



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ, I.A.P.

**“RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE CITOCINAS  
PROINFLAMATORIAS Y EL RIESGO DE FIBROSIS POSTERIOR  
AL IMPLANTE DE VÁLVULA DE AHMED EN PACIENTES CON  
GLAUCOMA NEOVASCULAR”**

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:  
CIRUJANO OFTALMÓLOGO

**PRESENTA**  
**DR. JORGE OMAR DÁVILA MACÍAS**

ASESORES DE TESIS  
DR. JOSÉ FRANCISCO ORTEGA SANTANA  
M.C. ATZÍN ROBLES CONTRERAS

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018.



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. Alejandro Babayán Sosa  
Profesor Titular ante la UNAM

---

Dr. Oscar Baca Lozada  
Profesor Adjunto

---

Dra. Adriana Saucedo Castillo  
Profesor Adjunto / Jefe de Enseñanza e Investigación

---

Dra. Stephanie Voorduin Ramos  
Sub-Jefe de Enseñanza e Investigación

---

Dr. Jaime Lozano Alcázar  
Director Médico

---

Dr. José Francisco Ortega Santana  
Asesor Principal

---

M.C. Atzín Robles Contreras  
Asesor Principal

## ÍNDICE

Marco teórico .....	4
Planteamiento del problema .....	9
Justificación .....	9
Pregunta de investigación .....	9
Hipótesis .....	10
Objetivos .....	10
🌸 General	
🌸 Específicos	
Material y métodos .....	10
🌸 Universo de trabajo.....	10
🌸 Tipo de estudio .....	10
🌸 Descripción de variables.....	10
🌸 Criterios de inclusión .....	11
🌸 Criterios de exclusión .....	11
🌸 Criterios de eliminación .....	11
🌸 Análisis de datos.....	11
Aspectos Éticos .....	12
Recursos financieros y de factibilidad .....	12
Resultados.....	13
Discusión .....	20
Conclusiones .....	23
Bibliografía.....	24

## MARCO TEÓRICO

El glaucoma es la segunda causa de ceguera a nivel mundial y se define como un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por neuropatía óptica crónica asociada a defectos campimétricos, pérdida de visión y cuyo factor de riesgo principal es la presión intraocular elevada (PIO)<sup>1</sup>. En el 2013, el número total de pacientes con un rango de edad entre 40 y 80 años con glaucoma a nivel mundial se estimó en 64.3 millones, de los cuales 3.36 millones ocurren en el continente americano<sup>1</sup>.

El glaucoma neovascular (GNV) es una entidad que se caracteriza por la presencia de neovasos en el iris y en la malla trabecular, presión intraocular elevada y se asocia a un pobre pronóstico visual<sup>2,3</sup>. El término GNV fue utilizado por primera vez en 1963 por Weiss y colaboradores, sin embargo Coats describió las características histopatológicas de los neovasos presentes en el segmento anterior de un paciente con Obstrucción de la Vena Central de la Retina (OVCR)<sup>2</sup>. Es un tipo glaucoma secundario que aparece posterior a enfermedades intraoculares isquémicas como retinopatía diabética proliferativa (RDP), obstrucción de vena central o de rama venosa periférica, desprendimiento de retina, obstrucción de la arteria central de la retina y síndrome ocular isquémico (Imagen A). Además puede aparecer en el contexto de determinados tumores oculares como el Retinoblastoma, melanoma uveal, meduloepitelioma del cuerpo ciliar, tumores vasoproliferativos de la retina y metástasis oculares.<sup>2,3</sup> De las patologías sistémicas relacionadas, se encuentra la leucemia mielocítica, lupus eritematoso sistémico, xantogranuloma juvenil, crioglobulinemia y neurofibromatosis<sup>2</sup>. En México, las causas principales son: RDP en 90.8%, OVCR en 7.14% y el resto asociado a otras condiciones como uveítis y cirugía ocular<sup>4</sup>. Suele afectar a pacientes de edad avanzada y se ha encontrado que aparece en un 46.16% en pacientes de 60 a 79 años y el 30.68% en mayores de 80 años de edad<sup>2,4</sup>.

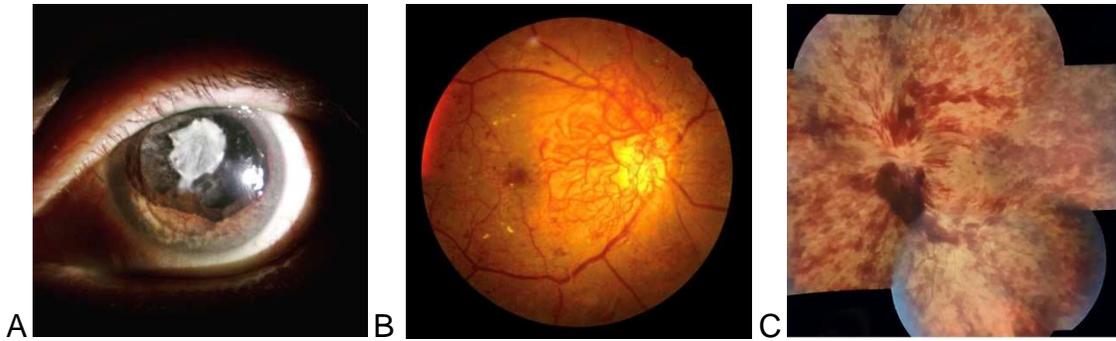


Imagen A: Segmento anterior de un paciente con rubeosis grado 4 con diagnóstico de GNV. Imagen B: Fotografía de fondo de ojo que muestra abundantes neovasos papilares en un paciente con retinopatía diabética proliferativa. Imagen C: Obstrucción de la Vena Central de la Retina

La invasión de los neovasos en la malla trabecular inicialmente provoca un glaucoma secundario de ángulo abierto. Posteriormente ocurre un cierre sinequial resultado de la tracción del tejido fibrovascular lo que conlleva a un cierre angular progresivo con consecuente elevación de la presión intraocular<sup>2,3,5</sup>. Por lo anterior, existen 3 estadios clínicos del GNV<sup>4</sup>:

- 🕯 Estadio I: Neovascularización en el iris y/o en el ángulo iridocorneal, ángulo abierto y PIO normal.
- 🕯 Estadio II: Neovascularización en el iris y/o en el ángulo iridocorneal, ángulo abierto y PIO elevada (>21 mmHg),
- 🕯 Estadio III: glaucoma de ángulo cerrado y PIO elevada.

Distintos mediadores están involucrados en la neovascularización patológica, siendo el más importante el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) tipo A.<sup>5</sup> Los factores angiogénicos tales como el VEGF y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 son producidos localmente en el ojo por una gran variedad de células, entre las que se encuentran las células de Müller, células del epitelio pigmentario, pericitos de los capilares retinianos, células endoteliales y células ganglionares<sup>2,3</sup>. El aumento de permeabilidad de los neovasos aumenta la presencia de citocinas que pueden incrementar las reacciones proinflamatorias.<sup>6</sup> Otras moléculas como interleucina (IL)- 6, IL-8, factor de crecimiento transformante TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, factor básico de crecimiento fibroblástico, óxido nítrico, endotelina y eritropoyetina también se elevan en el glaucoma neovascular.<sup>2,6,8</sup> Los niveles de IL-6 y los radicales superóxido se han relacionado

directamente con el grado de neovascularización del segmento anterior. Las células endoteliales de la malla trabecular y los macrófagos reclutados secretan factores y citocinas inflamatorias como la IL-6, causando una respuesta inflamatoria y reclutamiento de otras células como los linfocitos T<sup>2</sup>. Existen también factores antiangiogénicos cuyos niveles descendientes se relacionan con la etiología del GNV, tal es el caso del factor derivado del epitelio pigmentario<sup>2</sup>.

Para el tratamiento, de inicio se emplean hipotensores tanto para prevenir la pérdida visual como para disminuir las molestias causadas por el aumento importante de la PIO. Se pueden utilizar  $\beta$ -bloqueadores,  $\alpha$ -2-agonistas e inhibidores de la anhidrasa carbónica ya sea en presentación tópica o vía oral. Esto con el objetivo de disminuir la producción de humor acuoso y aumentar el flujo uveoescleral<sup>2</sup>. Se recomienda evitar los análogos de prostaglandinas para prevenir alteraciones de la barrera hematoacuosa y empeoramiento de la inflamación intraocular<sup>2</sup>. Uno de los pilares en el tratamiento es la reducción de la isquemia a nivel de la retina, para lo cual se emplea la panfotoagulación (PFC) y los agentes anti-VEGF. La PFC empleada en pacientes con RDP ocasiona regresión de la neovascularización en 67-77% de los casos, previene la pérdida visual en 59-73% y reduce la PIO en 42%<sup>2</sup>. Además del tratamiento de la isquemia retiniana, una de las metas terapéuticas es la reducción de la presión intraocular.<sup>9</sup> El glaucoma neovascular no suele responder completamente a la terapia con hipotensores oculares y la trabeculectomía tiene una alta tasa de fracaso.<sup>9,10</sup> Diversos estudios han reportado tasas de éxito adecuadas usando dispositivos que aumenten el drenaje del humor acuoso<sup>10</sup>. En casos de glaucoma avanzado, se pueden emplear procedimientos ciclodestructivos como la ciclofotocoagulación con láser diodo para la destrucción de los procesos ciliares, aunque con un alto riesgo de hipotonía secundaria<sup>2</sup>.

Los primeros intentos de crear un implante para el drenaje del humor acuoso fueron publicados en 1906, aunque el primer dispositivo utilizado fue el desarrollado por Molteno en 1976. El implante valvular de Ahmed (IVA) fue creado por Mateen Ahmed en 1993. Consiste en 3 partes: una platina de silicón de grado médico, polipropileno o polietileno poroso (dependiendo del modelo), un tubo de

drenaje de silicón y un mecanismo valvulado, también de silicón. El mecanismo de válvula consiste en delgadas membranas de elastómero de silicón de 8mm de largo y 7mm de ancho que crean un sistema Venturi, donde las membranas están condicionadas a crear un cierre o apertura en respuesta de las variaciones de los niveles de PIO<sup>1</sup>. Con el IVA se ha reportado una tasa de éxito quirúrgico del 68% en un seguimiento a 13 meses.<sup>10</sup>

Dentro de las complicaciones posteriores al IVA se encuentran hifema, cámara estrecha, hipotonía ocular (ya sea temprana o tardía), fibrosis excesiva, descompensación corneal, extrusión del tubo valvular, diplopía e infecciones. Es común que posterior al IVA exista una “fase hipertensiva” que aparece de 1 a 2 meses posteriores a la cirugía. La causa principal de fallo tardío del IVA es PIO elevada (<6 meses) por encapsulamiento del dispositivo secundario a fibrosis capsular. Para su manejo, se puede realizar masaje digital, “needling” de la ampolla de filtración o reintervención quirúrgica para disecar la conjuntiva fibrosada de la ampolla de filtración en caso de que persista la hipertensión ocular<sup>1</sup>.

Las citocinas son proteínas reguladoras secretadas por células de la respuesta inmunológica relacionadas a la inflamación, transducción y homeostasis fisiológica de las células. Se clasifican en linfocinas que son secretadas por los linfocitos, interleucinas secretadas por leucocitos y quimocinas. Funcionalmente se dividen en 2 grupos: T1 (IFN-G, IL-2, IL-12) y T2 (IL-4, IL-6, IL-10) relacionadas a la respuesta celular y humoral respectivamente<sup>11</sup>. Es una citocina pluripotente de 26kDa y contiene 185 aminoácidos en una estructura compuesta por 4 hélices, secretada principalmente por macrófagos. Su función principal es ser una citocina proinflamatoria con capacidad de amplificar las respuestas inflamatorias. Otras funciones son la participación en la inducción auto inmunitaria, actuar sobre las células B y neuronas en su diferenciación e inducción de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR)<sup>12</sup>.

Entre las patologías oculares que se han relacionado a una sobrerregulación de la IL-6 se encuentran el glaucoma, síndrome de pseudoexfoliación, OVCR, edema macular, vitreoretinopatía proliferativa, neovascularización ocular, opacidad

de cápsula posterior, queratitis secundaria a uso de lente de contacto, infecciones por virus del herpes simple, ojo seco, alergia ocular y queratocono<sup>12</sup>.

La fibrosis del tejido conectivo se caracteriza por alteraciones en el depósito de matriz extracelular como consecuencia de daño tisular o inflamación persistente. La IL-6 ocasiona remodelación de los tejidos al promover el cambio de un estado de inflamación aguda a un estado profibrótico a través de la inducción de una respuesta Th1 como consecuencia de un estado de inflamación recurrente<sup>13</sup>.

En el presente estudio, se buscará encontrar un factor predictivo en los niveles de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, IL-10 y IL-1), con el riesgo de fibrosis con subsecuente aumento de la presión intraocular y falla terapéutica en pacientes sometidos a cirugía de implante de Válvula de Ahmed por glaucoma neovascular

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El glaucoma neovascular es un tipo de glaucoma que se asocia a un pobre pronóstico visual. Dentro de su manejo, el implante de válvula de Ahmed ofrece una opción para el control de la presión intraocular de estos pacientes y así evitar el precoz daño al nervio óptico y la ceguera subsecuente. Una de las principales complicaciones tardías del procedimiento es la elevación de la presión intraocular, siendo una de las causas la fibrosis que rodea al dispositivo valvular. Se sabe que algunas interleucinas, en particular la IL-6, están ligadas al proceso de fibrosis a nivel celular, así que establecer una relación entre los niveles de estas citocinas y la presencia o no de fibrosis posterior al acto quirúrgico puede ser un parámetro predictivo del éxito quirúrgico a mediano plazo.

A nuestro conocimiento, no existen en la literatura estudios que determinen la relación directa entre los niveles de citocinas proinflamatorias con el desarrollo de fibrosis del implante valvular de Ahmed en pacientes con glaucoma neovascular.

## **JUSTIFICACIÓN**

Una de las principales causas de fracaso del Implante de Válvula de Ahmed es la obstrucción de la válvula secundaria a fibrosis. La asociación entre los niveles de IL-6 y otras citocinas inflamatorias puede ser un factor predictivo del éxito quirúrgico.

En caso de encontrar una asociación positiva, se puede implementar un tratamiento dirigido específico a este factor inflamatorio en el futuro.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe relación entre la concentración de interleucina 6 u otras citosinas proinflamatorias en humor acuoso y el desarrollo de fibrosis posterior al implante de válvula de Ahmed?

## **HIPÓTESIS**

Existe una relación directa entre los niveles elevados de citocinas proinflamatorias en el humor acuoso y una tendencia a desarrollar fibrosis postoperatoria en los pacientes operados de Implante de Válvula de Ahmed por Glaucoma Neovascular.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo primario:

- Determinar la asociación entre los niveles de citocinas proinflamatorias y el riesgo de desarrollar fibrosis posterior al implante de válvula de Ahmed en pacientes con glaucoma neovascular.

### Objetivos secundarios:

- Conocer las variables epidemiológicas de los pacientes estudiados.
- Evaluar el comportamiento de la presión intraocular posterior al IVA.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Fue un estudio prospectivo, transversal, observacional y analítico llevado a cabo entre los meses de marzo del 2016 y agosto de 2017 en la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, I.A.P.

### **Variables**

#### Cuantitativas:

- Discretas:
  - Número de pacientes.
  - Presión intraocular
- Continuas:
  - Niveles de citocinas proinflamatorias en humor acuoso.

#### Cualitativas:

- Nominales: sexo, etiología del GNV, presencia o no de fibrosis postoperatoria.

## **Muestra poblacional**

Se incluyeron pacientes con los siguientes criterios:

### Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de glaucoma neovascular secundario a RDP u OVCR sometidos a Implante de Válvula de Ahmed.

### Criterios de exclusión:

- Intervención combinada de IVA con otros procedimientos (ej: cirugía de facoemulsificación).
- Otras patologías asociadas (ej: uveítis, glaucoma primario, o glaucoma secundario a otras causas además de neovascular).

### Criterios de eliminación:

- Pacientes que decidieran ya no participar en el protocolo.
- Muestra insuficiente
- Pacientes sometidos a inyección intraocular de antiangiogénicos en el año previo.

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de glaucoma neovascular valorados por el servicio de Glaucoma y con indicación de colocación de válvula de Ahmed. Se les solicitó firmar una carta de consentimiento informado para poder tomar una muestra de humor acuoso durante el procedimiento quirúrgico. Previo a la cirugía se les tomó la presión intraocular mediante tonometría de Goldman.

Se realizó el IVA en dichos pacientes, previa anestesia retrobulbar, realizando una peritomía base limbo, con fijación superotemporal del dispositivo. Al realizar la paracentesis a cámara anterior, se tomó la muestra de humor acuoso (de 1 a 2 mililitros), sin esto modificar la técnica quirúrgica. Posterior a la intervención se indicó la aplicación de acetato de prednisolona 1% cada 4 horas. Dicha muestra fue depositada en tubos estériles para mantenerla en refrigeración inmediata a -80°C.

Se valoró a los pacientes al día siguiente postoperatorio, a los tres y a los cinco meses, para realizar mediciones de la presión intraocular. Se buscó la presencia de fibrosis, la cual se determinó como presente en pacientes que inicialmente

respondieron al tratamiento quirúrgico con una disminución de la presión intraocular, y posteriormente después del adecuado funcionamiento de la válvula de Ahmed la PIO comenzó a elevarse, observándose una ampolla de filtración formada y ausencia de obstrucción en el tubo valvular.

A partir de las muestras obtenidas, se tomaron 50 microlitros de cada muestra para llevar a cabo el procesamiento con el kit Human Inflammatory Cytokine de BD bioscience ® que detecta a través de CBA las siguientes citocinas: IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF, IL-12p.

El límite de detección de interleucinas fue determinado bajo curva de estandarización del proveedor (BD bioscience ®); los niveles menores de detección fueron asignados con un valor de 0 en el análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó mediante el software Graphpad Prism v.5.0. usando prueba de T no pareada para la comparación de ambos grupos. Las diferencias entre los valores obtenidos se consideraron estadísticamente significativas con valor de p menor de 0.05.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Todos los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado donde se dio autorización para la toma de muestra durante la intervención y aceptaron participar en el protocolo.

El estudio se apega a los principios básicos y operacionales establecidos en la Declaración de Helsinki.

Este protocolo fue sometido a los Comités de Ética e Investigación de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, I.A.P.

## **RECURSOS FINANCIEROS**

El protocolo fue financiado por la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, lo que incluyó la compra de reactivos necesarios para el análisis de citocinas (Kit CBA human inflammation, BD Biosciences).

## RESULTADOS

Se obtuvieron 37 muestras de humor acuoso, de las cuales se eliminaron 2 de ellas por contener muestras insuficientes. El 54.28% de los pacientes eran del sexo femenino y 45.71% masculino, con un promedio de edad de 56.42 años con un rango de 36 a 75 años. La lateralidad del ojo afectado fue 57.14% para el derecho y 42.85% para el izquierdo. El nuestra población la etiología del glaucoma neovascular fue secundario a retinopatía diabética proliferativa avanzada en 82.85% de los casos y a obstrucción de la vena central de la retina en 17.14%. (Gráfico 1).

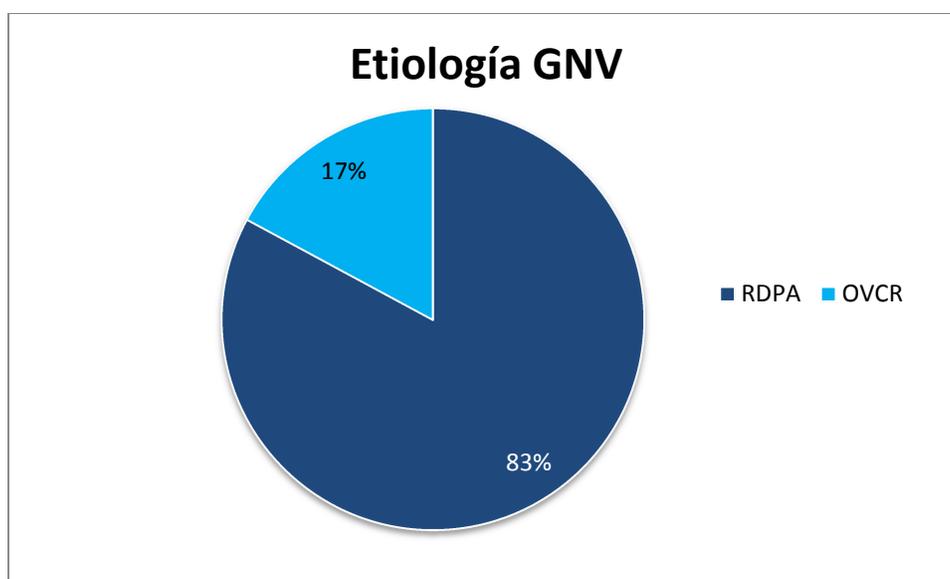


Gráfico 1: Distribución de causas etiológicas del Glaucoma Neovascular (RDPA= Retinopatía diabética proliferativa, OVCR= Obstrucción de la Vena Central de la Retina)

La agudeza visual preoperatoria fue en promedio de -2.64 LogMar con un rango de -0,54 a -4. Clínicamente la excavación se encontró en 0.9 en 75% de los pacientes, con un rango de 0.7 a 0.9. La presión intraocular preoperatoria promedio fue de 49.2mmHg  $\pm$ 9.66 (todos de ellos con tratamiento médico máximo tolerado a base de 3 hipotensores tópicos: tartrato de brimonidina 2 mg, maleato de timolol 5 mg y clorhidrato de dorzolamida 20 mg). Posterior a la colocación del implante valvular de Ahmed se encontró en promedio una PIO de 14.02mmHg  $\pm$ 10.36 en el primer día postoperatorio, 16.17mmHg  $\pm$ 7.86 a los 3 meses y

19.22mmHg  $\pm$ 13.31 a los 5 meses. (Gráfico 2). A los 5 meses postoperatorios, de encontró evidencia clínica de fibrosis en 7 pacientes (20%). (Gráfico 3).

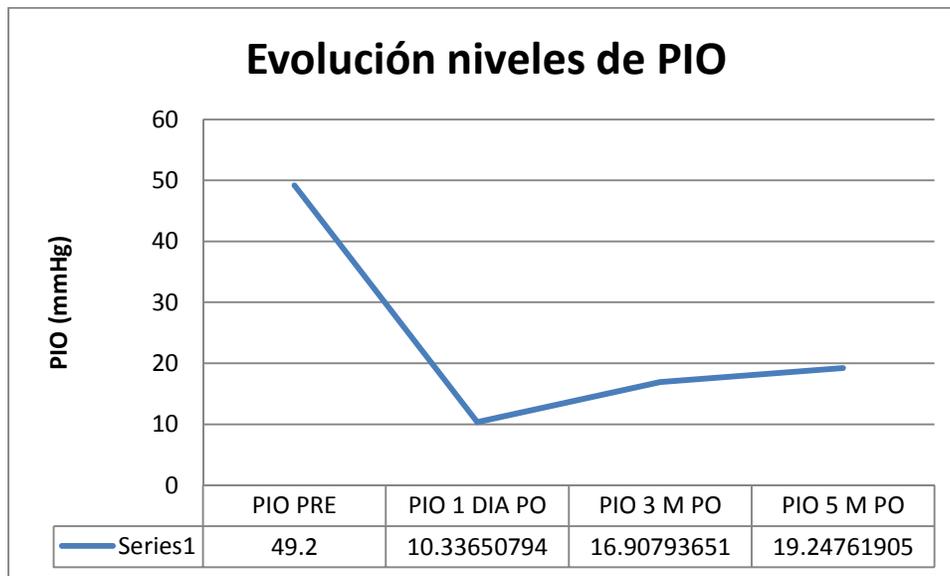


Gráfico 2: Promedio de presión intraocular antes y después del implante de válvula de Ahmed.

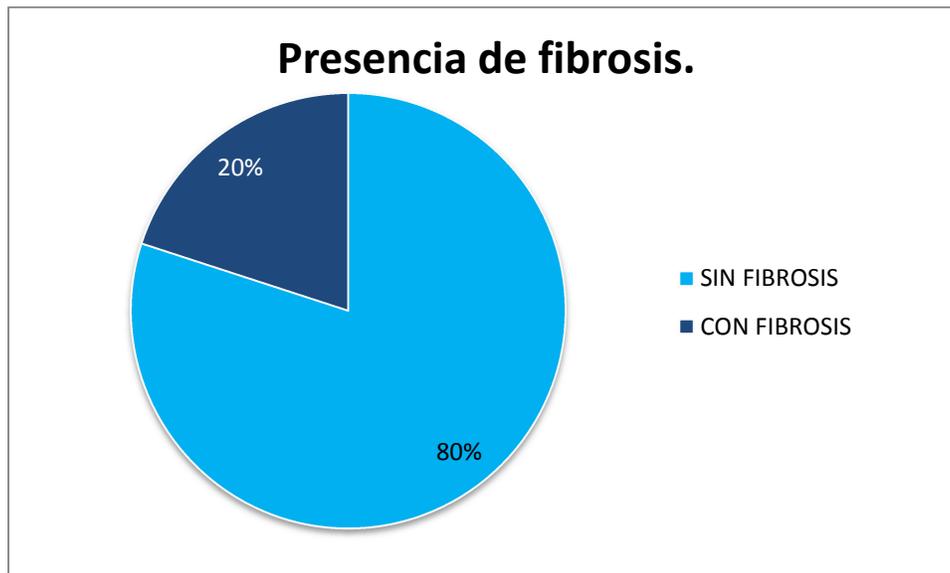


Gráfico 3: Presencia de fibrosis a los 5 meses de seguimiento.

El promedio de edad del grupo de los pacientes que desarrollaron fibrosis fue de 53.28 años, y el de los que no desarrollaron fibrosis fue de 57.21 años. En ambos grupos el sexo predominante fue el femenino, en un 57%. La PIO pre-IVA en el grupo de fibrosis fue de 41.13mmHg en promedio, y del grupo que no desarrolló

fibrosis fue de 45.17mmHg. La RDP fue la principal etiología para ambos grupos. (Tabla 1).

	CON FIBROSIS	SIN FIBROSIS
<b>EDAD (años)</b>	53.28±15.62	57.21±9.48
<b>GÉNERO</b>	F 57%	F 57%
<b>PIO-PRE IVA (mmHg)</b>	41.13±10.24	45.17±10.44
<b>TIPO DE GNV</b>	RDP 85%	RDP 82%

Tabla 1: Características del grupo de los pacientes que desarrollaron fibrosis comparadas con las del grupo de los que no presentaron fibrosis. (IVA= Implante de válvula de Ahmed, GNV=glaucoma neovascular, RDP= retinopatía diabética proliferativa).

Se evaluaron los niveles de citocinas inflamatorias a través de las muestras de humor acuoso tomadas durante el implante de válvula de Ahmed. Las citocinas analizadas fueron la IL-8, IL-1b, IL-6, e IL-12p70 y TNF-a. El promedio de los niveles para IL-8 fue de 893.73 pg/mL (rango 12.08 – 12,535.69 pg/mL), para IL-1b 2.87 pg/mL, IL-6 6,969.35 pg/mL (rango 2.84 – 99,334.58 pg/mL), IL-10 0.24 pg/mL, TNF 1.19 pg/mL e IL-12p70 0.12 pg/MI. Las más elevadas fueron las concentraciones de IL-8 e IL-6 (Gráfico 4,5,6).



Gráfico 4: Promedio de los niveles de las distintas citosinas analizadas.

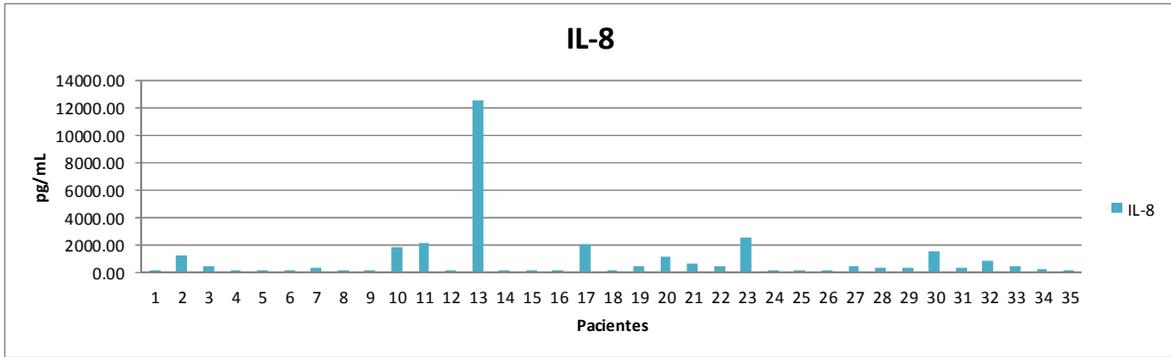


Gráfico 5: Niveles de IL-8 en humor acuoso por paciente.

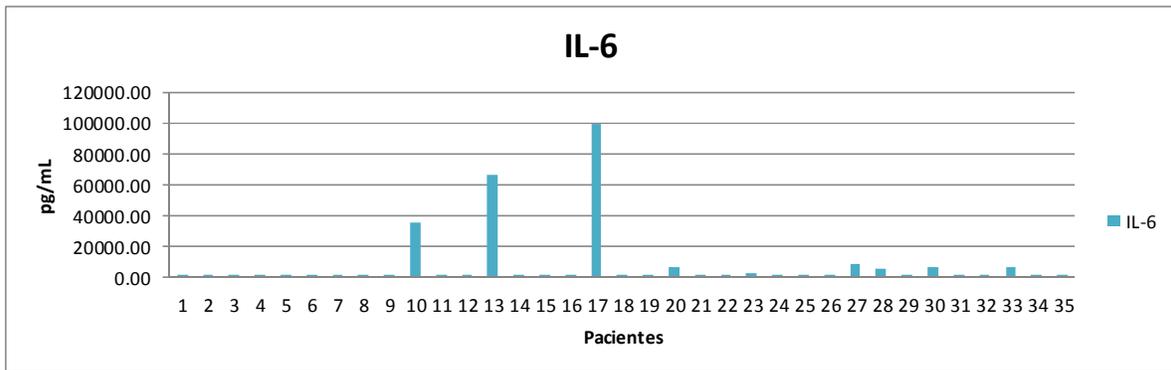


Gráfico 6: Niveles de IL-6 en humor acuoso por paciente.

Se dividió a la muestra de pacientes en 2 grupos: los que desarrollaron fibrosis y los que no la desarrollaron. Posteriormente se compararon los niveles de las diferentes IL entre ambos grupos. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de IL-6 ( $p=0.0015$ ) e IL-8 ( $p=0.037$ ). La IL-1b ( $p=0.08$ ) mostró una tendencia a la significancia pero sin llegar a serlo. El resto de las citocinas no mostraron diferencias significativas. (Gráfico 7,8).

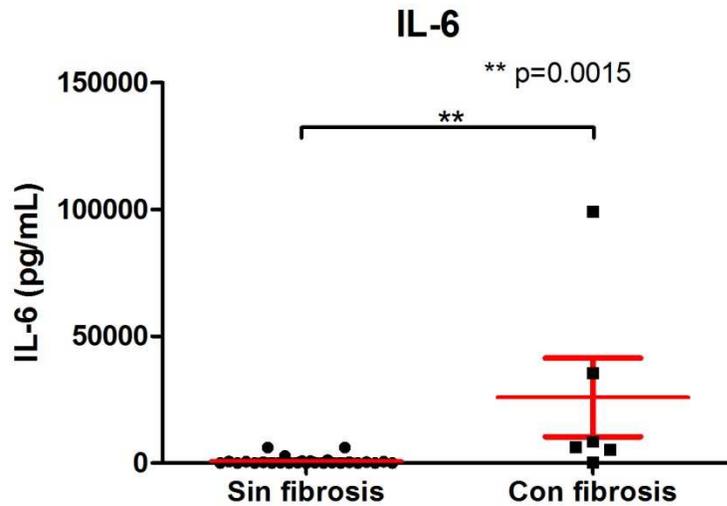


Gráfico 7: Comparación entre los niveles de IL-6 y los grupos de pacientes que desarrollaron fibrosis y los que no lo hicieron.

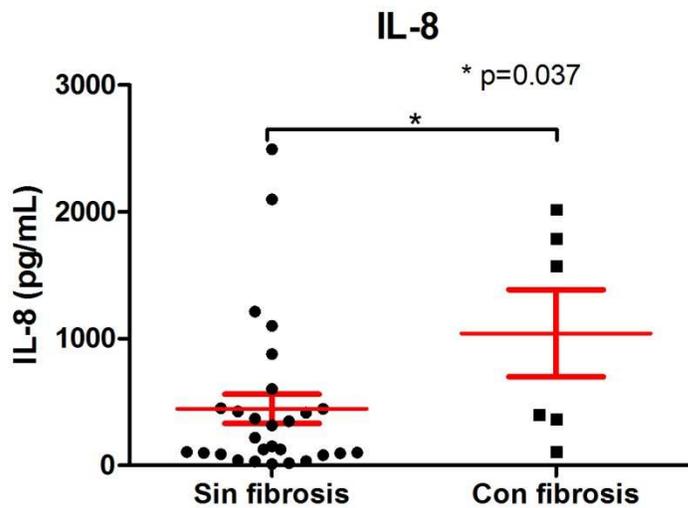


Gráfico 7: Comparación entre los niveles de IL-8 y los grupos de pacientes que desarrollaron fibrosis y los que no lo hicieron.

Se compararon los niveles de presión intraocular previa al procedimiento quirúrgico, al día postoperatorio, a los 3 y a los 5 meses con la presencia o ausencia de fibrosis. Se encontró que la presencia de fibrosis se relaciona directamente con los niveles elevados de presión intraocular a los 5 meses. (Gráfico 8).

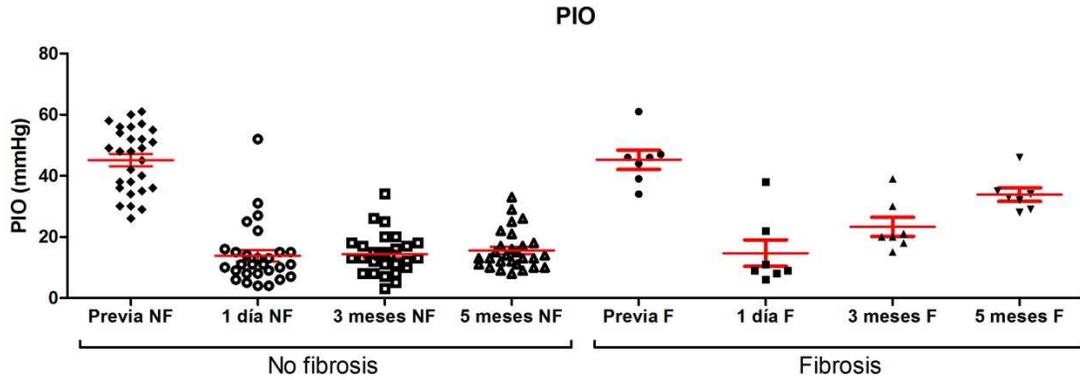


Gráfico 8: comparación de la evolución de la Presión intraocular entre los pacientes que desarrollaron fibrosis y los que no lo hicieron.

Se evaluó la relación entre los niveles de citocinas y los niveles de PIO pre-IVA y a los 5 meses. Se encontró una relación significativa entre los niveles elevados de PIO prequirúrgica y los niveles de IL-6 ( $p=0.0065$ ) e IL-8 ( $p=0.012$ ) (Gráfico 9,10).

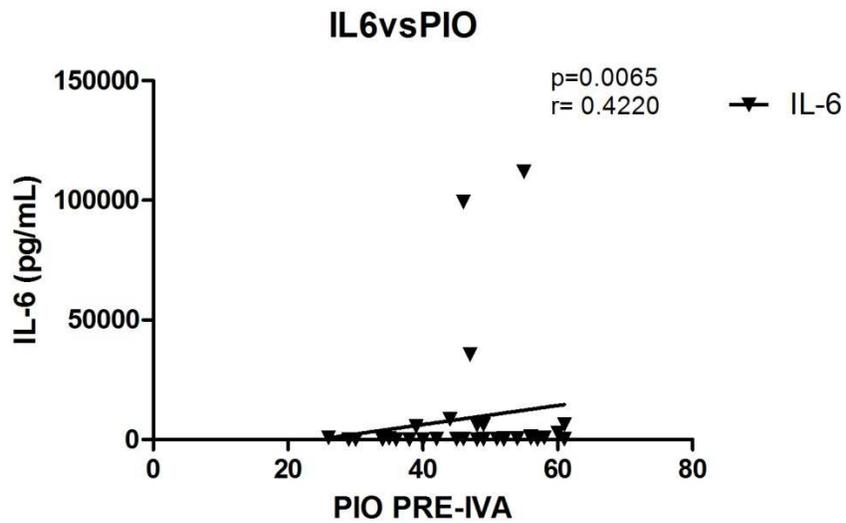


Gráfico 9: comparación entre los niveles de PIO antes del implante de válvula de Ahmed y los niveles de IL-6.

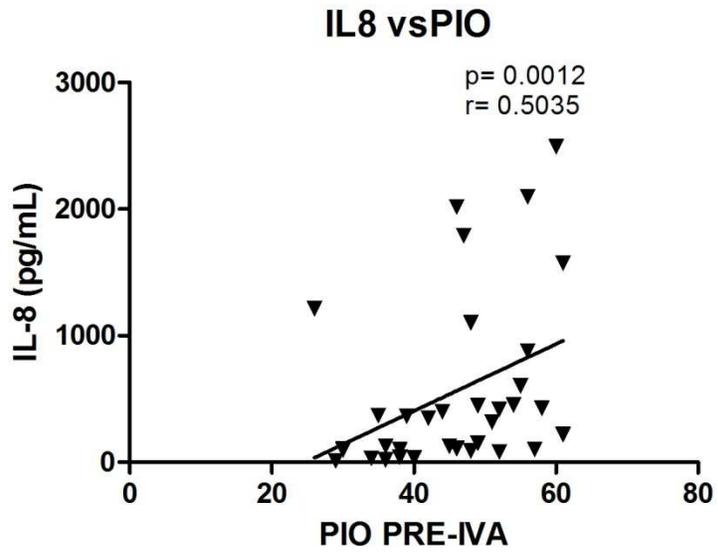


Gráfico 10: comparación entre los niveles de PIO antes del implante de válvula de Ahmed y los niveles de IL-8.

## DISCUSIÓN

De los pacientes evaluados con diagnóstico de glaucoma neovascular, se observó que la principal etiología de este es la retinopatía diabética proliferativa, seguida de obstrucción de la vena central de la retina como lo reportan Liao y colaboradores, observándose también un grupo de edad similar en ambos estudios (promedio de 56.42 años vs 64.2 años)<sup>1</sup>.

Se observó que en todos los pacientes hubo una reducción estadísticamente significativa de la PIO posterior al implante valvular y que a los 3 meses 60% de los pacientes se encontraba en una PIO dentro de niveles normales (<20mmHg), hallazgos similares a los encontrados en población mexicana por Hernández-Oteyza y colaboradores<sup>5</sup>. En dicho estudio se encontró que en los pacientes con falla secundaria a hipertensión postoperatoria durante el primer año, el 71% requirieron una segunda intervención. Conocer las bases moleculares y los factores que están relacionados con la presencia de hipertensión secundaria a fibrosis, plantea un área de oportunidad al poder detectar los pacientes que están en riesgo de falla quirúrgica en relación a sus niveles intraoperatorios de IL-6 e IL-8.

De las citocinas analizadas en el presente estudio, se observó que las más elevadas en humor acuoso fueron la interleucina 6 y la interleucina 8. Existen reportes en la literatura como el de Ohira y colaboradores en los que existe una elevación significativa de estos mediadores junto con el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) alfa y el Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas (PDGF) en pacientes con glaucoma neovascular mayor que en otros tipos de glaucoma como el glaucoma primario de ángulo abierto<sup>7</sup>. Como reportan Fielding y colaboradores, los niveles de IL-6 están directamente relacionados con el proceso de fibrosis de los tejidos conectivos secundario a un estado inflamatorio<sup>13</sup>. También se observó que los niveles elevados de IL-6 e IL-8 están relacionados a niveles más elevados de presión intraocular en los pacientes con glaucoma neovascular.

Stepan Rusnak y colaboradores encontraron que los niveles de IL-6 y el VEGF se correlacionan directamente con el grado y severidad de retinopatía diabética proliferativa. Compararon tres grupos, el primero en pacientes con RDP

sin GNV, el segundo en pacientes con RDP y hemorragia vítrea, y el tercero en pacientes con RDP y GNV. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles del primer y segundo grupo comparados con el tercer grupo ( $p=0.0096$  y  $p=0.0088$  respectivamente), no encontrándose diferencia entre el primer y segundo grupo<sup>14</sup>. Con la IL-8 no se encontró una diferencia estadística entre los grupos de severidad de la RDP, pero sí entre los pacientes sin RDP comparados con los que tenían RDP, lo cual concuerda con el presente estudio de que ambas citocinas se encuentran alteradas en los pacientes con altos niveles de VEGF.

En un estudio realizado por Yoshida y colaboradores se encontró que los niveles de IL-6, IL-8 y VEGF son significativamente mayores en pacientes con retinopatía diabética proliferativa y Vitreoretinopatía Proliferativa (PVR) con una  $P<0.01$ . Además, los niveles de dichas citocinas en el vítreo fueron mayores en los ojos con proliferaciones fibrosas comparados con los que no tenían dichas proliferaciones ( $P<0.05$ ), así mismo, los niveles estaban más elevados en los ojos con proliferaciones fibrovasculares hialoideas anteriores y glaucoma neovascular<sup>15</sup>. Concluyeron que los niveles de IL-6 e IL-8 pueden ser la causa de las proliferaciones fibrosas postoperatorias en pacientes con RDP operados de vitrectomía. En ambos estudios, se observa el papel que tienen ambas interleucinas en el desarrollo de fibrosis en el contexto de un glaucoma neovascular a distintos niveles anatómicos.

Kim y colaboradores realizaron un estudio en el que se buscó la asociación entre los niveles de VEGF y los resultados quirúrgicos de los pacientes sometidos a IVA por GNV. Se encontró que el porcentaje de éxito quirúrgico de estos pacientes fue de 43% a 57 meses, y que los valores de VEGF se encontraron significativamente más elevados en los pacientes con fallo del implante ( $p=0.014$ )<sup>16</sup>. Indirectamente, encontramos resultados similares ya que nuestro estudio pretende correlacionar el riesgo de falla del IVA con los niveles de IL-6 e IL-8, mismos que se encuentran asociados directamente a los del VEGF.

Entre las limitaciones del presente estudio se encuentra el reducido tamaño de la muestra (35 pacientes) y dada la alta prevalencia de esta patología los

resultados podrían ser más precisos. No se incluyeron en el estudio pacientes con GNV secundario a otras patologías además de RDP y OVCR, lo cual podría aportar información adicional sobre el comportamiento de las citocinas inflamatorias en un contexto distinto al del resultado de la isquemia retiniana. Además, no se comparó el análisis de resultados de la muestra con un grupo control, lo que daría más valor a la significancia estadística de los mismos. Se considera que posterior al IVA pudieran tomarse muestras de lágrima para determinar los niveles de IL-6 e IL-8 para así valorar el comportamiento de las citosinas posterior al acto quirúrgico.

No se deja pasar por alto que el presente estudio podría ser el inicio de una línea de investigación acerca de la detección de pacientes con alta probabilidad de falla secundaria a fibrosis en pacientes con GNV sometidos a IVA. Se ha encontrado que los niveles elevados tanto de IL-6 como de IL-8 se encuentran significativamente elevados en los pacientes que desarrollan fibrosis posterior al IVA. Existe un anticuerpo monoclonal humanizado, el tocilizumab, cuyo mecanismo de acción es unirse al receptor tanto soluble como transmembranal de la IL-6, reduciendo así sus acciones pleiotrópicas como la activación de las células T, diferenciación de TH17 y secreción de anticuerpos<sup>17</sup>. A nivel oftalmológico, Adan y colaboradores reportaron la eficacia del tocilizumab en pacientes con uveítis y edema macular cistoide (EMQ) refractarios a otros tratamientos convencionales, resolviendo el EMQ en todos los pacientes tras seis meses de uso. Esta reportado su empleo también para el tratamiento de otras patologías inflamatorias oculares relacionadas a los elevados niveles de IL-6, tales como la Coriorretinopatía de Birdshot, uveítis secundaria a artritis idiopática juvenil, Enfermedad de Behçet, Enfermedad de Castleman, Síndrome de Cogan y orbitopatía distiroidea<sup>17</sup>.

Considerando que la citocina que se encontró más elevada en los pacientes que desarrollaron fibrosis secundaria a IVA fue la IL-6, puede ser posible estudiar si al inhibir su actividad inmunológica, resulte ser eficaz para la prevención de falla quirúrgica en los pacientes con GNV secundario a RDP y OVCR.

## **CONCLUSIÓN**

La interleucina 6, y en menor grado la interleucina 8, están relacionadas al proceso de fibrosis y establecer una relación de sus niveles con la presión intraocular posterior al implante de válvula de Ahmed serviría como un importante predictor en la evolución de los pacientes con glaucoma neovascular.

Los niveles de interleucinas 6 y 8 se encuentran elevados en los pacientes con glaucoma neovascular. Ambas se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar fibrosis postoperatoria a los cinco meses, causa importante de fallo quirúrgico debido a la persistencia de presión intraocular elevada.

Con la información obtenida, es posible establecer nuevas líneas de investigación que ofrezcan una intervención para reducir el riesgo de fibrosis y con esto lograr una mayor tasa de éxito quirúrgico.

## REFERENCIAS:

- 1 - Riva, I. Roberti, G. Oddone, F. et al. Ahmed glaucoma valve implant: surgical technique and complications. *Clin Ophthalmol.* 2017; 11: 357–367.
- 2 - Rodrigues, G. et al. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retina Vitreous.* 2016; 2: 26.
- 3 - Na Liao. Neovascular glaucoma: a retrospective review from a tertiary center in China. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16: 14.
- 4 - Lazcano-Gomez, G. et al. Neovascular Glaucoma: A Retrospective Review from a Tertiary Eye Care Center in Mexico. *J Curr Glaucoma Pract.* 2017 May-Aug; 11(2): 48–51.
- 5 – Arcieri ES, et al. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab in eyes with neovascular glaucoma undergoing Ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up. *Acta Ophthalmol.* 2015 Feb;93(1):e1-6.
- 6 - Ishibashi S. Effect of Intravitreal Bevacizumab Injection on Iris and Iridocorneal Angle Neovascularization in Neovascular Glaucoma. *J UOEH.* 2015 Dec 1;37(4):299-304.
- 7 - Stepan Rusnak. The Measurement of Intraocular Biomarkers in Various Stages of Proliferative Diabetic Retinopathy Using Multiplex xMAP Technology. *J Ophthalmol.* 2015; 2015: 424783.
- 8 - Hernandez-Oteyza, A. et al. Surgical Outcome of Ahmed Valve Implantation in Mexican Patients with Neovascular Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2014 Sep-Dec; 8(3): 86–90.
- 9 - Netland PA. The Ahmed glaucoma valve in neovascular glaucoma (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2009 Dec;107:325-42.
- 10 - Ohira , S. et al. Simultaneous increase in multiple Proinflammatory Cytokines in the Aqueous Humor in Neovascular Glaucoma With and Without Intravitreal Bevacizumab Injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56:3541-3548.

- 11 - W. Suchaoin, et al., Development and in vitro evaluation of Zeta potential changing self-emulsifying drug delivery systems for enhanced mucus Permeation, *Int. J. Pharm.* 510 (1) (2016) 255–262.
- 12 - Zahir-Jouzani F, Atyabi F, Mojtabavi . Interleukin-6 participation in pathology of ocular diseases. *Pathophysiology.* 2017 Sep;24(3):123-13.
- 13 - Fielding, C. et al. Interleukin-6 Signaling Drives Fibrosis in Unresolved Inflammation. *Immunity.* 2014 Jan 16; 40(1): 40–50.
- 14 – Rusnak et al. The Measurement of Intraocular Biomarkers in Various Stages of Proliferative Diabetic Retinopathy Using Multiplex xMAP Technology. *J Ophthalmol.* 2015; 2015: 424783.
- 15 – Yoshida, S. et al. Differential association of elevated inflammatory cytokines with postoperative fibrous proliferation and neovascularization after unsuccessful vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2017; 11: 1697–1705.
- 16 – Kim YG et al. Level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor and surgical results of ahmed glaucoma valve implantation in patients with neovascular glaucoma. *J Glaucoma.* 2009 Aug;18(6):443-7.
- 17 – Mesquida, M. Interleukin-6 blockade in ocular inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol.* 2014 Jun; 176(3): 301–309.