aldol, también proporcionan enlaces cruzados intramoleculares.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

En las proliferaciones intraoculares el fibroblasto -- juega un papel muy importante produciendo fibras de colágena y organizando al vítreo. Se sabe que la colchicina es capaz de detener la mitosis de las células en crecimiento, -- es por lo tanto factible que esta pueda inhibir la producción de proliferaciones actuando sobre los fibroblastos en crecimiento.

Los objetivos de este trabajo fueron los de detener la producción de proliferaciones intraoculares con colchicina -- después de una lesión perforante e investigar los posibles -- efectos secundarios de esta sustancia en el ojo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS:

Se utilizaron 12 conejos pigmentados (24 ojos) adultos - de 3 Kg. de peso en promedio. A todos los ojos se les practicó una lesión perforante de acuerdo al método experimental - desarrollado por Machener y Col. (29) y que a continuación se describe:

Se anestesiaron a los conejos con pentobarbital sódico a una dosis de 1 ml. por cada 2 1/2 Kg. de peso, a través de vena marginal de la oreja. Se aplicó también una inyección - retrobulbar de xilocaína al 1%, 1cc. para evitar a lo máximo el sufrimiento del animal. Se dilató la pupila con Nefrin al 10% y refractil al 1% en aplicación tópica.

Se practicó un colgajo conjuntival base fornix, de la mitad superior y se reprimió el músculo recto superior para mejor manejo del globo ocular.

Utilizando una broca de 1.5 mm., de diámetro se penetró al ojo en el meridiano de las 10 y a 7 mm., del limbo, para evitar lesionar el cristalino y que su opacidad impidiera observar el fondo.

La broca se dirigió hacia el lado contrario hasta atravesar de uno y otro lado al globo ocular. Se extrajo cuidadosamente y se introdujo por el orificio de entrada la solución - por el orificio entrada la solución de colchicina, (10 mg. en 20 microlitros de solución salina,) con ayuda de una geringa - de 3 cc, y en el ojo contralateral únicamente solución salina

Finalmente se colocó la conjuntiva en su lugar y no se utilizó sutura.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Todo el procedimiento se hizo bajo el control del microscopio operatorio y con lente de vtrectomfa, no se utilizó técnica esteril, se practicó al terminar, cloranfenicol en gostas.

Durante la primera semana, fueron revisados diariamente con oftalmoscopio indirecto, efectuandose dibujos del fondo del ojo y cuantificando: Hemorragia en vítreo, organización del mismo - y proliferaciones, por medio de una escala de 4 cruces, estas -- anotaciones se hicieron tanto en el sitio de entrada como en el de salida. En la segunda semana la revisión se efectuó cada tercer día y en las últimas 2 semanas cada 4 días, siguiendose siempre el mismo sistema de estudio y de reporte de hallazgos.

Se efectuó estudio fluoroangiográfico y fotográfico de fondo de ojo de los casos más representativos.

Al cabo de 30 días de seguimiento los animales fueron sacri- ficados y se practicó enucleación, fijandose los ojos en formol al 10%, posteriormente se cortaron dos calotas laterales, paralelas al trayecto de entrada y salida, para evaluar microscopicamente - la magnitud de las proliferaciones, cuantificandose por el mismo método ya descrito. Se efecturaron cortes para estudio histopatológico de todos los ojos con tinción de Hematoxilina y eosina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

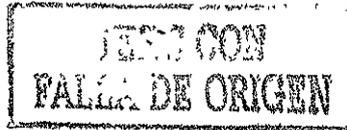
RESULTADOS:

En el 100% de los ojos que unicamente se les aplicó solución salina posterior a la lesión, hubo proliferaciones intraoculares. De estos el 86% fué mayor de tres diámetros papilares.

En los ojos a los que se aplicó la solución de colchicina --- después de la lesión perforante, solo en el 28% se encontró proliferaciones.

En el estudio histopatológico se corroborarón los hallazgos y no se reportó daño aparente a la retina, (con microscopía de luz) que fuera atribuible a la colchicina..

En ningún caso se presentó infección localizada ó endoftalmi-
tis.



CONCLUSIONES:

- 1.- La lesión perforante del globo ocular del conejo constituye un modelo experimental adecuado de producción de proliferaciones fibrovasculares intraoculares.
- 2.- La formación de proliferaciones es más evidente dentro de los primeros diez días después de la lesión.
- 3.- La inyección intravítrea de colchicina inmediatamente después de la lesión, pudo, en nuestros casos, disminuir sustancialmente la formación de proliferaciones.
- 4.- Es necesario el estudio de un mayor número de casos para poder dar a la colchicina su valor real en el tratamiento de esta entidad patológica, así como un estudio con microscopía electrónica para valoración de la retina.

TESTS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Patz, A., Easthan, AM., Genbotha, D.M. and Kieh, T.: Oxigen studies in retrolental fibroplasia; Production of microscopic chages of retrolental fibroplasia in experimental animals. Am J Ophthalmol 36:1511. 1953.
- 2.- Ashton, N., Ward, B., Serpell, A.: Effect of oxigen on developing retinal vesels with particular reference to the - problem of retrolental. Br. J Ophthalmol 38/397. 1954.
- 3.- Archer, DB., Gardiner, M: Electron microscopic features - of experimental choroidal neovascularizati6n (photocoagula ti6n Am J Ophthalmol 91:433. 1981.
- 4.- Acher, D.B., Gardiner, M.: Morphologic, fluorecein angiogra pic features of experimental choroidal neovascularizati6n. Am J Ophthalmol 91:297. 1981.
- 5.- Aviuam, O., Blumenkranz., M., Claflin, A.: Experimental -- intraocular proliferati6n and neovascularizati6n. Am J -- Ophthalmol 94:450. 1982.
- 6.- Blumenkranz., M., Avinuan, O., Claflin, A.: Fluorouracil -- for the treatment of massive periretinal proliferati6n. Am J. Ophthalmol 94:458. 1982.
- 7.- Machemer, R., Norton, E.W.: Experimental retinal detachment in the Owl monkey 1. Methods of production and clinical pic- ture. Am J Ophtalmol 66:388 . 1968.
- 8.- Mandelcorn, M., Machermer, R., Fineberg, E.: Proliferati6n and metaplasia of intravitreal retinal pigment epithelium - cell autotransplant. Am J Ophthalmol 80:227. 1975.
- 9.- Machemer, R.: Experimental retinal detachment in the Owl mon key. 2. Histology of retina land pigment epithelium. Am J Ophthalmol 66:396. 1968.



- 10.- Van Horn, D.L., Aaberg, T., Machemer, R.: Glial cell -- proliferati3n in human detachment with massive periretinal proliferati3n. Am J Ophthalmol 80:1. 1975.
- 11.- Machemer R., Laque, H. Pigment epithelium proliferati3n in retinal detachment (massive periretinal proliferati3n). Am J Ophthalmol 80:1 1975.
- 12.; Laqua, H., Machemer, R.: Glial Cell proliferati3n in retinal detachment (massive periretinal proliferati3n). Am J Ophthalmol 80:4, 602. 1975.
- 13.- Muller-Jensen, K., Machemer R., Azarnia, R.: Autotransplant of retinal pigment epithelium in intravitreal diffusi3n -- chamber. Am J Ophthalmol 80, 3:530. 1975.
- 14.- Machemer, R.: Massive periretinal proliferati3n. A logical approach to therapy. Trans. Am Ophthalmol Soc. 75:556, 1977
- 15.- Abrams, G., Topping, T., Machemer, R.: Vitrectomy for injury. The effect on intraocular proliferati3n following perforati3n of the posterior segment of the rabbit eye. Arch. Ophthalmol 79:735. 1979.
- 16.- Topping., T, Abrams, G., Machemer, R.: Experimental doble perforating injury of the posterior segment in rabbit eye. The natural history of intraocular proliferati3n. Arch. Ophthalmol 97:735. 1979.
- 17.- Sugita, G., Tano Y., Machemer, R., Abrams, G.: Intravitreal autotransplant of fibroblast. Am J. Ophthalmol 89:121. 1980.
- 18.- Sugita, G., Tano, Y., Machemer, R.: Experimental neovascularizati3n of the retina. Int Ophthalmol 2:33. 1980.
- 19.- Tano, Y., Sugita, G., Abrams, G.? Machemer, R.: Inhibiti3n - of intraocular proliferati3n with intravitreal corticosteroids. Am J Ophthalmol 89:131. 1980.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- 20.- Tano, Y., Chandler, D., Machemer, R.: Cellular proliferation with late vitreous liquefaction of fluorescein acetamide. Am J Ophthalmol 89:107. 1980.
- 21.- Tano, Y., Chandler, D., Machemer, R.: Cellular casts of experimental retinal neovascularization. Am J Ophthalmol 92:110. 1981.
- 32.- Tano, Y., Candler, D., Machemer, R.: Retinal neovascularization after intravitreal fibroblast injection. Am J Ophthalmol 92:103. 1981.
- 23.- Radke, F.J., Tano, Y., Chandler, D., Machemer, R.: Stimulation of massive periretinal proliferation by autotransplantation of retinal pigment epithelial cells in rabbits, Am J Ophthalmol 91:76. 1981.
- 24.- Tano, Y., Chandler, D., Brooks, W., Machemer, R.: Glucocorticosteroid inhibition of intraocular proliferation after injury. Am J Ophthalmol 91:984. 1981.
- 25.- Weiss, M., Belkin, B.: Glucocorticosteroid inhibition of intraocular proliferation after injury. Am J Ophthalmol 92:133. 1981.
- 26.- Wether, J.R.: The astroglia of the human retina and other glial elements of the retina under normal and pathologic conditions 40:88. 1955.
- 27.- Rentsch, F.J.: Preretinal proliferation of glial cells after mechanical injury of the rabbit retina. Albert Von Groeefe's. Arch. Klin Ophthalmol 188:79. 1973.
- 28.- Goodman L, Gilman D.: The Pharmacological basis of therapeutics. Fifth edition. Macmillan publishing co.
- 29.- Lits. "Contribución al etude des reactions cellulaires provoquées par la colchicine". Compt. rend. Soc. de Biol. 115:1421. 1934

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 30.- Roikind, H., Uribe M., and Karshenovich, D.: Colchicine and treatment of liver fibrosis. *Lancet* 1:38-39. 1973.
- 31.- MC Gregor., Komiya, Kidman, Austin.: The blockage of a -- xoplasmic flow of proteins by colchicine and cytochalasins A y B. *J. Neurochem.* 21:1059.66.
- 32.- Paulson, J.C. and W.O Mc Clure: Lumibiti6n of exoplasmic transport by colchicine, podophyllotoxin and vinblastine: a effect on microtubules *Ann. N.Y. acad. Sci.* 253, 517. 1975.
- 33.- Willeams, R. and Bhattacharjee P.: Reducti6n in intraocular pressure induced by colchicine and related compounds; *Eur D. of pharmacol.* 77(1982) 17-24.
- 34.: Nickerson, S.C., J.J. Smith and T.W. Reenan. Role of microtubules in milk secreti6n: acti6n of colchicine on microtubules and oxocytosis of secretory vesicles in - rat mammary epiteial cells. *Cell tissue res.* 207:361. 1980.
- 35.- Taylor A.M. Mamelak, E., Reaven and R, Mafly Vasopresin: Possible role of microtubules and microfilaments in its acti6n. *Science* 181:347. 1973.
- 36.-
- 37.- Erle Pencoeh: Pharmacologic control of surface Scarring in humans Beings. *Ann Surg.* 1981 Vol 193, No. 5.
- 38.- Chyapil M., Peacock E.E., Carlson E.C.: Colchicine and movid healing *J. Surg. res.* 1980; 28:49.
- 39.- D'Angelo W., Progressive Systemic Sclerosis: Mangement Clin-- nics in Rheumatic Diseases . Vol. 5 No. 1 April 1979.
- 40.- Harris, F.D. and Hrame S.M. (1971) Effects of colchicine on collagenese in cultures of rheumatoid synovium. *Arthritis and Rheumatism* 14:669-684. 1971.

TESTE CON
FALLA DE ORIGEN

- 41.- Fernández-Madrid, F., Nooras S. and Riddle J. Effects of Colchicine on the ultrastructure of the fibroblast. Journal of Rheumatology (suplement) 1,82.
- 42.- Finch W. R., Prince, R.N., Buckingham, R.N. and Rodnan G.P. Effect of colchicine and penicillamine on collagen accumulation in scleroderma and normal skin fibroblast cultures. Abstracts of the XIV international congress of rheumatology, San Francisco. June 1977 Pag/60.
- 43.- Wallace S.L. Colchicine: Clinical pharmacology in acute gouty arthritis. Am J. med. 1961, 30: 439 - 448.
- 44.- Ferguson F.C. Jr. Colchicine I. General Pharmacology J. Pharmac- - exp.ther 1952, 106 261-270.
- 45.- M. Cuénod, C. Sandri and Kakert: Enlarged synaptic vesicles in optic nerve terminals induced by intraocular injection of colchicine. Brain resedrch, 39 (1972) 285-296.
- 46.- Inhibition of axoplasmic transport in the developing visual system of the rat. I. Neuroscience Vol. 7 No. 2 1982.
- 47.- Inhibition of axoplasmic transport in the developing visual system of the rat. II. Neuroscience Vol. 7 No. 2 . 1982.
- 48.- Inhibition of axoplasmic transport in the developing visual sistem of the rat. III. Neuroscienence Vol. 7. No. 2 1982.
- 49.- Prockop D. et al. The biosynthesis of collagen and its disorders. (two parts). N. Engl. J. Medicine. Vol. 301 No. 1 13-21 and 77-83 1979.
- 50.- Martin D., Rodwell V., Mayes P. HARPERS Biochemistry. Text book. 1981. Lnage Medical Publications. CHap. 33
- 51.- Bornstein P, Sage H: Structurally distinct collagen types. Annu. Rev. Biochem. 1980; 49 ; 957.
- 52.- Grant M., Prockop D.J.: The biosynthesis of collagen. N. Engl. J. Med. 284: 199; 242-249; 291-300, 1972.
- 53.- Fessler J.H., Fessler L I: Biosynthesis of procollagen. Annu. Rev. Biochem. 47: 129-162 1978.
- 54.- Rosenberry L, Richardson U.M. Structure of 18S and 14S acetylcholine: : terase: Identification of collagen-like subunits that are linked by -- disulfide bonds to catalytic subunits. Biochemistry 16: 3550-3558. 1977.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

55.- Gary W. Abrams, M D, Trexler M. Topping, M D Robert Machemer,
M D. "Vitreotomy For Injury" The effect on Intraocular Prolif-
eration Following Perforation Of The Posterior Segment of --
The Robbit Eye.
Arch. Ophthnalmol - Vol. 97, April 1979 743-8

TESTS CON
FALLA DE ORIGEN