

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio de correlación entre citoquinas proinflamatorias en
lágrima y humor acuoso con el edema macular cistoide
postcirugía de catarata**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Zicheng Wang

Directores

José María Martínez de la Casa
Julián García Feijóo

Madrid

© Zicheng Wang, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Estudio de correlación entre citoquinas proinflamatorias en lagrimea y humor acuoso con el edema macular cistoide postcirugía de catarata

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

ZICHENG WANG

DIRECTORES

José María Martínez de la Casa

Julián García Feijoó

Agradecimientos

Una tesis doctoral se construye en base a un enorme trabajo personal, pero detrás de cualquier investigación se esconde una sumatoria de esfuerzos colectivos que han permitido su realización. Esta investigación ha sido posible gracias a la generosidad, amistad y cariño de muchas personas. La lista es larga y escoger nombres para homenajear puede ser injusto, pero quiero agradecer con afecto a las siguientes personas:

A mi director José María Martínez de la Casa, un profesor y un médico capacitado y profesional. Gracias a él, hace tres años, tuve la fortuna de comenzar este proyecto de doctorado.

A mi director Julián García Feijoó, por darme ánimo y por sus enseñanzas durante este proceso.

A mi tutora María Blanca Rojas López por su ayuda, paciencia y dedicación.

Al coordinador Juan José Salazar Corral, por su entusiasmo y ayuda.

A Ana I. Ramírez Sebastián, por los conocimientos brindados.

A todas las personas que me apoyaron e hicieron posible que este trabajo se realice con éxito.

ACAID	Desviación de la respuesta inmune asociada a la cámara anterior
ACP	Análisis de componentes principales
AFG	Angiografía fluoresceínica
APG	Análogo de prostaglandina
BHR	Barrera hemato-retiniana
CCG	Capa de células ganglionares
CFR	Capa de fotorreceptores
CGRs	Células ganglionares de la retina
CM	Células de Müller
CNE	Capa nuclear externa
CNI	Capa nuclear interna
CPA	Células presentadoras de antígeno
CPE	Capa plexiforme externa
CPI	Capa plexiforme interna
EMCP	Edema macular cistoide postquirúrgico
EM	Edema macular
EMCP	Edema macular pseudofáquico
EPR	Epitelio pigmentario de la retina
FSR	Fluido subretiniano
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
IL	Interleuquina
M-CSF	Factor estimulante de las colonias de macrófagos
MLE	Membrana limitante externa
MLI	Membrana limitante interna

SD-OCT	Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral
TEF	Tiempo efectivo de facoemulsificación
TGF-α	Factor transformador del crecimiento alfa
TGF-β	Factor transformador del crecimiento beta
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
Tregs	Células T reguladoras
OCT	Tomografía de coherencia óptica
OVR	Oclusión venosa retiniana
ZI	Zona de interdigitación
ZE	Zona elipsoide

Índice

Índice.....	5
Resumen.....	8
Summary.....	11
1 Introducción.....	14
1.1 Anatomía y fisiología de retina.....	14
1.2 Catarata y edema macula (ME).....	25
1.2.1 Catarata.....	25
1.3 Edema macular cistoide y cirugía de catarata.....	32
1.3.1 Diagnóstico de edema macular cistoide.....	32
1.3.2 Morfología del edema macular cistoide en diferentes patologías.....	34
1.3.3 Mecanismos de formación del edema macular.....	38
1.3.4 Edema macular cistoide pseudofáquico (EMCP).....	41
1.4 Citoquinas en lágrima y humor acuoso relacionadas con el EMCP.....	45
1.4.1 Prostaglandinas.....	45

1.4.2	VEGF.....	45
1.4.3	Angiotensina II.....	47
1.4.4	Componentes del complemento.....	48
1.4.5	Factor de necrosis tumoral α (TNF- α).....	48
1.4.6	Interleuquina-1 β (IL-1 β).....	49
1.4.7	Interleuquina-6 (IL-6).....	50
1.4.8	Interleuquina-8 (IL-8).....	50
1.4.9	Molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1).....	50
1.4.10	Factor transformador del crecimiento- β (TGF- β).....	50
2.	Justificación y Objetivos.....	56
2.1	Justificación e hipótesis.....	56
2.2	Objetivos.....	57
2.2.1	Objetivos específicos.....	57
3.	Material y métodos.....	58
3.1	Muestras incluidas en el estudio.....	58
3.1.1	Criterios de inclusión y exclusión.....	58
3.2	Recogida de muestras.....	59
3.3	Detección de los niveles de citoquinas.....	60
3.4	Diagnóstico de EMCP con SD-OCT.....	61
3.5	Análisis estadístico.....	61
4.	Resultados.....	62
4.1	Demografía de los sujetos.....	62
4.2	Niveles de citoquinas en lágrima y humor acuoso.....	63
4.3	Correlación de los niveles de citoquinas/quimioquinas en lágrima y humor acuoso.....	71
4.3.1	Colinealidad entre citoquinas.....	72
4.4	Análisis de los componentes principales (PCA).....	74
4.5	Regresión logística.....	75
4.5.1	Regresión logística multivariante de las citoquinas.....	76
4.5.2	Regresión logística multivariante de los componentes PCs.....	77
5.	Discusión.....	79
5.1	Diferentes niveles de citoquinas en la lágrima y el humor acuoso.....	79
5.2	Modelo PCA y la predicción de la presencia de EMCP.....	83
6.	Limitaciones del estudio.....	84

7. Conclusiones.....85
8. Bibliografía..... 87

Resumen

Estudio de correlación entre citoquinas proinflamatorias en lágrima y humor acuoso con el edema macular cistoide postcirugía de catarata

INTRODUCCIÓN

Las cataratas siguen siendo una de las principales causas de ceguera en todo el mundo. La cirugía de catarata es el tratamiento curativo de elección. El edema macular cistoide pseudoafáquico (EMCP) es la causa más común de la pérdida de visión posoperatoria, que se manifiesta por acumulación de líquido en el área macular a las 4 a 6 semanas después de la cirugía. Se trata de una complicación autolimitada cuya fisiopatología sigue siendo, en parte, desconocida. Actualmente, la prueba multiplex basada en microesferas permite analizar simultáneamente varias citoquinas/quimioquinas, el uso de esta tecnología podría contribuir a mejorar la comprensión del papel de estas moléculas en la fisiopatología de varias enfermedades.

Hasta donde sabemos, no existe estudios previos sobre la correlación entre los niveles basales de citoquinas/quimioquinas en la lágrima y el humor acuoso antes de la cirugía y la aparición de EMCP.

HIPÓTESIS

La hipótesis general del presente estudio es que el perfil de citoquinas en lágrima y humor acuoso antes de la cirugía de cataratas participa el desarrollo de EMCP.

OBJETIVOS

Objetivos principales:

Evaluar la correlación existente entre los niveles de citoquinas pro-inflamatorias en lágrima y en humor acuoso con la aparición edema macular cistoide postquirúrgico.

Objetivos específicos:

- 1 Determinar las características demográficas de los sujetos con y sin EMCP.
- 2 Analizar con la técnica multiplex los niveles de citoquinas/quimioquinas pro-inflamatorias relevantes (IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17a, b-FGF, eotaxina, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , y VEGF) en muestras de lágrima y humor acuoso obtenidas antes de la cirugía de cataratas en pacientes con EMCP y sin EMCP.
- 3 Correlacionar el tiempo efectivo de facoemulsificación con los niveles de citoquinas/chemoquinas pro-inflamatorias detectadas en un modelo predictivo para EMCP.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente estudio utilizamos un diseño transversal comparativo y reclutó 414 participantes que fueron intervenidos de cirugía de catarata en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Finalmente, se incluyeron 343 ojos de 302 pacientes en el estudio, 41 ojos desarrollaron EMCP. Para el estudio se analizaron los niveles de citoquinas/quimioquinas en las muestras de los 41 ojos con EMCP y 43 ojos seleccionados aleatoriamente entre el grupo de pacientes que no desarrollaron EMCP y que fueron utilizados como grupo control. Ambos grupos estuvieron apareados según las características demográficas. La tomografía de coherencia óptica (OCT) se empleó para el diagnóstico de EMCP. Se recogieron muestras de lágrima con un tubo estéril 10 μ l en el mismo día de la cirugía antes de la dilatación de la pupila. Una vez en el quirófano, se aspiraron muestras de humor acuoso (50-100 μ l) a través de una cánula de cámara anterior de 30 G como primer paso de la cirugía. Para medir las concentraciones de las citoquinas/quimioquinas se utilizó un ensayo multiplex basado en microesferas con un kit de 27 citoquinas/quimioquinas. Los niveles iniciales de citoquinas se analizaron mediante regresión logística multivariante y el análisis de componentes principales (ACP).

RESULTADOS

El tiempo efectivo de facoemulsificación (TEF) fue significativamente mayor en el grupo con EMCP. En comparación con el grupo sin EMCP, el grupo con EMCP tenía niveles significativamente: i) más altos de IL-4, IL-10, IL-12 (p70), eotaxina, MCP-1, MIP-1 α y PD-GF-BB en lágrima (P <0.05), y

de IL-1ra, IL-7, GM-CSF y TNF- α (P <0.05) en humor acuoso y; ii) más bajos de IL-6, IL-10, IFN- γ , MCP-1 y VEGF en el humor acuoso.

No se encontraron correlaciones entre las cifras de citoquinas/quimioquinas en lágrima y humor acuoso. Se realizó un análisis de regresión logística multivariante para comprobar si los niveles de citoquinas pro-inflamatorias estaban asociados con el riesgo de desarrollar EMCP. El resultado de esta prueba indicó que un TEF alto junto a concentraciones altas de PDGF-BB y MIP-1 α en la lágrima es un factor de riesgo para la presencia de EMCP. Del mismo modo, niveles elevados de GM-CSF y disminuidos de VEGF e IFN- γ en humor acuoso, es un factor de riesgo para la presencia PECP. No obstante, su significado práctico es cuestionable al presentar un intervalo de confianza poco confiable. Se realizó un ACP para representar las citoquinas/quimioquinas como un conjunto de variables no correlacionadas, resultando que, en los componentes creados, las citoquinas proinflamatorias tenían una contribución positiva. Además, estos componentes mostraron una asociación positiva y estadísticamente significativa con la presencia de EMCP a través del análisis de regresión logística.

CONCLUSIONES

Un tiempo efectivo de facoemulsificación elevado es un factor de riesgo para la aparición EMCP. Antes de la cirugía de catarata, los pacientes con EMCP presentaban niveles elevados de IL-4, IL-10, IL-12 (p70), eotaxina, MCP-1, MIP-1 α y PDGF-BB en lágrima y de IL1-ra, IL-7, GM-CSF y TNF- α en el humor acuoso. Además, tenían niveles disminuidos de IL-6, IL-10, IFN- γ , MCP-1 y VEGF en humor acuoso. Ninguna citoquina por sí misma puede ser considerada un biomarcador en lágrima o humor acuoso, sin embargo, combinaciones específicas y simultáneas de varios de los parámetros medidos tuvieron valor predictivo para la aparición de EMCP. Los componentes creados por análisis PCA, tienen un alto valor predictivo para el EMCP, tanto en lagrima como en humor acuoso.

Summary

Correlation study between pro-inflammatory cytokines in tear and aqueous humor with cystoid macular edema after cataract surgery.

INTRODUCTION

Cataracts remain one of the leading causes of blindness worldwide. Cataract surgery is the curative treatment of choice. Pseudophacolytic cystoid macular edema (PCME) is the most common cause of vision loss after cataract surgery and manifests as an accumulation of fluid in the macular area 4 to 6 weeks after surgery. PCME is a self-limited complication whose pathophysiology remains partially unknown. Currently, bead-based multiplex assay enables the simultaneous analysis of several cytokines/chemokines and the use of this technology could contribute to a better understanding of the role of such molecules in the pathophysiology of several diseases.

As far as we know there are no previous studies on the correlation between basal levels of cytokines/chemokines in tears and aqueous humor before cataract surgery and the development of PCME.

HYPOTHESIS

The general hypothesis of the present study is that the profile of cytokines/chemokines in tears and aqueous humor before cataract surgery plays a role in PCME development.

OBJECTIVES

Main objectives:

To evaluate the correlation between the levels of pro-inflammatory cytokines/chemokines in tears and in aqueous humor with the appearance of cystoid macular edema after cataract

surgery.

Specific objectives:

1. Determine demographic characteristics of patients with and without PCME.
2. Analyze the levels of relevant inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17a, FGF β - eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , and VEGF) in tear and aqueous humor samples obtained before cataract surgery in PCME and non-PCME patients.
3. Correlate phacoemulsification effective time with the levels of detected cytokines/quimiokines in a predictive model for PCME.

MATERIAL AND METHODS

In the present study, we used a comparative cross-sectional design and recruited 414 participants who underwent cataract surgery at Hospital Clínico San Carlos in Madrid. Finally, 343 eyes of 302 patients were included in the study, 41 eyes developed PCME. For the study, cytokine/citokine levels were analyzed in the samples of the 41 eyes with PCME and of 43 eyes selected at random among patients that did not develop PCME that were used as control group. Both groups matched for demographic data. Optical coherence tomography (OCT) was used for the diagnosis of PCME. Tear samples were collected with a 10 μ l sterile tube on the same day of surgery before pupil dilation. Then at the operating room, aqueous humor samples (50-100 μ l) were obtained from the anterior chamber through a 30 G cannula as first step of surgery. Bead-Based Multiplex Assay with a 27-cytokine/cytokine kit was used to measure cytokine/cytokine concentrations. Baseline cytokine levels were analyzed using multivariate logistic regression and principal component analysis (PCA).

RESULTS

The elapsed phaco time (EPT) was significantly higher in the PCME group. In comparison with patients without PCME, PCME group had significantly: i) higher levels of IL-4, IL-10, IL-12 (p70), eotaxin, MCP-1, MIP-1 α and PDGF-BB in tears ($P < 0.05$) and of IL-1 α , IL-7, GM-CSF, TNF- α

($P < 0.05$) in aqueous humor; and, ii) significantly lower levels of IL-6, IL-10, IFN- γ , MCP-1 and VEGF in the aqueous humor.

No correlations were found between the profile of cytokines/quimiokines in tears and aqueous humor. Multivariate logistic regression analysis was performed to test whether pro-inflammatory cytokines/citokines levels were associated with the risk of developing PCME. As a result, elevated EPT in addition to elevated concentrations of PDGF-BB and MIP-1 α in tears is a risk factor for the presence of PCME. Similarly, elevated GM-CSF plus decreased VEGF and IFN- γ in aqueous humor, is a risk factor for the presence of PCME. A PCA was performed to represent cytokines/quimiokines in a set of uncorrelated variables resulting that all components constructed were driven by positive loading scores of pro-inflammatory cytokines. Additionally, these components showed a statistically significant positive association with the presence of PCME through logistic regression analysis.

CONCLUSION

High phacoemulsification energy (PTE) is a risk factor for PCME. Before cataract surgery, patients with PCME presented elevated levels of IL-4, IL-10, IL-12 (p70), eotaxin, MCP-1, MIP-1 α and PDGF-BB in tears and of IL1-ra, IL-7, GM-CSF and TNF- α in aqueous humor. In addition, they had decreased levels of IL-6, IL-10, IFN- γ , MCP-1 and VEGF in aqueous humor. No single citoquine/quemokine in tears or aqueous humor can be considered a biomarker of PCME, however, specific and simultaneous combinations of some of the parameters measured had a predictive value for the presence PCME. The components created by PCA analysis have a high predictive value for PCME in both tears and aqueous humor.

1 Introducción

1.1 Anatomía y fisiología de retina

1.1.1 Anatomía e histología de la retina

La retina neural se encuentra en el segmento posterior del ojo, entre la parte posterior la esclerótica y la parte anterior del vítreo, ubicado en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) estrechamente relacionado con la coroides.

La retina neural es un tejido especializado de múltiples capas, de acuerdo con el orden de interior a exterior, son (Figura 1.1): membrana limitante interna (MLI), que es una membrana basal que hace de separación entre la retina y el vítreo; capa de fibras nerviosas, donde se encuentra los axones de las células ganglionares del nervio óptico; capa de células ganglionares, está formada por los núcleos de las células ganglionares; capa plexiforme interna (CPI) que contiene la conexión sináptica entre las células ganglionares y las interneuronas (células bipolares, amacrinas y horizontales); capa nuclear interna (CNI), formada por núcleos de células amacrinas, bipolares, horizontales y células de Müller (CM); capa plexiforme externa (CPE), compuesta por conexiones sinápticas entre neuronas visuales (o fotorreceptores) e interneuronas; capa nuclear externa (CNE) formada por núcleos de fotorreceptores de cono y bastón y membrana limitante externa (MLE), compuesta de uniones estrechas entre las células fotorreceptoras y las células de Müller.

Los segmentos externos de los fotorreceptores están en estrecho contacto con las microvellosidades del EPR, pero no hay ningún sistema de uniones estrechas o adhesión molecular que mantenga la retina neural unida al EPR. El EPR se localiza bajo la membrana de Bruch, cuya parte más externa se relaciona con la membrana basal de la coriocapilar, la capa vascular más interna de la coroides.

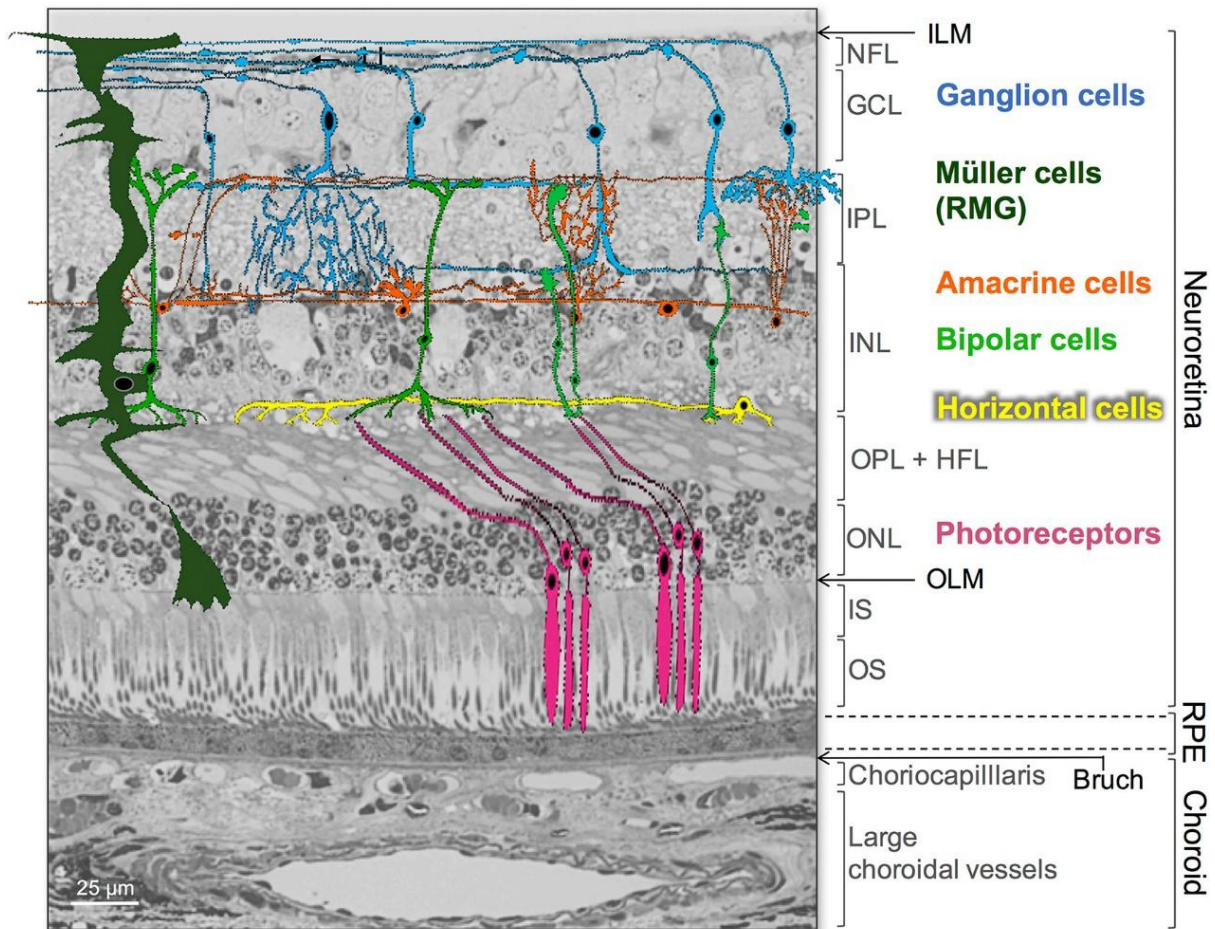


Figura 1.1. Estructura del neuroretina. Tomado de Daruich¹.

La retina está vascularizada por dos sistemas independientes, la vasculatura retiniana y coroidea.

Los vasos retinianos grandes, ramas de la arteria y vena central de la retina, se encuentran debajo de la MLI y están rodeados por astrocitos, pericitos y CM. Entre las arteriolas precapilares y las vénulas postcapilares, la red capilar retiniana está dispuesta en dos capas. La capa interna se encuentra dentro de la capa de fibras nerviosas y la capa de RGC y se llama plexo interno, mientras que el plexo externo se encuentra dentro de las CNI y CPE. Localmente restringida a la región alrededor de la cabeza del nervio óptico hay una tercera red capilar que se encuentra en la capa de fibras del nervio óptico, son los capilares peripapilares radiales.

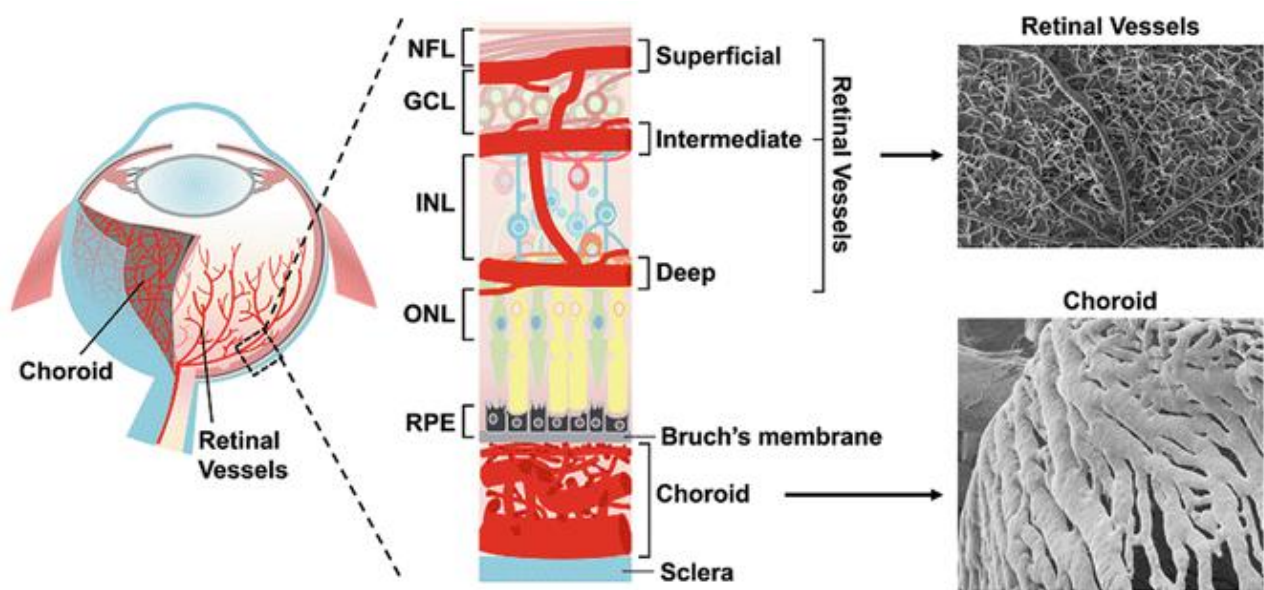


Figura 1.2 sistema vascular en la retina. Tomado de Chen²

Dado que las capas externas de la retina son avasculares, los vasos coroideos suministran nutrientes y oxígeno a los fotorreceptores, células con alta demanda de energía. La regulación simpática está presente en la vasculatura coroidea pero no en los vasos retinianos. La mayor parte del espacio coroideo está ocupado por vasos, organizados en tres capas vasculares: 1) la coriocapilar, una fina red capilar interconectada, es la capa más interna; 2) los vasos de tamaño mediano y pequeño, que forman la capa intermedia de Sattler, y 3) las arterias grandes derivadas de las arterias ciliares posteriores cortas y las venas de luz grande que forman la capa de Haller más externa. La supracoroides es un espacio virtual que separa la capa de Haller de la esclerótica. Numerosos tipos de células no vasculares, como melanocitos, macrófagos, microglía y mastocitos, se encuentran alrededor de los vasos coroideos.

Se han descrito vasos de tipo linfático en la coroides humana, localizados en las capas vasculares más internas, con localización externa a los vasos fenestrados de la coriocapilar. Sin embargo, este importante hallazgo aún no se ha confirmado³ al no detectarse en la coroides, todos los marcadores linfáticos clásicos⁴. En la retina normal, no se ha identificado ningún vaso linfático.

Tres tipos de células gliales están presentes en la retina neurosensorial: 1) astrocitos, ubicados en la retina interna, en la interfaz vítrea y alrededor de los vasos; 2) células microgliales, de

morfología ramificada en condiciones fisiológicas, localizadas solo en la retina interna y alrededor de los vasos retinianos y, 3) CM. Las CM son las únicas células que abarcan todo el grosor de la retina neurosensorial, lo que garantiza el contacto entre todos los tipos de células neuronales, los vasos retinianos y la cavidad vítrea.

La mácula es una región altamente especializada de la retina responsable de la agudeza visual fina. Se localiza en el lado temporal de la cabeza del nervio óptico y se puede reconocer en la visualización del fondo de ojo por su color amarillo, debido a la acumulación de los pigmentos xantofilos luteína y zeaxantina.

El grosor medio de la retina es de 210 micras en ojos adultos pero el grosor varía en diferentes regiones. Desde 100 μm en la periferia extrema hasta 450 μm en el borde de la mácula, disminuyendo aquí a 130 μm en la fovea, donde las capas internas de la retina se desplazan lateralmente. De hecho, el centro de la fovea está compuesto exclusivamente por conos y células CM foveales específicas. En la fovea, los conos están densamente empaquetados, son más delgados y tienen segmentos externos alargados, en comparación con los conos de la retina periférica. El centro de la mácula es generalmente avascular, rodeado por capilares dispuestos circularmente que delimitan la zona avascular foveal, un área central de 400-500 μm de diámetro. Durante el desarrollo, la formación de la morfología de la fovea normal está estrechamente relacionada con la presencia de una zona avascular.

1.1.2 Barrera hematorretiniana y regulación de la homeostasis en la retina

En condiciones fisiológicas, diferentes mecanismos mantienen la retina en un estado transparente y relativamente deshidratado. Las barreras limitan la entrada de líquido y los sistemas de drenaje activo permiten la salida de líquido al tiempo que crean gradientes moleculares extracelulares importantes para la homeostasis de la hidratación.

El líquido y las moléculas pueden ingresar en la retina neurosensorial desde el vítreo, desde los vasos retinianos o desde la coroides a través del EPR y espacio subretiniano. Este proceso está estrictamente controlado por las estructuras que forman las BHR internas y externas y por los

gradientes osmóticos a través de estas barreras.

1.1.2.1 Barrera hematorretiniana interna

La BHR interna (Figura 1.3) juega un papel importante en el control de la penetración de líquido en la retina, situación asegurada por el estrecho contacto entre las células endoteliales de los vasos retinianos. Dichos contactos, están regulados dinámicamente por interacciones cruzadas entre el endotelio vascular, pericitos, la macroglía (astrocitos y CM), y las células del músculo liso^{5,6}. Está formada por las uniones estrechas que existen entre los capilares de la retina, su membrana basal, los pericitos y las prolongaciones de la macroglía (astrocitos y CM)⁷

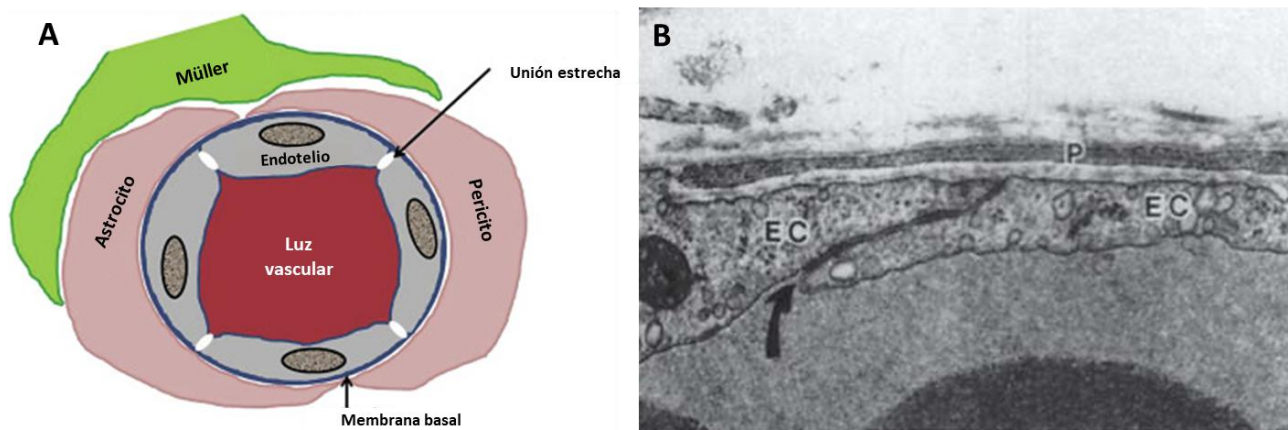


Figura 1.3 Barrera hematorretiniana interna. A. Componentes de la barrera hematorretiniana externa. B. Microscopía electrónica de transmisión. Vena de rata. Unión estrecha (flecha curvada) entre dos células endoteliales (EC). [P: pericito]. B. Magnificación 31.000x. Modificado de A. Nagymihály⁷; B. Shepro⁸

Las células endoteliales de los capilares retinianos están conectadas por complejos moleculares, que consisten en uniones estrechas (zonula occludens). Además de su papel en la adhesión de célula a célula, estos complejos regulan la inhibición por contacto de la división celular endotelial, la supervivencia celular, la polaridad y la permeabilidad paracelular⁹. Las células endoteliales de la retina y el cerebro tienen el mayor número de componentes de unión estrecha, falta de fenestraciones, baja actividad pinocítica y la presencia de uniones estrechas continuas altamente complejas, lo que establece una barrera física para el agua y las moléculas hidrosolubles. La resistencia transcelular del endotelio vascular retiniano es mucho más alta que la resistencia de la barrera retiniana externa¹⁰.

Los pericitos son células murales especializadas ubicadas en la superficie abluminal de las venas y capilares de la retina. Comparten su membrana basal con células endoteliales y están cubiertos por una membrana basal externa. Los pericitos contribuyen a la regulación de la BHR interna, al flujo sanguíneo microvascular a través de sus propiedades contráctiles y a la angiogénesis. En la retina, la densidad de pericitos con respecto a las células endoteliales alcanza una proporción de 1: 1 y la cobertura de pericitos de los capilares retinianos humanos es tan alta como el 94%, en comparación con el 11% en los capilares de la coroides¹¹. Las uniones adherentes conectan el citoesqueleto de los pericitos con las células endoteliales, en parte a través de cadherinas, lo que permite la señalización mecánica molecular entre los pericitos y las células endoteliales. Su función está regulada por muchas proteínas como la proteína 1 similar a la angiotensina (AmotL1, (del inglés Angiomotin like-1), la angiopoyetina-2 (Ang-2), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, del inglés platelet derived growth factor) o el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés vascular endothelial growth factor), etc¹²⁻¹⁵.

Las células gliales de la retina incluyen macroglía (CM y astrocitos) y la microglía. Las prolongaciones macrogliales envuelven los Las arteriolas, vénulas y capilares de la retina formando una limitante glial. La vasculatura retiniana superficial está envuelta tanto por astrocitos como por CM, mientras que el plexo vascular profundo está envuelto únicamente por CM.

Las células macrogliales son actores clave en la unidad neuro-glio-vascular y regulan las funciones de las células endoteliales, pudiendo estimular el crecimiento de pericitos in vitro¹⁶. Además, el contacto célula-célula entre los astrocitos y las células endoteliales promueve la diferenciación de las estas últimas, lo que permite la maduración de la BHR interna¹⁷. Tanto los astrocitos como las CM tienen la capacidad de inducir la formación de barreras competentes por las células endoteliales vasculares^{18,19}. La microglía también contribuye a la formación y mantenimiento de la BHR interna, principalmente a través de la producción de factores solubles, pero también a través de la comunicación vesicular²⁰ y uniones gap cx43¹⁴.

1.1.2.2 Barrera hematorretiniana externa

La BHR externa se define como el complejo de unión intercelular del EPR que separa la retina neurosensorial de la circulación coroidea. La MLE también contribuye a la función de la BHR externa²¹.

El complejo de unión del EPR está formado por uniones estrechas, adherentes y gap. La resistencia transepitelial es mucho menor que la resistencia de las uniones inter-endoteliales en la BHR interna^{22,23}. Sin embargo, la resistencia transepitelial estimada del EPR humano adulto evita eficazmente la entrada de agua y proteínas desde la coroides al espacio subretiniano y permite la salida del agua hacia la coroides, siguiendo un gradiente osmótico²⁴.

La MLE está formado por uniones heterotípicas estrechas y adherentes, ubicadas en la interfaz entre las CM y los segmentos internos de los fotorreceptores. La MLE sirve como una barrera importante para que las proteínas libres se difundan desde las capas internas de la retina hacia el espacio subretiniano y viceversa ²¹.

1.1.2.3 Mecanismos de drenaje en retina

Los mecanismos activos y pasivos drenan continuamente agua, iones y otras moléculas de la retina al vítreo, los vasos retinianos y la coroides a través del espacio subretiniano. De hecho, la regulación estricta del pH y los gradientes de concentración de iones y proteínas a través de las capas retiniana y coroidea, y la depuración de productos metabólicos son esenciales para la homeostasis y función de la retina. Por lo tanto, los diferentes tipos de células están equipados con numerosos transportadores, cuya expresión y distribución adecuadas es fundamental.

Como se ha mencionado antes, la retina neurosensorial opone una débil resistencia al recorrido del agua entre el vítreo y los espacios subretinianos, pero no es permeable a compuestos de alto peso molecular. La concentración de proteínas es mayor en la coroides, en comparación con la retina y el vítreo, y la retina es menos permeable al agua que el EPR. Por tanto, el movimiento osmótico del agua desde el vítreo hacia la coroides, en parte dependiendo del

mantenimiento de las barreras celulares, contribuye a mantener la retina neurosensorial permanentemente adherida al EPR y “deshidratada”. Los mecanismos exactos que regulan el gradiente de proteínas desde la retina a la coroides no se conocen completamente. Estudios recientes han encontrado que este mecanismo puede estar relacionado con transcitosis a través de las caveolas de las células endoteliales²⁵.

Las CM son células macrogliales especializadas y exclusivas de la retina que abarcan todo su espesor, desde la membrana limitadora interna (MLI) hasta los segmentos internos de los fotorreceptores. Las CM son el único mediador de la interacción macroglia-vascular en el plexo capilar profundo, donde los astrocitos están ausentes.

Las CM son responsables de una variedad de funciones críticas, pueden regular la homeostasis del medio vascular, neuronal y extracelular (iones, agua, moléculas de neurotransmisores y pH) y contribuir a la regulación metabólica e inmunológica²⁶. Numerosos canales iónicos y acuosos se expresan en las CM. En la retina de los roedores, la proteína Kir2.1 se encuentra predominantemente en los dominios de la membrana de las células CM en contacto con las neuronas de la retina, mientras que la proteína Kir4.1 se encuentra en sus patas terminales y rodea los vasos sanguíneos de la retina²⁷. Las acuaporinas (AQP) son unas proteínas de membrana que facilitan el transporte de agua a través de las membranas plasmáticas en respuesta a gradientes osmóticos, contribuyendo a la regulación hidro-iónica intra y extracelular. La retina humana expresa las transcripciones de todas las AQP (AQP0 a AQP12)²⁸. La alteración de las CM que evidenciada en el edema y la degeneración de la retina es inhibida por endotelinas²⁹, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés brain derived growth factor)³⁰, factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés neural growth factor)³¹, osteopontina³², VEGF y glutamato³³. Muchos otros canales iónicos (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) se expresan a lo largo de la membrana celular de las CM (sustituye esto por células de Müller) en una disposición polarizada y regional. No se ha investigado si las células de CM desempeñan un papel en el transporte de proteínas a través de la retina normal. Tras de la administración intravítrea de bevacizumab, se ha detectado, mediante inmunohistoquímica, la presencia de este en el espacio subretiniano y dentro de las CM.³⁴ Además, las CM también expresan caveolina-1, involucrada en el transporte vesicular de proteínas³⁵. En el caso de la alteración de la BHR, las células CM pueden fagocitar *in situ* proteínas derivadas de la

sangre como la IgG³⁶.

1.1.3 Inmunoprivilegio ocular

El concepto de privilegio inmunológico se estableció en la década de 1950 por Medawar y cols³⁷, en la cirugía ocular alogénica. Desde entonces, los investigadores han estado estudiado los mecanismos de la "ausencia" de respuesta inmunológica contra aloinjertos colocados en el microambiente del ojo.

Actualmente se considera que el inmunoprivilegio ocular incluye la BHR y la deficiencia de drenaje linfático directo en el ojo. Estas características anatómicas aíslan el microambiente ocular de las vías convencionales para inducir inflamación e inmunidad. También sabemos que el microambiente ocular es rico en moléculas inmunomoduladoras que afectan la actividad de las células inmunes, estas moléculas interactúan con las células del sistema inmune para suprimir la respuesta del sistema inmune sistémico ante la presencia de un antígeno introducido en el ojo, este fenómeno se conoce como desviación inmune asociada a con la cámara anterior (ACAID, del inglés).anterior chamber associated immuno deviation). Entre los inmunomoduladores se encuentran factores de crecimiento, citoquinas, neuropéptidos y receptores solubles. Esta lista sigue creciendo.

ACAID incluye principalmente a la córnea, la cámara anterior, la cavidad vítrea y el espacio subretiniano. Cuando un antígeno es inyectado en la cámara anterior del ojo es absorbido y procesado por las células presentadoras de antígeno (CPA), las cuales migran al timo y el bazo a través de la sangre. En el timo inducen la generación de células asesinas naturales (NKT del inglés, natural killer T cells) NK1.1 + CD4⁻ CD8⁻, que, a su vez, desempeñan un papel en la producción de células supresoras esplénicas^{38,39}. En la zona marginal del bazo, las CPA que emigran del ojo también interactúan con varios tipos de células y moléculas, lo que ayuda a generar células inmunomoduladoras, como linfocitos T reguladores (Tregs) CD8⁺ o CD4⁺ y linfocitos B reguladores de la zona marginal, que se diseminan por todo el cuerpo e inducen una desviación inmunitaria específica del antígeno⁴⁰.

La fuente de inmunomoduladores son el iris, las células del cuerpo ciliar que producen el humor acuoso y las células del EPR. Estos factores reguladores afectan individualmente a diferentes células inflamatorias. Además, median la activación de CPA resistentes y de los Tregs que a su vez actúan como reguladores celulares negativos de la inflamación. Los mecanismos del privilegio inmunológico están mediados por la expresión constitutiva de un patrón específico de reguladores moleculares negativos, cuando un regulador individual es neutralizado o anulado, hay una pérdida significativa en varios mecanismos y características del privilegio inmunológico⁴¹. No está claro si todos los reguladores deben expresarse. Los reguladores más relevantes están resumidos en la Tabla 1.1.

Los mecanismos del privilegio inmune ocular inducen la apoptosis, promueven la producción de citoquinas antiinflamatorias y median la activación de la inmunidad reguladora específica de antígeno. Estos mecanismos también intentan dominar la inmunidad ocular uveal y la adaptación de varios mecanismos anatómicos y bioquímicos para establecer un microambiente inmunológico privilegiado dentro del ojo.

En resumen, el inmunoprivilegio ocular es una adaptación biológica de un tejido para suprimir la inflamación y seleccionar la actividad de las células inmunitarias para protegerse y preservarse del daño secundario a la inflamación. En el ojo, su función sería preservar y proteger el microambiente ocular para mantener una visión clara.

Tabla1.1 Inmunomoduladores implicados en el inmunoprivilegio del ojo

Inmunomoduladores	Células que afecta	Referencia
Hormona estimulante de los melanocitos- α (α -MSH)	Células inmunes innatas, macrófagos M1, linfocitos colaboradores Th1, Th2, y Th17, CPA.	Taylor AW et al., 1992 ⁴² , Nishida T et al., 1999 ⁴³ , Lee DJ et al., 2009 ⁴⁴ , Taylor AW et al., 2011 ⁴⁵ , Clemson CM et al., 2017 ⁴⁶
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Células inmunes innatas, macrófagos M1, linfocitos T colaboradores Th1, Th2, y Th17.	Taylor AW et al., 1994 ⁴⁷ , Jiang X et al., 2012 ⁴⁸
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)	Células inmunes innatas, macrófagos M1	Taylor AW et al. ⁴⁹ , Legat FJ et al., 2004 ⁵⁰
Factor inhibidor de la migración (MIF)	Células inmunes innatas.	Apte RS et al., 1998 ⁵¹
Factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF)	Células inmunes innatas.	Zamiri P et al., 2006 ⁵² , Cohen J et al., 2000 ⁵³
Proteína C-reactiva (CRP)	Células de la inmunidad innatas.	Sohn JH et al., 2000 ⁵⁴
Factor transformador del crecimiento- β 2 (TGF- β 2)	Macrófagos M1, linfocitos T colaboradores (Th1, Th2, y Th17), Linfocitos T reguladores.	Zamiri P et al., 2005 ⁵⁵ , Cousins SW et al., 1991 ⁵⁶ ,
NeuropéptidoY (NPY)	Macrófagos M1.	Ferreira R et., al 2012 ⁵⁷
Ligando de la proteína Fas (FasL)	Linfocitos T colaboradores Th1, Th2, y Th17.	Griffith TS et al., 1995 ⁵⁸
Trombospondina-1 (TSP-1)	CPA	Zamiri P et al., 2005 ⁵⁵ , Ng TF et al., 2009 ⁵⁹
Ligando 1 de muerte programada (PD-1L)	Linfocitos T reguladores.	Sugita S et al., 2013 ⁶⁰
Antígeno de los linfocitos citotóxicos-2 α (CTLA-2 α)	Linfocitos T reguladores.	Sugita S et al., 2008 ⁶¹

CPA: células presentadoras de antígeno

1.2 Catarata y edema macula (ME)

1.2.1 Catarata

1.2.1.1 Introducción, factores de riesgo y fisiopatología

El cristalino es una lente biconvexa, transparente, flexible y avascular de color gris claro. Su función principal es enfocar la luz en la retina, conseguida por su capacidad de adaptación. Anatómicamente el cristalino se sitúa tras el iris, constituyendo el límite posterior de la cámara anterior y el límite anterior de la cámara vítrea

El cristalino está compuesto por fibras, envuelto por una cápsula delgada y está sostenido por la zónula. Las fibras del cristalino se generan a partir del epitelio localizado por debajo de la cápsula y migran desde la periferia hacia el ecuador del cristalino. Se crean nuevas fibras a lo largo de nuestra vida, y, por lo tanto, las fibras más antiguas y compactas forma el núcleo del cristalino, y las fibras recientes se encuentran en las capas más externas y forman la corteza, de manera que el espesor del cristalino aumenta desde 3.5mm en recién nacido hasta los 4.5mm en un adulto y hasta los 6- 9.5 mm en el anciano⁶².

La catarata es la pérdida de transparencia del cristalino debido a su opacificación⁶³. Causas como el envejecimiento, la genética, los trastornos nutricionales locales, las anomalías inmunitarias y metabólicas, los traumatismos, las intoxicaciones, la radiación, etc. pueden provocar esta enfermedad. Con frecuencia ocurre de forma bilateral.

La catarata senil es la más común y tiene una alta prevalencia. Esto es debido a que la catarata es una enfermedad asociada al proceso de envejecimiento. El aumento de la esperanza de vida ha contribuido significativamente a la prevalencia de cataratas, afectando a una proporción creciente de la población. Según la organización mundial de la salud (OMS), se estima que 95 millones de personas en todo el mundo están afectadas por cataratas⁶⁴.

La catarata senil se divide en tres tipos según su localización: cataratas nucleares, corticales y subcapsulares posteriores. Con la edad, la función metabólica de las células epiteliales se debilita, provocando un desequilibrio en el paso de electrolitos que favorece el aumento del cristalino lo que a su vez lleva a la licuefacción de las fibras cristalinas; a nivel del núcleo, las proteínas de las fibras se modifican después de sufrir procesos de agregación y oxidación⁶⁵. Los pacientes afectados de cataratas se quejan de visión borrosa, deslumbramientos y halos alrededor de las luces. Los diferentes tipos de cataratas tienen diferentes efectos sobre los síntomas visuales. Las cataratas nucleares generalmente afectan la visión lejana más que la visión cercana, pero la catarata subcapsular posterior a menudo reduce la visión cercana más que la visión lejana. Los cambios escleróticos nucleares progresivos provocan un aumento del índice de refracción del cristalino. Este aumento significa que el cristalino con cataratas puede refractar la luz más que antes y, por lo tanto, el ojo se vuelve más miope y como consecuencia, el paciente experimentará una disminución de la visión de lejos y, paradójicamente, una mejora de la visión de cerca. El deslumbramiento es particularmente común en pacientes con cataratas subcapsulares posteriores. Los pacientes también pueden quejarse de diplopía monocular debido a variaciones localizadas en el índice de refracción de la opacidad del cristalino. Es posible que algunos pacientes solo tengan dificultades visuales cuando realizan actividades diarias como leer o conducir, es decir, discapacidad visual. En la mayoría de los pacientes, coexiste más de un tipo de catarata senil.

Además de la edad, varios estudios han identificado otras posibles causas que aumentan el riesgo de desarrollar cataratas. El uso prolongado de esteroides está fuertemente asociado con su formación. Otros medicamentos que inducen cataratas incluyen fenotiazinas, busulfán, mióticos y, en raras ocasiones, amiodarona.⁶⁶ Otras causas de catarata incluyen la diabetes, la hipertensión arterial, la luz solar, la exposición a radiaciones, el estado nutricional, el estatus socio-económico, el consumo de tabaco y alcohol, crisis de deshidratación/diarrea y factores hereditarios. Los cambios del cristalino también ocurren a menudo como consecuencia de uveítis crónica, uveítis heterocrómica de Fuchs y síndrome de pseudoexfoliación⁶⁷.

Hasta ahora, el único tratamiento curativo es la cirugía. El procedimiento quirúrgico consiste en la sustitución de la lente opaca por una lente intraocular.

1.2.1.2 Epidemiología y el manejo clínico

La ceguera causada por cataratas afecta a millones de personas en todo el mundo. La OMS estimó que había 95 millones de personas con discapacidad visual debido a cataratas en 2014, principalmente en países en desarrollo⁶⁸. Las cataratas siguen siendo la principal causa de ceguera reversible, representando más del 50% de las cegueras en los países de ingresos bajos y medianos, frente al 5% de las cegueras en los países desarrollados.⁶⁹

La ceguera reduce la calidad de vida y la productividad de pacientes y cuidadores. Varios estudios con gran tamaño muestral indican que la prevalencia de cataratas aumenta con la edad, con cifras de 3,9% a la edad de 55 a 64 años que ascienden hasta 92,6% a la edad de 80 años^{68,70}. Las cataratas se correlacionan con eventos psiquiátricos como depresión y aumentan la morbi-mortalidad, y esta última asociación podría deberse al vínculo entre las cataratas y afecciones sistémicas como la diabetes mellitus tipo 2 o el tabaquismo⁷¹.

Los pacientes deben acudir a un oftalmólogo en cuanto presentan una disminución de su agudeza visual que no mejora tras la corrección óptica, o una mala calidad de vida debido a una mala visión si se les diagnosticó previamente de catarata, con el objetivo de valorar su desarrollo. El diagnóstico se realiza cuando se descarta la presencia de otras afecciones oculares que disminuyan la visión. Para alcanzar el diagnóstico los pacientes deben ser sometidos a un examen oftalmológico detallado que incluya valoración de la visión de lejos y de cerca con la mejor corrección óptica, presión intraocular, examen del fondo de ojo, dinámica pupilar, biomicroscopía de la cámara anterior y posterior, e incluso una valoración del estado de salud general tanto físico como mental. Si no es posible la visualización directa del fondo de ojo debido a la densidad de la catarata hay que recurrir al uso de la ecografía B-scan para conocer el estado de la retina.

Se han propuesto diferentes sistemas del grado de opacificación de las cataratas, con distintos niveles de complejidad en función de las aplicaciones para las que fueron diseñadas. En nuestro estudio, empleamos el Sistema de gradación de la catarata nuclear BCN 10 (Figura 1.4). El sistema de clasificación BCN 10 consiste en una serie de fotografías de alta resolución obtenidas con una lámpara de hendidura (Carl Zeiss AG; Oberkochen, Alemania). El sistema divide la progresión de la catarata nuclear en 10 grados, desde completamente transparente (N0) hasta completamente

opaco (N10). La tabla del sistema de clasificación muestra una imagen transversal de la lámpara de hendidura, una pequeña imagen frontal y el color relativo de cada grado de catarata⁷².

Aunque se han identificado muchos factores de riesgo en el desarrollo de cataratas, todavía no se ha encontrado ningún tratamiento o dieta que ralentice o desacelere su progresión.

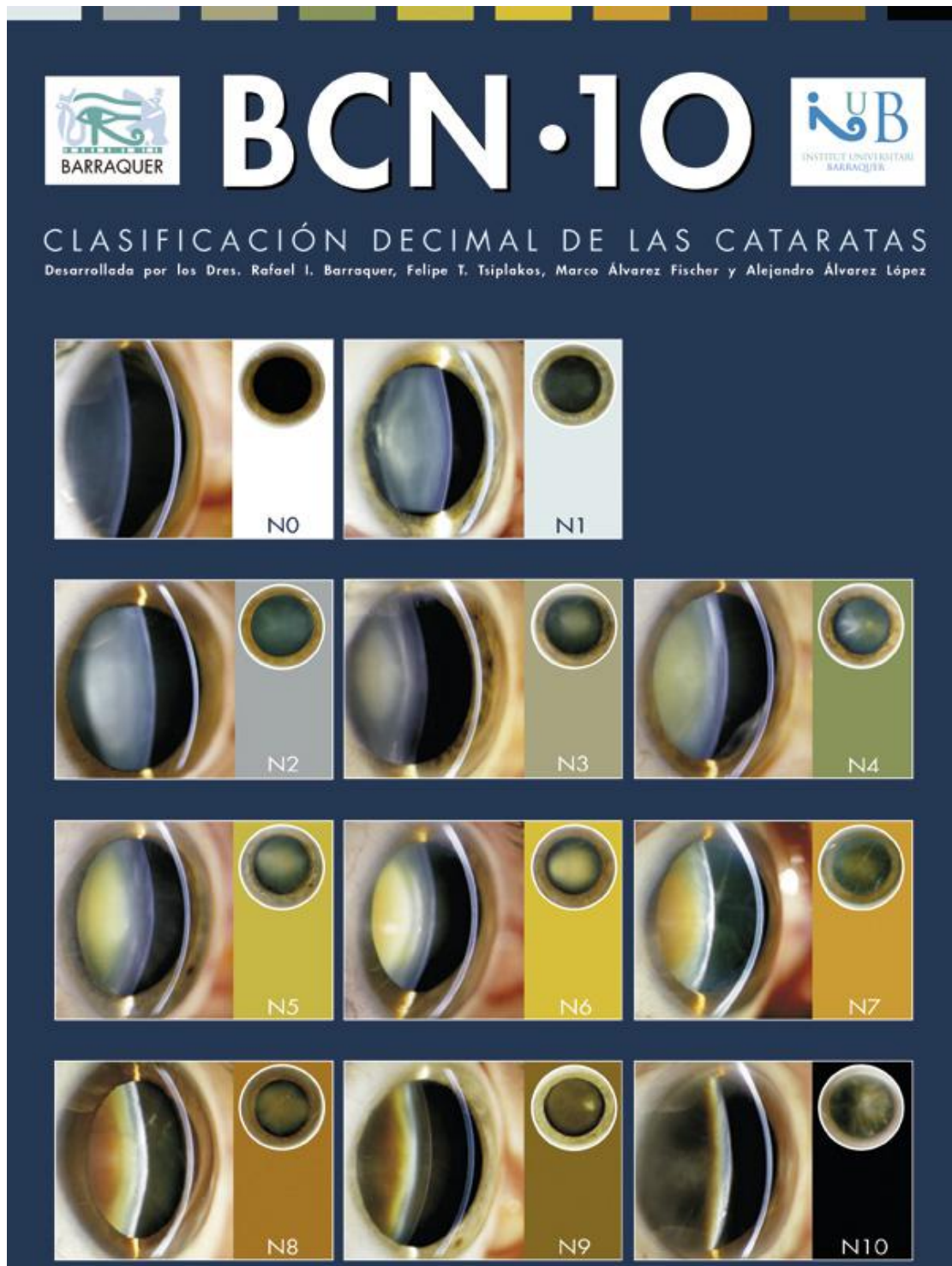


Figura 1.4. Clasificación BCN 10 de la catarata

1.2.1.3 Cirugía de la catarata.

El tratamiento estándar actual de una catarata significativa es la extirpación quirúrgica del cristalino y reemplazo por una lente intraocular. En 2020 se espera que más de 30 millones de personas en todo el mundo se sometan a una cirugía de catarata. Los efectos socioeconómicos de la cirugía de cataratas son considerables. Esto puede aumentar la productividad financiera hasta en un 1,500% del costo de la cirugía durante el primer año después de la cirugía, pero si no se trata, puede dejar a una persona fuera del trabajo. En los Estados Unidos, el costo anual de la cirugía de cataratas es de \$ 3.4 mil millones.⁷³ Debido a las diferencias en la accesibilidad del sistema de salud el número de cirugías de cataratas por año varía mucho de un país a otro, en países de ingreso mediano bajo, la proporción de personas que se someten a cirugía no es alta^{74,75}. Además, en los países de ingresos bajos y medianos, existe una desigualdad de género en el alcance de la cirugía de cataratas, donde los hombres tienen más probabilidades de someterse a una cirugía de cataratas que las mujeres⁷⁶.

El resultado de la cirugía de cataratas es independiente de la agudeza visual preoperatoria⁷⁷. Durante las últimas dos décadas, gracias a las iniciativas quirúrgicas y las mejoras en la tecnología, la prevalencia de cataratas ha disminuido debido al incremento de cirugía de cataratas, es decir, el número de cirugías por millón de habitantes por año, se ha duplicado o más. La prevalencia de catarata se redujo a más de la mitad en Asia oriental, Latina América y Europa occidental.⁷⁸⁻⁸⁰

Las principales indicaciones de la cirugía dependen de la visión funcional, es decir, cuando las necesidades visuales del paciente justifican la intervención quirúrgica. Se recomienda la cirugía si la agudeza visual es inferior a 0,5, si la agudeza visual interfiere con la vida y el trabajo diario, o se acompaña de síntomas como deslumbramiento o visión doble. Otras indicaciones de la cirugía de cataratas incluyen la necesidad de monitorizar el segmento posterior por enfermedad sistémicas acompañantes (diabetes mellitus, degeneración macular asociada a la edad...) o patología secundaria al cristalino (ej., glaucoma).⁸⁰.

1.2.1.3.1 Evaluación preoperatoria, biometría y anestesia local

Dado que en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia local las pruebas preoperatorias de rutina (análisis de sangre y electrocardiografía) no reducen la incidencia de complicaciones intraoperatorias o posoperatorias, estas pruebas suelen solicitarse en función del estado de salud de cada paciente⁸¹. Aparte de los exámenes oftalmológicos mencionados antes, la biometría es obligatoria antes de la dilatación pupilar. Esta prueba, utilizada para calcular la potencia de la lente intraocular a implantar en el acto quirúrgico, comprende la longitud axial del ojo, la profundidad de la cámara anterior y la queratometría corneal. El cálculo preciso de la biometría y la identificación de posibles factores que podrían afectar el cálculo exacto esta son cruciales para garantizar los resultados refractivos postoperatorios deseados.

1.2.1.3.2 Facoemulsificación

La facoemulsificación es el método de elección común en la cirugía de catarata en el mundo. Durante ella, tras realizar una abertura en la cápsula anterior del cristalino, se emulsifica el tejido cristalino con una herramienta de mano ultrasónica y se aspira el material resultante. El saco capsular se mantiene para colocar en él una lente intraocular. Durante el procedimiento, se inyecta material viscoelástico en la cámara anterior para mantener este espacio anatómico y para proteger el endotelio corneal y otras estructuras intraoculares. El uso de la facoemulsificación ha permitido trabajar con incisiones más pequeñas, un hecho que acelera la rehabilitación visual y reduce la aparición de complicaciones como cámara anterior poco profunda intraoperatoria, prolapso del iris o astigmatismo postquirúrgicos.

Otras ventajas de la facoemulsificación son procedimientos quirúrgicos más cortos, recuperación más rápida, el paciente puede ser dado de alta después de la cirugía, y menos complicaciones. Los ojos son generalmente operados por separado con 1 a 4 semanas de diferencia.

Como tratamiento postoperatorio se utilizan antibióticos tópicos, corticosteroides o

antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que se mantienen durante una a cuatro semanas tras la cirugía. El programa de seguimiento rutinario consiste en una revisión a las 24-48 horas post-intervención y otra al mes de la intervención. Para los pacientes que se han sometido a una facoemulsificación no complicada, la refracción generalmente se recupera en el mes que sigue a la cirugía, en este momento, puede considerar el uso de gafas si es necesario.

1.2.1.3.3 Complicaciones de la cirugía

Aunque hasta el 95% de los pacientes han sido operados con éxito, la incidencia de complicaciones postoperatorias sigue siendo alta debido a la gran cantidad de operaciones que se realizan cada año en el mundo. Además de tener un gran impacto en la calidad de la visión, estas complicaciones también reducen significativamente la calidad de vida de los pacientes, por ejemplo, se ha reportado que los pacientes con EMCP suponen un costo total 47% mayor de la cirugía de cataratas⁸².

Las complicaciones de la cirugía de cataratas pueden ser intraoperatorias, postoperatorias tempranas o tardías, y se resumen en la tabla 1.2⁸³⁻⁸⁶. Las principales complicaciones potencialmente tratables incluyen endoftalmitis infecciosa, hemorragia supracoroidea intraoperatoria, edema macular quístico, desprendimiento de retina, edema corneal y luxación del cristalino. Otras complicaciones como el cierre inadecuado de la herida, retención de residuos cristalinos o el daño del iris, pueden requerir una cirugía adicional. Otras complicaciones menos comunes incluyen glaucoma secundario y hemorragia vítrea. Las complicaciones menos graves incluyen inflamación aséptica de la cámara anterior, rotura de la cápsula posterior y pérdida de vítreo.

Tabla 1.2 Complicaciones de la cirugía de catarata.

Complicaciones intraoperatorias	Prevalencia
Rotura de la cápsula posterior	0.5–5.2%
Síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS)	0.5–2.0%
Daños en el iris	0.6–1.2%
Luxación de masas cristalínias	0.002–0.2%
Hemorragia supracoroidea intraoperatoria	0–0.4%
Complicaciones en el postoperatorio temprano	
Presión intraocular elevada	0.3–18.1%
Edema corneal	0.1–5.4%
Síndrome tóxico de segmento anterior (TASS)	0.1–2.1%
Dislocación de la lente	0.1–1.7%
Restos cristalínios retenidos	0.5–1.7%
Mal cierre de la herida	0.02–1.1%
Hipema	0.02–0.1%
Complicaciones en el postoperatorio tardío	
Opacificación de la cápsula posterior	0.3–28.4%
Edema macular cistoide	1.2–11.0%
Queratopatía bullosa pseudoafáquica (PBK)	0.3–5.4%
Fibrosis y fimosis de la cápsula anterior	0.47–3.3%
Uveítis crónica	1.1–1.8%
Desprendimiento de retina	0.1–1.3%
Endoftalmitis	0.017–0.05%

1.3 Edema macular cistoide y cirugía de catarata

1.3.1 Diagnóstico de edema macular cistoide

El edema macular se define como la hinchazón o engrosamiento de la retina neurosensorial dentro de la región macular que resulta de la acumulación de líquido dentro o debajo de la retina. El edema macular cistoide (EMC) es un tipo de edema macular caracterizado por la formación de

múltiples espacios quísticos, perifoveales, orientados radialmente dentro de la retina neurosensorial. El exceso de líquido se acumula predominantemente en la capa nuclear interna y la capa plexiforme externa de Henle⁸⁷.

El edema macular es un signo común inespecífico de múltiples enfermedades intraoculares y sistémicas que dañan la retina. Aunque su diagnóstico suele ser clínico, se puede diagnosticar más a fondo tanto por angiografía con fluoresceína (AFG) como por OCT.

La observación en la lámpara de hendidura después de dilatar la pupila constituye el método de diagnóstico preliminar. Con el uso de una lente biconvexa de + 60D, + 78D, + 90D se puede observar rápida y fácilmente la imagen estereoscópica invertida del fondo de ojo, sin embargo, depende de la técnica y experiencia del examinador, la cooperación del paciente, el tamaño de la pupila dilatada y la transparencia del cristalino y el cuerpo vítreo.

Mediante la AFG del fondo del ojo se puede observar la fuga de capilares en la mácula debido a la destrucción de la BHR. La limitación de la AFG es que tiene baja sensibilidad para detectar líquido subretiniano en pequeña cantidad y no permite cuantificar el cambio del grosor de la retina macular. Debido a su seguridad, rapidez y efectividad, se ha convertido en un método de diagnóstico de rutina para diagnosticar el EMC.

La OCT explora distintas regiones maculares (Figura 1.5) pudiendo detectar ligeros engrosamientos maculares causado por el edema macular antes de que ocurra la pérdida de visión y la fuga de fluoresceína. Además, proporciona parámetros cuantitativos objetivos para el diagnóstico de EMC como el grosor o el volumen de la retina. Debido a esto la OCT se ha convertido en la prueba “gold estándar” para el diagnóstico y el seguimiento del EMC.

En pacientes con diagnóstico biomicroscópico de EMC dudoso y finalmente confirmado, la sensibilidad de la OCT es del 83% en comparación con el 74% de la AFG. Para pacientes con diagnóstico biomicroscópico de EMC dudoso y finalmente descartados, las sensibilidades de la OCT y AFG son 95% y 44 % respectivamente. En situaciones en las que no hay duda, las sensibilidades son 99% para OCT y 63% para AFG⁸⁸. Otros estudios también confirmaron que la OCT es mejor para diagnosticar el EMC⁸⁹.

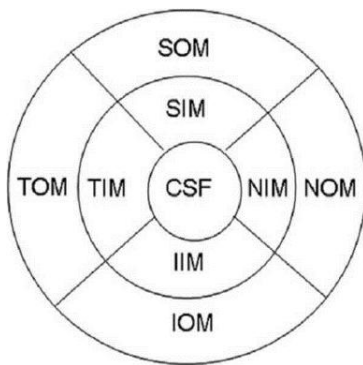


Figura 1.5 Diagrama con las 9 regiones del mapa macular ETDRS.

Los círculos concéntricos son de 1 mm, 3 mm y 6 mm de diámetro (CST: central subfield thickness; SIM: superior inner macula; TIM: temporal inner macula; IIM: inferior inner macula; NIM: nasal inner macula; SOM: superior outer macula; TOM: temporal outer macula; IOM: inferior outer macula; NOM: nasal outer macula)

1.3.2 Morfología del edema macular cistoide en diferentes patologías

A continuación se describe las características del edema macular dependiendo de la enfermedad en la que aparece (Tabla 1.3).

1.3.2.1 Edema macular pseudofáquico (EMCP)

La EMCP se caracteriza por la desaparición de la depresión foveal, engrosamiento retiniano y lesiones quísticas hiporreflectivas⁹⁰. El edema a menudo ocurre en la retina central, en el área de 3mm radio (Figura 1.5) adoptando una distribución concéntrica y simétrica, disminuyendo hacia la mácula periférica. En un corte vertical de la retina se observa pequeños quistes en el CNI, que pueden fusionarse en quistes más grandes y alcanzar la CPE de la retina. Con el tiempo, también pueden aparecer acumulación de fluido subretiniano (FSR) y agujeros lamelares. A veces, el ojo contralateral no operado presenta cambios quísticos aislados en CNI, sugiriéndose una transmisión del proceso inflamatorio por vía retrógrada^{90,91}. El daño causado por EMCP es reversible, en primer lugar se absorbe el líquido de la capa CNE, después el de CNI, y finalmente líquido subretiniano⁹¹. La zona elipsoide (ZE) y la zona de interdigitación (ZI) generalmente se conservan⁹². Utilizando OCT de dominio espectral (SD-OCT) se ha encontrado un aumento del grosor de la coroides, hallazgo que respalda la hipótesis de una patogenia inflamatoria en el EMCP⁹³.

1.3.2.2 Edema macular uveítico (EMU)

Dado que la fisiopatología del EMCP y EMU es semejante, la apariencia EM muestra un patrón simétrico en ambas entidades: el líquido se acumula en la CNI (que a menudo se afecta primero) formando pequeños quistes que se agrandan gradualmente extendiéndose a la CNE. Finalmente se acumula líquido subretiniano. La reabsorción del trasudado sigue el orden CNE, CNI, líquido subretiniano. En consecuencia, todos los ojos muestran quistes en el CNI, en la mayoría de los casos acompañados de quistes CNE. Aproximadamente el 40% de los pacientes pueden presentar quistes adicionales en la capa de células ganglionares (GCL). Otra semejanza entre ambas patologías es la conservación de la ZE y ZI.

A diferencia de otras patologías, en el EMU la CNI está engrosada⁹⁴. El FSR, presente hasta en un 65% de los EMU, parece asociarse con un buen pronóstico visual y una menor duración de la enfermedad⁹⁵. La coexistencia de membrana epirretiniana (presente en un 30-45% de los pacientes con uveítis) pueden alterar la distribución y el patrón del ME^{94,96}.

Al igual que en el EM en la diabetes y la obstrucción venosa de en la retina, en el EMU puede estar presente una desorganización de las capas internas de la retina (DRIL), que se correlaciona con una peor agudeza visual⁹⁷.

1.3.2.3 Edema macular diabética (EMD)

Los estudios morfológicos de EMD muestran una fuga focal localizada de predominio en la capa CPE, mientras que la fuga difusa provoca hinchazón predominantemente en la CNI⁹⁸. Con OCT y AFG, el engrosamiento de la retina localizado es el patrón más frecuente y patognomónico del EMD⁹⁴. Para diferenciar con otras causas de ME, hay que tener en cuenta las siguientes características morfológicas: La depresión foveal está conservada (en 64% pacientes), microfocos (98%), exudados duros (86%), microaneurismas (98%) y quistes en la CNE y en la capa de Henle exclusivamente⁹⁹. Según Acan y cols.,, La prevalencia de FSR oscila entre 25-40% en EMD, menos frecuente que en otros tipos de EM. La presencia de MER oscila entre 22% y 25%, más frecuente que en la OVR y menos frecuente que en EM inflamatorio⁹⁴. Se ha demostrado que los puntos hiperreflectivos indican un componente inflamatorio en el DME¹⁰⁰, considerándose marcadores

pronósticos de la inflamación después de un tratamiento con esteroides o anti-VEGF intravítreos¹⁰¹. Los puntos hiperreflectivos y quistes preceden a los exudados duros y producen una disminución de la agudeza visual cuando están en la fóvea. La presencia de alteración de la zona elipsoide en el EMD a menudo significa una cronicación y pérdida irreversible de la visión¹⁰².

1.3.2.4 Edema macular en la oclusión de vena retiniana (OVR)

En esta enfermedad, la principal manifestación del daño retiniano es el EM generalizado⁹⁴. Casi todos los ojos con obstrucción de la vena central de la retina muestran un EM simétrico, salvo los ojos con OVR de rama que casi nunca presentan dicha simetría, con distribución inferior o superior dependiendo de la ubicación de la oclusión. En ambos casos, los quistes se pueden encontrar en el CNE y el CNI y en más del 50% de los casos también pueden estar en el GCL y RNFL. El grosor de la retina central y la CNE suele superar los valores observados en EMD y EM inflamatoria⁹⁴. Además, con frecuencia se encuentran sombras debidas a hemorragia intrarretiniana y exudados algodonosos visibles como placas hiperreflectivas. La desorganización de las capas internas de la retina es frecuente y característica, tiene un valor predictivo del resultado visual¹⁰³. A veces (36%), se puede observar una línea vertical altamente reflectante en OCT, que se asocia con una ruptura de MLE y tiene un peor pronóstico de la función visual¹⁰⁴.

El EM en la OVR se suele acompañar con exudados duros circinados y/o hemorragias. Usando OCT se observa que el EM se encuentra directamente sobre el EPR o dentro de la CNE. Tras la resolución del ME en OVR, el espesor de la CCG y de la CPI se reducen. Además, después de absorción del edema, la retina externa en la fóvea puede estar defectuosa¹⁰⁵.

1.3.2.5 Edema macular microquístico (EMM)

El EMM se observa en numerosas enfermedades neurodegenerativas y neuropatías ópticas. Su denominación deriva de que la principal característica son los pequeños quistes (microquistes) en la CNI. El MME presenta típicamente una distribución circular perifoveal. En la imagen infrarroja, casi siempre se encuentra este signo de anillo perifoveal o extrafoveal. El MME puede surgir meses

o años después del diagnóstico de una enfermedad neurodegenerativa. A diferencia de otros ME quísticos, el MME no tiene un origen vascular y, por lo tanto, no muestra ninguna fuga en la AFG. Las pequeñas lesiones hiporreflectivas se describieron por primera vez en el contexto de la esclerosis múltiple y, por tanto, parecían estar asociadas esta enfermedad. Sin embargo, Abegg y cols¹⁰⁶., pronto descubrieron que no son específicos de la esclerosis múltiple, sino que representan una degeneración transcelular retrógrada de lesiones remotas a la mácula¹⁰⁷. La fisiopatología detallada del EMM todavía es una discusión en curso, sin embargo, la hipótesis actual es que la pérdida de células ganglionares causa disfunción de las células de Müller lo que a su vez produce la disfunción del bombeo de agua y un engrosamiento del CNI. También se ha observado maculopatía retrógrada con drusas de la cabeza del nervio óptico en glaucoma^{108,109}.

1.3.2.6 Edema macular por tracción

La membrana epiretiniana (MER) es una complicación bien conocida tras la cirugía de retina o en casos de inflamación intraocular (). Por tanto, los edemas maculares uveíticos suelen ir acompañados de un MER. No es infrecuente la etiología idiopática, es decir, sin ninguna causa subyacente conocida. El MER puede causar tracción mecánica de la retina dando como resultado quistes intrarretinianos y espacios con acumulación de líquido intrarretiniano¹¹⁰. Las MER transmiten una tracción centrípeta hacia la fóvea causando la formación de pliegues retinianos radiales en la retina interna, engrosamiento del CNE, elevación del ZE, un pequeño desprendimiento fóvea¹¹¹ y engrosamiento retiniano en forma de montaña¹¹⁰. Esto da como resultado una pérdida de la depresión y el contorno foveal. Además, la tracción mecánica asociada a la MER origina grandes quistes con tensión central.

1.3.2.7 Edema macular en Retinitis Pigmentosa

Los pacientes con retinosis pigmentaria (RP) desarrollan EMC en el 10-50% de los casos. El EM en la RP se localiza principalmente en el CNI. Inicialmente, se parece al MME: quistes pequeños, principalmente parafoveales, lo que explica su naturaleza degenerativa. Cuando el EM empeora, los quistes se fusionan y afectan la fóvea. En casos avanzados, se ven varios quistes grandes en el

centro, disminuyendo de tamaño hacia la periferia. Por lo general, el patrón es simétrico y casi nunca hay líquido subfoveal. Característicamente, el EPR, MLE, ZE y ZI se conservan a nivel foveal y se pierden hacia la periferia¹¹¹.

Tabla 1.3 Características morfológicas de distintos tipos de edema macular

	Características	Tratamiento
Inflamatorio / Uveítico	Central, simétrico, quistes grandes, comenzando en CNI → CNE → fluido subretiniano.	AINE / esteroides locales, sistémicos.
EMCP		
EM diabético	Engrosamiento de retina, parafoveal, focos hiperreflectivos, exudados duros.	Anti-VEGF, control de glucemia, esteroides, láser.
EM de la OVR	Edema masivo y generalizado.	Anti-VEGF, esteroides, láser.
EM microquístico	Zona hiporeflexiva perifoveal, anular, con pequeños quistes en CNI.	Tratamiento de la enfermedad de base.
EM por tracción	Presencia de MER, tracción vítreomacular.	Cirugía.
EM en Retinitis Pigmentosa	Acompañando cambios típicos de retinitis pigmentosa (isla central restante)	Inhibidores de la anhidrasa carbónica, sistémico.

AINE: anti-inflamatorios no esteroideos; CNE: capa nuclear externa; CNI: capa nuclear interna; EM: edema macular; EMCP: edema macular cistoide pseudoafáquico; OVR: obstrucción venosa de rama; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular

1.3.3 Mecanismos de formación del edema macular

Para comprender el mecanismo de formación del edema macular es necesario considerar varios factores: anatomía, fisiología, patología, etc. El espacio intersticial de la retina suele estar relativamente seco gracias las BHR interna y externa que evitan la entrada de líquidos y macromoléculas a dicho espacio. Además de la BHR y el EPR, otras estructuras de la retina también participan en el mantenimiento del equilibrio hidrostático. El espacio extracelular de la retina restringe el flujo libre de agua, lo que obliga a que el agua se descargue de la retina a través del EPR¹¹². Los las uniones estrechas de la MLE restringen el movimiento libre de macromoléculas, evitando así la retención de agua en la retina de forma indirecta. Tanto las fuerzas pasivas como las activas empujan el agua a través de la retina y fuera del espacio subretiniano. La presión intraocular empuja continuamente agua desde la cámara posterior hacia la retina y la presión osmótica coroidea arrastra el agua hacia la coroides. En un ojo normal, estas dos fuerzas son lo

suficientemente fuertes como para mantener la retina en un ambiente seco, sin necesitar la función de transporte activo del EPR (ver también la sección 1. 2.).

Cabe destacar que la retina normal tiene un espacio extracelular funcional. Smelser y cols¹¹³., inyectaron partículas de Thorotrast en el cuerpo vítreo de los gatos y pudieron detectar su presencia en el espacio extracelular entre las MLI y MLE de la retina a las 6 horas de la inyección. Llegaron a la conclusión de que el espacio intercelular de la retina se puede utilizar para la difusión de partículas, es un espacio importante para la nutrición de la retina y que puede estar implicado en los procesos patológicos¹¹⁴.

1.3.3.1 Características peculiares de la fovea

La fovea tiene unas características peculiares, por lo que su respuesta difiere con respecto a las inflamaciones o daños y favorece el desarrollo de un edema.

La fovea, el área central de la mácula, contiene una densidad celular extremadamente alta, lo que resulta en una elevada actividad metabólica. El centro de la fovea, compuesto por conos y células CM específicas, es avascular. La capa de fibras de Henle se aleja lateralmente de la fovea, la CNI y CCG también se desplazan hacia el exterior, las fibras de la capa plexiforme son finas y no están fuertemente empaquetadas, por lo que proporcionan un espacio potencial para la acumulación de flujo. Estudios encaminados a correlacionar los hallazgos de la AFG y la OCT en el EMD, describen que los patrones fluoresceínicos en panal o petaloide corresponden a espacios quísticos en la CNI y CPE respectivamente. Además, la presencia de quistes foveales en la OCT se asocian con la zonas avasculares de la fovea aumentadas y microaneurismas en la red capilar perifoveal¹¹⁵.

En comparación con CM de la retina periférica, la CM de la fovea es muy larga y cubre toda la retina. La densidad de esta población celular en la fovea es 5 veces mayor que en la periferia. CM foveal tiene una alta actividad metabólica encaminada a eliminar productos de desecho como proteínas, agua y otros subproductos metabólicos. En condiciones patológicas, estas células, responsable de muchas funciones, se ve fácilmente afectada, lo que hace que se interrumpa todo

el equilibrio hídrico^{1,116}.

El EMC es el resultado de la ruptura del equilibrio hidrostático. Son varios los elementos que pueden producirlo:

- A) La permeabilidad BHR: Puede verse afectada por daño directo de la BHR interna o externa o por un desequilibrio de la autorregulación del flujo sanguíneo.
- B) Presión hidrostática capilar: Un aumento de la presión arterial sistémica normalmente no produce edema de retina, el mecanismo de autorregulación del flujo sanguíneo previene la hipertensión capilar. Cuando este equilibrio se rompe, se destruye la permeabilidad de la BHR.
- C) La presión hidrostática del tejido: En condiciones existe una correspondencia entre la presión capilar y la presión hidrostática del tejido, En presencia de edema, esta correspondencia se altera, resultando en un aumento de la distensibilidad del tejido, una disminución de la resistencia y un aumento del líquido intercelular. Las células gliales conectan toda la retina estrechamente a través de muchas uniones. Si estas estructuras resultan dañadas, se acelerará aún más la destrucción de la BHR, provocando un círculo vicioso
- D) Presión osmótica tisular: Si el contenido de proteínas en el vítreo es igual al contenido de proteínas en el espacio extracelular de la retina, la presión osmótica en la retina es cercana a cero. Cualquier alteración que permitan la entrada de proteínas al tejido retiniano resulta en la formación de edema. También puede aumentar debido a solutos no proteicos (como lactato tisular o productos de la citolisis celular).
- E) Presión osmótica plasmática.
- F) Canales iónicos: En condiciones fisiológicas, cada célula tiene sistemas de transporte de membrana que mantienen un equilibrio constante de movimiento de agua iónico bidireccional, dentro y fuera de la célula. Cualquier agresión metabólica (por ej., isquemia) puede dañar estos canales iónicos, provocando una inflamación de la célula (edema intracelular). Muchos trastornos que causan la degradación del BHR también pueden dañar los canales iónicos. La descompensación intracelular puede conducir a la liberación de excitotoxinas y radicales libres, causando un daño más pronunciado al BHR.

El edema de retina ocurre cuando la filtración capilar excede la velocidad a la que se transporta el líquido fuera de la retina. La acumulación anormal de líquido del edema depende

principalmente de cambios en la distensibilidad del tejido y la presión osmótica del tejido. Como resumen, la alteración de la integridad estructural de las uniones estrechas entre las células endoteliales aumenta la permeabilidad vascular al agua, la alteración de los solutos y las proteínas.

1.3.4 Edema macular cistoide pseudofáquico (EMCP)

1.3.4.1 Introducción, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento

El edema macular cistoide pseudofáquico, también conocido como síndrome de Irvine-Gass, fue propuesto por primera vez por Irvine en 1953¹¹⁷. En 1966, Gass y Norton realizaron una AFG en 44 pacientes tras la cirugía de cataratas encontrando exudados y edema en la zona macular y papilar. En estudios posteriores, se encontró además líquido en la retina y los capilares alrededor de la cabeza del nervio óptico, por lo que se postuló que la inflamación juega un papel importante en su desarrollo¹¹⁸. El EMCP es la principal causa de pérdida de la visión después de la cirugía de cataratas. Por lo general, ocurre entre 4 y 10 semanas después de la cirugía, es autolimitado en la mayoría de los casos. Estudios recientes también han indicado que en pacientes con EMCP persiste una alteración anatómica de los fotorreceptores tras la desaparición del edema¹¹⁹.

Los síntomas de EMCP son visión borrosa, metamorfopsia, pérdida de la sensibilidad al contraste, y escotomas centrales. Además de la cirugía de cataratas, el EMCP también puede aparecer tras capsulotomía YAG.

En la actualidad, no existen parámetros precisos como criterio diagnóstico de EMCP, y su diagnóstico se basa en síntomas y signos característicos. El EMCP se puede dividir en dos tipos, clínico y subclínico. Los pacientes con EMCP clínico muestran una pérdida de agudeza visual significativa y se pueden detectar quistes foveales acompañados de engrosamiento de la retina durante la exploración con la lámpara de hendidura. Sin embargo, cuando el edema macular es menor de 300 μm de espesor, su detección con la lámpara de hendidura es difícil¹²⁰, siendo necesario recurrir a otras técnicas de imagen del fondo de ojo para su diagnóstico. Los pacientes con EMCP subclínico no suelen tener pérdida de visión significativa, pero se puede observar en la

AFG el clásico patrón petaloide secundario a la fuga de contraste desde los capilares perifoveales hacia los espacios quísticos. Los signos típicos del EMCP en la OCT son edema foveal localizado con espacios quísticos perifoveales en las CNI y CPE. Actualmente no existe un método confiable y ampliamente disponible para diferenciar EMCP con edema macular de otra causa usando OCT, por lo tanto, la AFG aún puede ser necesaria cuando la causa del edema macular sigue siendo incierta. La EMCP subclínica diagnosticada por OCT o FA puede llegar al 30%¹²¹.

Con el avance de la facoemulsificación, la incidencia de EMCP en cirugías sin complicaciones se ha reducido al 0,2%- 2,35% en los últimos años,^{90,121,122}.

El riesgo de desarrollar EMCP después de la cirugía de cataratas está ampliamente influenciado por factores individuales del paciente, así como por eventos intraoperatorios. Los principales factores de riesgo para EMCP coinciden con las patologías asociadas del paciente. En diabetes, Chu y cols¹²³., informó que la incidencia de EMCP aumentó 4 veces en pacientes con retinopatía diabética (RD) frente a 1.8 veces de los pacientes diabéticos sin RD presentaban. Además, la incidencia aumentaba linealmente con la gravedad de la RD¹²². Otro estudio realizado por Schmier y cols⁸²., en 139.759 casos de cirugía de cataratas también mostró que la incidencia de EMCP en pacientes diabéticos fue significativamente mayor que en pacientes no diabéticos (3,05% y 1,73%, respectivamente). Los pacientes con antecedentes de edema macular retiniano tienen un mayor riesgo de desarrollar edema macular después de la cirugía^{82,124}. La uveítis aumenta 2,88 veces la incidencia de EMCP¹²². En otro estudio, los ojos con inflamación activa en los 3 meses anteriores a la cirugía tenían un riesgo relativo 6,19 veces mayor de EMCP en comparación con los ojos sin inflamación¹²⁵. Los pacientes con OVR tenían 4,47 veces más probabilidades de desarrollar EMCP¹²². El riesgo de EMCP en personas con MER preexistente es 2,67 veces mayor que en personas sin MER¹²⁶.

Además de las patologías concurrentes, una complicación intraoperatoria, como la rotura de la cápsula posterior, está estrechamente relacionada con el desarrollo de EMCP, y puede aumentar la probabilidad de EMCP a 2,61 veces¹²². El odds ratio de EMCP es 3.35 en pacientes complicados con rotura de la cápsula posterior en comparando con aquellos que no la tuvieron¹²⁷.

Es controvertido si los fármacos tópicos son factores de riesgo potencial para el desarrollo de EMCP. Wendel y cols¹²⁸., estudiaron 508 sujetos tratados con un análogo de prostaglandina tópica (APG) o un betabloqueante tópico durante el postoperatorio y 5.080 sujetos sin dichos fármacos, el riesgo relativo de los receptores de APG fue 2.73 (bimatoprost) y 3.16 (travoprost/travoprost-z) y 2.64 para el betabloqueante tópico¹²⁸. Estudios prospectivos también informaron de una asociación de EMCP con la aplicación de APG en el pre y postoperatorio¹²⁹. Por el contrario, hay estudios que sostienen la no existencia de un aumento significativo del riesgo de EMCP con APG¹²². Además, Law et al., también observaron que el uso de medicamentos para el glaucoma en el pre y postoperatorio no se asoció con el EMCP clínico en un estudio de 700 ojos con glaucoma sometidos a cirugía de cataratas¹²⁷. Como mencionamos antes, el diagnóstico de EMCP puede variar según el método de diagnóstico utilizado, y no se sabe si estas diferencias en los resultados persistirían si los métodos de diagnóstico estuvieran unificados.

El EMCP generalmente tiene un buen pronóstico. Una vez que se ha detenido el estímulo responsable (cirugía), el proceso de curación fisiológica es suficiente para reprimir lenta pero progresivamente el proceso inflamatorio. La resolución espontánea con mejoría visual subsiguiente puede ocurrir entre 3 a 12 meses en el 80% de los pacientes¹³⁰. De manera similar, en el 90% de los ojos el edema se resuelve en un período de dos años¹³¹

Las opciones de tratamiento se basan en los muchos mecanismos fisiopatológicos postulados para la formación de EMCP. Los corticosteroides y los AINE tópicos, ya sea como monoterapia o como terapia combinada, son un enfoque de tratamiento de primera línea comúnmente utilizado¹³². Cuando este enfoque es ineficaz, la aplicación intravítrea de corticosteroides y agentes anti-VEGF puede ser una opción. En ojos con EMCP crónica y tracción vitreomacular, se puede considerar la vitrectomía por pars plana. Este tema se discute ampliamente en otra parte.

1.3.4.2 Fisiopatología

La hipótesis de la inflamación postulada por Gass y cols¹¹⁸., es la más aceptada hasta día de hoy. Los primeros estudios han demostrado que los mediadores inflamatorios aumentan

inevitablemente tras la cirugía, lo que conducirá a la destrucción de la BHR y al aumento de la permeabilidad vascular¹³³. Estos estudios sobre la fisiopatología se llevaron a cabo hace más de 20 años, y aunque varios factores se han implicado después, entre otros, inestabilidad vascular, tracciones vitreomaculares y toxicidad por luz¹³⁴, muchos procesos están todavía en duda.

En general, la cirugía intraocular parece desencadenar la acumulación de macrófagos y neutrófilos, que son activados adicionalmente por agentes inflamatorios circulantes, incluyendo metabolitos de la ciclooxigenasa, lipoxigenasa y proteólisis. Los signos de inyección perilimbal y flare en la cámara anterior pueden observarse en el examen oftalmológico. Las citoquinas como el INF- γ , la IL-2 y el TNF- α también participan en el proceso que induce la producción de ciclooxigenasa^{135,136}.

En modelos animales, se ha confirmado que la implantación de lentes intraoculares puede causar daño a las células epiteliales del cristalino y conducir a la secreción de mediadores inflamatorios¹³⁷. Se cree que otros factores, como el óxido nítrico, el complemento y los factores activadores de plaquetas secretados por varios tipos de células, desempeñan un papel importante en el desencadenamiento de la inflamación postoperatoria¹³⁸. Además, recientemente se ha sugerido que el procedimiento de la cirugía de cataratas en sí mismo induce la expresión de genes pro-inflamatorios y la secreción de proteínas¹³⁹.

Es probable que la patogenia de la EMCP sea multifactorial, pero la inflamación debida a la manipulación quirúrgica y al aumento de la permeabilidad capilar perifoveal secundaria a los mediadores inflamatorios parecen ser las principales causas. Hasta cierto punto, por lo tanto, comparte una vía común con la EMC asociada a uveítis. Se ha sugerido que las alteraciones del flujo sanguíneo coroideo también pueden ser un factor contribuyente. Sin embargo, excepto para la ruptura de la BHR, no está claro cómo estos mecanismos y citoquinas podrían afectar a la osmolaridad y equilibrio hidrostático en la retina y a la respuesta inmunológica o cómo se restauran todos estos daños. Tampoco existe una respuesta clara a si la MLI permitiría la difusión de agentes inflamatorio o a porqué el líquido que se escapa de los capilares perifoveales se acumula dentro de la mácula, a pesar de que la producción y distribución masiva de citoquinas inflamatorias ocurra en por toda la retina. La reducida reabsorción de líquido en la mácula puede explicarse, al menos en parte, por la ausencia de vasos sanguíneos dentro de la zona avascular combinada con la alta

actividad metabólica de la fovea. Incluso si todo lo anterior fuera crucial para la formación de EMC, el hecho de que la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente sugiere que la cuestión más importante a resolver es qué factores prolongan su existencia.

1.4 Citoquinas en lágrima y humor acuoso relacionadas con el EMCP

El conocimiento científico del mecanismo subyacente al edema macular ha dado un gran salto en la última década. Sin embargo, los estudios solo están comenzando a mejorar su comprensión del mecanismo a nivel molecular, lo que sugiere estrategias terapéuticas más especializadas para tratar el edema macular futuro.

El mecanismo múltiple descrito anteriormente se realiza a través de la inducción de citoquinas (Tabla 1.4). Las principales citoquinas causantes del edema macular y sus vías de producción se resumen a continuación.

1.4.1 Prostaglandinas

Las prostaglandinas son un conjunto de sustancias de carácter lipídico derivadas de los ácidos grasos de 20 carbonos, constituyen una familia de mediadores celulares con efectos diversos. Dentro del ojo, la manipulación quirúrgica en la cámara anterior puede conducir a la liberación de ácido araquidónico del tejido uveal. El ácido araquidónico se convierte en prostaglandinas por la enzima ciclooxygenasa-2 y en leucotrienos por la enzima 5-lipoxigenasa. Las prostaglandinas generadas en la cámara anterior se difunden posteriormente al vítreo, así, la prostaglandina E1 provoca una ruptura del BHR al alterar las uniones estrechas^{140,141}, resultando en un aumento de la permeabilidad de los capilares perifoveales y la acumulación de líquido dentro de la retina.

1.4.2 VEGF

El VEGF es una glicoproteína homodímera unida a un disulfuro. Es uno de los reguladores más

importantes de vasculogénesis y angiogénesis. La familia VEGF incluye 5 tipos: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y VEGF-E. Existen diferentes receptores: VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Son receptores de tirosina quinasas que se dimerizan y se autofosforilan tras la unión de VEGF. La activación de los receptores inicia múltiples vías de señalización intracelulares que conducen a los diversos efectos del factor de crecimiento

En condiciones fisiológicas VEGF-A interviene, entre otras, en los procesos de embriogénesis, cicatrización de heridas e inflamación. El VEGF se expresa principalmente en células endoteliales, así como en pericitos, monocitos y células neurales. Los efectos se producen cuando el VEGF se une a sus receptores en las células endoteliales de los vasos.

Los dos efectos principales de VEGF en patología ocular son inflamación y aumento de la permeabilidad vascular. El VEGF-A interviene principalmente en los procesos patológicos oculares y es corresponsable del desarrollo del EM. En condiciones patológicas oculares el papel clave de VEGF-A es la vasculogénesis. En pacientes que padecen EMD, los niveles de VEGF están elevados y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. El VEGF también contribuye al EM que acompaña a la degeneración macular relacionada con la edad, la oclusión de las venas retinianas y la uveítis^{142,143}.

El VEGF daña la BHR al unirse a los glóbulos blancos e inducir que estos se acumulen en el sitio de inflamación. Se puede observar leucostasis extensa en el tejido vascular afectado. Los receptores de VEGF están presentes y son activos en todos los subtipos de células inflamatorias, incluidas las plaquetas. Las células inflamatorias también producen y liberan VEGF.

El VEGF es 50.000 veces más potente que la histamina para inducir un aumento de la permeabilidad vascular. Dicho incremento se produce por la degradación de la BHR iniciada por diferentes mecanismos: lesión endotelial mediada por leucocitos (reclutamiento, adhesión, estasis) y muerte celular; cambios conformacionales y disolución de las uniones estrechas entre las células endoteliales por fosforilación de la proteína de unión estrecha ocludina; activación de la proteína quinasa C; inducción de fenestraciones y orgánulos vesiculovaculares¹⁴⁴.

Todos los ensayos clínicos importantes que han evaluado la utilización de anti-VEGF han demostrado una mejoría de la agudeza visual significativa y una reducción del grosor de la retina en pacientes con EMD. Los agentes anti-VEGF se consideran actualmente la vanguardia del tratamiento de la DMAE (degeneración macular asociada a la edad). Sin embargo, solo 33-45% pacientes con EMD que recibieron agentes anti-VEGF mostraron 3 o más líneas de mejoría en la agudeza visual. Los pacientes restantes con EMD mostraron una respuesta moderada (mejoría de 5-9 letras) o una mala respuesta (mejoría de <5 letras o más)¹⁴⁵, ante estos datos debe tenerse en cuenta que la supresión crónica del VEGF sintetizado localmente en el ojo puede dañar la función coriocapilar y de los conos¹⁴⁶.

1.4.3 Angiotensina II

La angiotensina II es un oligopéptido que se encuentra en la sangre y que causa vasoconstricción, aumento de la presión arterial y liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal. Es un derivado de la molécula precursora angiotensinógeno, que es una globulina sérica. Existe evidencia de que la angiotensina II contribuye a la inflamación vascular. Se produce localmente en las paredes de los vasos sanguíneos inflamados por el sistema renina-angiotensina. La angiotensina II provoca la degradación de BHR independiente de la presión arterial. Desempeña un papel central en la etiología en diversas enfermedades vasculares, incluido el desarrollo del EM¹⁴⁷. Los tres efectos principales de la angiotensina II como mediador clave de la inflamación son:

- Infiltración de leucocitos. El reclutamiento de leucocitos de la circulación al espacio perivascular se inicia mediante la regulación positiva de las moléculas de adhesión (selectinas, inmunoglobulinas, integrinas), así se induce la adhesión de leucocitos al tejido diana. La regulación positiva de diferentes quimioquinas y citoquinas (ej., proteína quimioatrayente de monocitos 1, IL- 1, 6, 8 y 12, TNF) determina que los leucocitos migren al tejido diana.
- Aumento de la permeabilidad vascular. El daño mecánico inducido por la presión en el endotelio, la liberación de eicosanoides (leucotrienos, prostaglandinas) y la regulación positiva de VEGF conducen a un aumento de la permeabilidad vascular.
- Remodelación de la matriz extracelular. La proliferación celular, la hipertrofia y la fibrosis están mediadas por factores de crecimiento autocrinos y paracrinos (VEGF, factor de crecimiento

derivado de plaquetas, factor de transformador del crecimiento).

El efecto general de la angiotensina II sobre el tejido vascular es la disfunción endotelial, la etapa fisiopatológica más importante en el desarrollo del edema macular.

1.4.4 Componentes del complemento

El sistema del complemento juega un papel importante en el edema macular a través de mecanismos relacionados con su estado de activación. Por ejemplo, el inhibidor de C1 es un regulador importante de la permeabilidad inducida por quinina. Las anafilotoxinas C3a y C5a inducen hiperpermeabilidad a través de la degranulación de los mastocitos presentes en la coroides. Además, C5a, pero no C3a, induce la retracción directa de las células endoteliales y aumenta la permeabilidad paracelular en las células endoteliales humanas *in vitro* a través de la ruta de la quinasa PI3K y Src¹⁴⁸. Los estudios experimentales preclínicos sugieren que la mayoría de TNF e IL-1 β pueden tener un efecto directo sobre la integridad de la BHR.

1.4.5 Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)

El papel del TNF α en la permeabilidad vascular se ha demostrado mediante estudios *in vitro* de varios tipos de células endoteliales, incluidas las células microvasculares del cerebro y la retina, *ex vivo* e *in vivo*. Dependiendo del microambiente y su concentración, el TNF α no solo puede inducir el aumento de la permeabilidad vascular, sino también la muerte de las células endoteliales.

El TNF- α indujo la producción de G-CSF en presencia de células endoteliales y pericitos, y el aumento de IL-6 e I-L8 en presencia de astrocitos o pericitos. Sin embargo, esto no se observó en las células endoteliales cultivadas solas, lo que sugiere que el TNF- α inicia la producción de otras citoquinas en la interfaz gliovascular¹⁴⁹. El TNF- α contribuye a la leucostasis isquémica inducida por VEGF pero no parece intervenir directamente en la permeabilidad retiniana inducida por VEGF, lo

que sugiere que la inhibición de ambas vías podría ser sinérgica¹⁵⁰. El TNF- α participa en la estrecha interacción entre el EPR y los macrófagos. De hecho, los cocultivos de macrófagos y EPR producen más MCP-1, IL-6 y VEGF, en comparación con cultivos separados. Este efecto está mediado por la producción de TNF- α por macrófagos, regulada negativamente por el contacto con células del EPR.¹⁵¹

La interacción de TNF- α y VEGF es compleja y puede depender del estado inflamatorio del EPR. El TNF- α disminuye la secreción de VEGF en las células EPR altamente polarizadas, pero la aumenta en las células EPR no polarizadas, en relación con la intercomunicación entre las vías c-Jun N terminal kinase y NF- κ B¹⁵². El TNF- α también mejora la expresión de VEGF en un modelo de neovascularización coroidea inducida¹⁵³. En resumen, el papel del TNF- α en la permeabilidad del EPR es complejo. Implica efectos directos a través de la activación de metaloproteinasas (MMP) y efectos indirectos a través de los macrófagos / microglia, lo que sugiere efectos diferentes en la retina normal y patológica.

1.4.6 Interleuquina-1 β (IL-1 β)

La administración intravítrea de IL1 β induce una respuesta inflamatoria reversible en la retina. Implica la ruptura de la BHR interna y el reclutamiento de leucocitos por transcitosis endotelial de los vasos de la retina. Es probable que este efecto esté mediado por la histamina en un patrón bifásico dependiente del tiempo, observándose la apertura de la barrera 4-8 y 24-48 horas después de la inyección¹⁵⁴.

En los astrocitos del cerebro humano, IL-1 β induce la expresión de HIF-1 α y VEGF-A¹⁵⁵. Sin embargo, varios experimentos in vitro han demostrado efectos directos de IL-1 β en células endoteliales. Después de la estimulación de las células endoteliales por IL-1 β , más de 2.500 genes se expresaron diferencialmente, incluidos genes asociados con apoptosis, ciclo celular, cascada de NF- κ B, quimiotaxis y respuesta inmune. Curiosamente, la claudina-1 estaba regulada al alza, pero la claudina-5 y la ocludina estaban reguladas a la baja¹⁵⁶. En las células endoteliales de la microvasculatura del cerebro, la IL-1 β reguló negativamente la expresión de ocludina, que aumentó la permeabilidad cuando se sometió a condiciones hipóxicas, pero no normóxicas¹⁵⁷. Esto

sugiere que los mecanismos de la IL-1 β sobre la permeabilidad pueden diferir según las condiciones patológicas.

1.4.7 Interleuquina-6 (IL-6)

Los niveles de IL-6 en el humor acuoso y vítreo están elevados en ojos con EM asociado a oclusión vena retiniana o diabetes¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ ¹⁶¹. Recientemente, se ha encontrado que la IL-6 producida por la microglía induce la activación de STAT3 en las células endoteliales de la retina en condiciones de glucosa alta, regulando negativamente la ocludina y la ZO-1 y produciendo VEGF¹⁶². En las células endoteliales microvascularización del cerebro humano, la IL-6 disminuye la expresión de VE-cadherina, ocludina y claudina-5¹⁶³.

1.4.8 Interleuquina-8 (IL-8)

Los pacientes con esclerosis múltiple asociada con oclusión de la vena retiniana o diabetes también tienen niveles elevados de líquidos acuosos y vítreos. Las células endoteliales vasculares humanas tratadas con altas concentraciones de IL8 mostraron una regulación a la baja de proteínas de unión estrecha como ocludina, claudina 5 y ZO1¹⁶⁴. En células endoteliales microvasculares humanas, la permeabilidad inducida por IL8 requirió la activación de VEGFR2. IL1 β estimula fuertemente la expresión de IL8 en células CM humanas principalmente a través de las rutas p38MAPK y ERK1 / 2¹⁶⁵.

1.4.9 Molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1)

El nivel vítreo de ICAM-1 está elevado en pacientes con EM asociado a oclusión de vena retiniana^{166,167} o diabetes¹⁶⁸. El nivel de ICAM-1 en el humor acuoso se ha correlacionado con la altura del líquido subretiniano en EMD¹⁶⁹. En un modelo de rata, el aumento de la leucostasis, la permeabilidad vascular y la falta de perfusión capilar después de las inyecciones intravítreas de VEGF se asoció con una regulación positiva de la expresión de ICAM-1 en la retina¹⁷⁰.

1.4.10 Factor transformador del crecimiento- β (TGF- β)

El estrés retiniano crónico induce una respuesta inflamatoria de múltiples moléculas y células que crean un entorno favorable para el desarrollo del EM asintomático. En este contexto, el EM ocurre clínicamente ante la aparición de un evento agudo añadido (como la hipertensión) o cuando se alcanza el umbral del mecanismo compensatorio. Cuando se desarrolla el EM, la destrucción de la BHR permite la infiltración las células circulantes y aumentan estas respuestas inflamatorias junto con las células residentes activadas.

Tabla 1.4 Asociaciones entre citoquinas, patologías oculares y mecanismos implicados

	Patologías asociadas (en lágrima)	Patologías asociadas (en humor acuoso)	Mecanismos implicados	
Interleuquinas	IL-1	Inflamación de la superficie ocular ¹⁷¹ , DC epitelial ¹⁷²		
	IL-1b	Blefaritis ¹⁷³ , aniridia ¹⁷⁴ cirugía de catarata* ¹⁷⁵	Queratitis fúngica ¹⁷⁶ , DM ¹⁷⁷ 178, endoftalmitis 179 CBS ¹⁸⁰	Alteración de las uniones estrechas y adherentes del endotelio ¹⁸¹
	IL-1ra	cGVHD ¹⁸² uveitis ¹⁸³	Uveitis anterior ¹⁸⁴	
	IL-2	Blefaritis ¹⁷³ , DC epitelial y estromal ¹⁷²	NOINA* ¹⁸⁵ , cirugía de catarata ¹⁸⁶	
	IL-4	Queratocono ¹⁸⁷ , conjuntivitis alérgica ^{188,189} , síndrome de Sjögren ¹⁹⁰ , incomodidad ocular ¹⁷³ , blefaritis ¹⁷³ , GPAA ¹⁹¹ queratocono* ¹⁹² , radioterapia* ¹⁹³		Fibroblastos conjuntivales ¹⁹⁴ , Fibrosis vascular ¹⁷³ , Inhibidores de MMP-3 ¹⁹⁵
	IL-5	Alergia ocular ¹⁹⁶ , Aire contaminado ¹⁹⁷ , trabeculectomía complicado* ¹⁹⁸	GPAA ¹⁹¹	
	IL-6	Blefaritis ¹⁷³ , obstrucción del conducto lagrimal ¹⁹⁹ , envejecimiento ocular ²⁰⁰ , cGVHD ^{182,201} queratocono ¹⁹² SSO ²⁰²⁻²⁰⁴ , enfermedad de Graves ²⁰⁵ , uveitis ^{206,207} , lesión química ²⁰⁸ , PANDO ²⁰⁹ cirugía de catarata* ¹⁷⁵ , neovascularización corneal ²¹⁰	DMAE ²¹¹ , queratitis fúngicas ¹⁷⁶ , DM con EM ¹⁷⁷ DM ¹⁷⁸ , GPAA con Pseudoexfoliación* ²¹² OVCR con EM ¹⁴² , retinopatía diabética proliferativa ¹⁴³ , GPAA ^{213,214} , NVC ²¹⁵ VKH ²¹⁶ , iridotomía YAG ²¹⁷ , endoftalmitis ¹⁷⁹ , CBS* ¹⁸⁰ cirugía de catarata ^{186,218,219} , fallo del injerto ²²⁰ , glaucoma uveítico tras cirugía de catarata ²²¹	Inhibición de la apoptosis de células T ²²² , alteración de las uniones estrechas y adherentes del endotelio
	IL-7	Blefaritis ²²³ , oftalmopatía tiroidea ²²⁴	Melanoma uveal ²²⁵ , vítreo pseudoafáquico ²²⁶	Estimulación de la liberación de VEGF ²²⁷
	IL-8(CXCL8)	SSO ^{202,203} , Síndrome de Sjögren ²²⁸ uveitis ¹⁸³ cGVHD ²²⁹ epitelial CD ¹⁷² cirugía de catarata* ¹⁷⁵	DMAE ²¹¹ , queratitis fúngica ¹⁷⁶ , DM ^{177,178} GPAA con Síndrome de Pseudoexfoliación ²¹² , OVR ²³¹ , NVC ²¹⁵ , Síndrome de Fuchs ²³² , cirugía de catarata ²¹⁹ , glaucoma uveítico tras cirugía de catarata ²²¹	Actividad angiogénica ²³³ , reclutamiento de neutrófilos, basófilos y linfocitos T ²³³ , alteración de las uniones estrechas y adherentes del endotelio
	IL-9	COVID-19 ²³⁴ , aniridia ¹⁷⁴		
IL-10	Incomodidad ocular ¹⁷³ , blefaritis ¹⁷³ , niveles altos de MP 2.5 ¹⁹⁷ , queratitis por Acanthamoeba ²³⁵ , rosacea ²³⁶ ,	DM* ¹⁷⁷ , Uveítis de Behçet ²³² , queratoplastia penetrante ²³⁷	Ectos inmunosupresores (inhibe IL-1, IL-2, y TNF- α) ²³⁸	

		uveítis ²⁰⁷	
		Disconfort ocular ¹⁷³ , blefaritis ¹⁷³ , GPAA ^{191,*239} , GPAA ^{191,214} , DM ^{*177}	Inhibición de la inflamación ocular inducida por endotoxinas ²⁴¹
IL-12		queratoconos ^{*192} , DC epitelial ¹⁷² , blepharitis ²²³ , pérdida de células calciformes ²⁴⁰	
IL-13		SSO ¹⁷³ , queratocono ^{*192} , inhibe el depósito de MMP-3 en el ECM ¹⁹⁵ , DC epitelial ¹⁷²	DM
IL-15		GPAA ¹⁹¹ , COVID-19 ²³⁴	GPAA ^{191,214}
IL-17		Blefaritis ¹⁷³ , queratocono ¹⁹² , Blefaritis por Demodex ²²³ , aniridia ¹⁷⁴	Uveitis anterior aguda ²⁴² , fallo del injerto ²²⁰
Quimioquinas			
MIP-1 α (CCL3)		GPAA ^{*191} , Fibrosis quística ²⁴³ , Síndrome de Sjögren ²⁴⁴ , queratitis herpética ²⁴⁵	GPAA ^{191,214}
MIP-1 β (CCL4)		Síndrome de Sjögren ²⁴⁴ , Herpes ^{*245}	
MCP-1 (MCAFg)		SSO ¹⁷³ , envejecimiento ocular ²⁰⁰ , DM ²⁴⁶ , DC epitelial ¹⁷² , aniridia ¹⁷⁴ , PANDO ²⁰⁹ , Parkinson ²⁴⁷ , LASIK ²⁴⁸ , cirugía de catarata ¹⁷⁵ , dolor postquirúrgico ²⁴⁹ , queratitis infecciosa ²³⁰	DMAE ^{211,250} , DM ^{177,178} , cirugía de catarata ¹⁸⁶ , fallo del injerto ²²⁰ , queratoplastia penetrante ²³⁷ , inflamación recidivante tras cirugía de cataratas uveíticas ²⁵¹ , cirugía de catarata ^{252,253,254} , Glaucoma uveítico tras cirugía de catarata ²²¹
RANTES (CCL5)		Queratocono ¹⁹² , DC epitelial ¹⁷² , Síndrome de Sjögren ²⁴⁴ , herpes ²⁴⁵	Aumento de la facilidad de salida del humor acuoso y disminución de la resistencia eléctrica transendotelial a través de CCR2 ²⁵⁵
Factores estimulantes de las colonias			
G-CSF		COVID-19 ²³⁴ , PANDO ²⁰⁹	
GM-CSF		COVID-19 ²³⁴ , trabeculectomía complicada ^{*198}	GPAC ²⁵⁶ GPAA o GNV ^{*257} , Enfermedad de Behçet ²⁵⁸ , uveitis anterior no infecciosa ²⁵⁹ , sarcoidosis ²⁶⁰
Interferon IFN-γ		Disconfort ocular ¹⁷³ , blefaritis ¹⁷³ , alergia crónica ²⁶¹ , queratocono ^{*192} , GVHD ²⁰¹ , COVID-19 ²³⁴ , SSO ²⁰³	GPAA ¹⁹¹ , queratitis fúngica ¹⁷⁶ , uveitis anterior aguda ²⁴² , cirugía de catarata ²¹⁹ , fallo del

		cirugía de catarata* ¹⁷⁵ , trabeculectomía complicada* ¹⁹⁸	injerto ²²⁰ , queratoplastia penetrante ²³⁷	
Factor de necrosis tumoral	TNF-a	Blefaritis ¹⁷³ , queratocono* ¹⁹² , cirugía de catarata* ¹⁷⁵	Síndrome de pseudoexfoliación ²¹² , OVR ²³¹ , iridotomías con láser YAG ²¹⁷ , CBS ¹⁸⁰ , cirugía de catarata ²¹⁹	Alteración de las uniones estrechas y adherentes del endotelio ²⁶² , muerte de las células endoteliales ²⁶³
	IP-10 (CXCL10)	SSO ¹⁷³ , DM ²⁴⁶ , uveitis ¹⁸³ , cGVHD ²²⁹	DM con EM ¹⁷⁷ , DM ¹⁷⁸ , DMAE o vasculopatía corioidea polipoidea ²⁶⁴ , cirugía de catarata ¹⁸⁶	Anti-angiogénico ²³³
	PDGF-bb	COVID-19 ²³⁴ , cicatrización de heridas corneales ^{265,266}	Glaucoma uveítico tras cirugía de catarata ²²¹ , cirugía de catarata* ²⁶⁷	
	VEGF	GAAP ¹⁹¹ , COVID-19 ²³⁴ , uveitis ¹⁸³ , PANDO ²⁰⁹ , neovascularización corneal ²¹⁰	DM con EM ¹⁷⁷ , NOINA ¹⁸⁵ , OVR ²³¹ , OVCR con EM ¹⁴² , retinopatía diabética proliferativa ¹⁴³	Alteración de las uniones estrechas y adherentes del endotelio ²⁶⁸ , permeabilidad transcelular ²⁶⁹
Otras	Eotaxin (CCL11)	Conjuntivitis alérgica ²⁷⁰ , CD epitelial ¹⁷² , aniridia ¹⁷⁴ , lentes de contacto ²⁷¹	DMAE ²⁷²	Reclutamiento de eosinófilos ²⁷¹
	FGF basic	GPAA ¹⁹¹ , aniridia ¹⁷⁴		
	Fractalkine (CX3CL1)	Predicción de la cGVHD ¹⁸² , uveitis ¹⁸³ , CD epitelial ¹⁷²		
	Osteopontin	Conjuntivitis alérgica ²⁷³		
	TGF-b2	Uveitis ¹⁸³ , DC estromal ¹⁷² , DC endotelial ¹⁷²	Síndrome de pseudoexfoliación ²¹²	Inmunoinhibición de IFN-γ e IL-4 ²⁷⁴ , estimulación de MMP-9 ²¹² , alteración de las uniones estrechas y adherentes del endotelio ²⁷⁵
	VCAM	DC endotelial ¹⁷²		
	ICAM1	DC endotelial ¹⁷²	Fallo del injerto ²²⁰	

* Indica disminución significativa de la patología en comparación con el grupo control. La ausencia de asterisco indica niveles elevados en comparación con el grupo control. [CBS: síndrome de bloqueo capsular de inicio tardío; CCR2: receptor de quimioquinas 2; cGVHD: enfermedad del injerto contra el huésped crónica; DC: distrofia corneal; EM: edema macular; EMC: edema macular cistoide; G-CSF: factor estimulante de las colonias de granulocitos; GM-CSF: factor estimulante de las colonias de granulocitos y monocitos; GNV: glaucoma neovascular; GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto; GPAC: glaucoma primario de ángulo cerrado; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular tipo 1; IL: interleuquina; LASIK: queratomileusis in situ asistida con láser; IFN: interferón; IP-10: proteína 10 inducida por

interferón gamma; MIP: proteína inflamatoria de los macrófagos; MMP: metaloproteinasas; NOINA: neuropatía óptica isquémica no arterítica; NVC: neovascularización coroidea; MP2.5: partículas igual o menores a 2.5 μm ; PANDO: obstrucción primaria adquirida del conducto nasolagrimal; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; OVCR: obstrucción de la vena central de la retina; RANTES: ligando 5 de quimiocina; SSO: síndrome de sequedad ocular; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: factor de crecimiento derivado del endotelio; TGF: factor transformador del crecimiento; VCAM: molécula de adhesión celular vascular; VKH: enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada].

2. Justificación y Objetivos

2.1 Justificación e hipótesis

La catarata es la principal causa de ceguera reversible a nivel mundial. Se estima que aproximadamente la tercera parte de la población mayor de 65 años ha sido diagnosticada de catarata en, al menos, uno de sus ojos. Es la causa más frecuente de baja visión reversible en adultos de más de 40 años aumentando la prevalencia con la edad. En la actualidad la cirugía de la catarata es la más realizada en todo el mundo.

El edema macular cistoide o síndrome de Irvine-Gass es una de las complicaciones más frecuentes de la cirugía de cataratas siendo una de las principales causas de morbilidad y de disminución de agudeza visual postoperatoria. Los estudios realizados con OCT señalan una incidencia de esta patología de en torno al 15% si bien en función de los criterios utilizados algunos estudios llegan a establecer una incidencia superior al 40%. La aparición de esta complicación también supone un importante aumento de los costes relacionados con la cirugía. En un estudio realizado en Estados Unidos el coste total relacionado con la cirugía fue aproximadamente el doble en los pacientes con EMCP en comparación con aquellos que no desarrollaron esta complicación.

El edema macular cistoide tiene un origen inflamatorio. La inflamación inducida por la cirugía conduce a la liberación de ácido araquidónico por el tejido uveal, a la producción de leucotrienos por la vía de la lipoxigenasa y a la liberación de prostaglandinas por la vía de la cicloxigenasa. Estos mediadores inflamatorios difunden posteriormente al vítreo alterando la BHR y produciendo la acumulación de líquido a nivel de la región macular.

A pesar de existir esta relación directa entre la inflamación inducida por la cirugía y la aparición del edema macular cistoide, no es posible predecir en que pacientes aparecerá esta complicación lo que sugiere que puede haber factores individuales e incluso un "status" inflamatorio preoperatorio que haría más susceptible a algunos pacientes

La hipótesis general del presente estudio es que el perfil de citoquinas/quimioquinas en lágrima y humor acuoso antes de la cirugía de cataratas participa en el desarrollo de EMCP.

2.2 Objetivos

El objetivo general de este trabajo es evaluar la correlación entre los niveles de citoquinas proinflamatorias en lágrima y en humor acuoso, determinados con la tecnología Luminex, y la aparición de edema macular cistoide postcirugía de catarata.

2.2.1 Objetivos específicos

1. Determinar las características demográficas de los sujetos con y sin EMCP.
2. Analizar con la técnica multiplex los niveles de citoquinas/quimioquinas pro-inflamatorias relevantes (IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17a, b-FGF, eotaxina, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , y VEGF) en muestras de lágrima y humor acuoso obtenidas antes de la cirugía de cataratas en pacientes con EMCP y sin EMCP.
3. Correlacionar el tiempo efectivo de facoemulsificación con los niveles de citoquinas/quimioquinas pro-inflamatorias detectadas en un modelo predictivo para EMCP.

3. Material y métodos

3.1 Muestras incluidas en el estudio

El presente estudio utilizó un diseño transversal comparativo y reclutó 414 participantes que fueron intervenidos de cirugía de catarata según los criterios e indicaciones actualmente vigentes en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre noviembre de 2018 y agosto de 2019. Antes de que los pacientes de cataratas se sometieran a cirugía electiva, se llevó a cabo una revisión de las historias clínicas y una exploración ocular completa para confirmar si los pacientes cumplían alguno de los criterios de exclusión para participar en el estudio. A todos ellos se les realizó una medida del grosor macular no invasiva mediante OCT de dominio espectral antes de la cirugía y postoperatoriamente al mes. Inmediatamente antes de la cirugía se extrajo una muestra de lágrima del paciente con ayuda de una pipeta y en el momento de realizar la primera incisión se extrajo una muestra de humor acuoso.

De los 414 pacientes explorados, finalmente se incluyeron 343 ojos de 302 pacientes en el estudio. Los pacientes no incluidos lo fueron por tener baja calidad de imágenes en la OCT, por motivos personales o por presentar complicaciones durante la cirugía. 41 de los 343 ojos desarrollaron EMCP. Para el estudio se analizaron los niveles de citoquinas en las muestras de los 41 ojos con EMCP. Utilizando la herramienta de aleatorización del programa IBM SPSS Statistics para Mac versión 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU), se seleccionaron 43 ojos de pacientes que no desarrollaron EMCP y que fueron utilizados como grupo control para la comparación apareada según las características demográficas.

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes para participar en el estudio.

3.1.1 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

1. Edad de 40 a 85 años.
2. Catarata en estadio quirúrgico.
3. Consentimiento informado firmado por escrito para realización de las pruebas a estudio.

Criterios de exclusión:

1. Patología ocular distinta de la catarata.
2. Cirugías oculares previas.
3. Grandes defectos refractivos (más de 5 dioptrías de miopía o hipermetropía o más de 3 dioptrías de astigmatismo).
4. Enfermedades sistémicas no controladas.
5. Uso prolongado de gotas oftálmicas.
5. Renuncia a firmar el consentimiento informado.

3.2 Recogida de muestras

Se obtuvo una muestra de lágrima y humor acuoso a todos los participantes del estudio (302 pacientes) como se describe a continuación.

Obtención de la muestra de lágrima

Antes de la cirugía cuando aún no se había dilatado la pupila, en una habitación tranquila con luz débil sin anestesia superficial se recolectaron en el fondo de saco conjuntival inferior del ojo afectado por la catarata las muestras de lágrima, utilizando un tubo capilar estéril de 10 μ l. Inmediatamente después de la obtención. Dichas muestras se colocaron en un tubo estéril 500 μ l mantenido en hielo seco y congeladas a -80° C.

Obtención de la muestra del humor acuoso

Como primer paso de la cirugía, se aspiraron muestras de humor acuoso (50-100 μ l) en una jeringa de estéril de 1 ml a través de una cánula de cámara anterior de 30 G. Se tuvo cuidado de no tocar los tejidos intraoculares y de prevenir la contaminación de las muestras acuosas con sangre. Las muestras de acuoso contenidas en las jeringas de 1 ml fueron inmediatamente transferidas a tubos estériles de 500 μ L mantenidos en hielo seco.

Los tubos que contenían las muestras de lágrima y acuoso fueron enviadas, en hielo seco, al laboratorio para el estudio de las bases genéticas y moleculares de enfermedades raras del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (IdISSC), donde se diluyeron con 50 mL de solución de BSA al 1% y se almacenaron en un refrigerador criogénico profundo a $-86\text{ }^{\circ}\text{C}$ para evitar congelaciones y descongelaciones repetidas.

3.3 Detección de los niveles de citoquinas.

Para evaluar los niveles de citoquinas en las muestras de lágrimas y humor acuoso se utilizó un inmunoensayo basado en la utilización de perlas magnéticas coloreadas Bio-Plex Pro (kit de inmunoensayo Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-Plex, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EE. UU.) Con esta tecnología se determinaron las concentraciones de 27 citoquinas en las muestras de lágrima y humor acuoso humano: interleucina -1β (IL- 1β), IL- 1α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17a, factor de crecimiento básico de los fibroblastos (b-FGF), eotaxina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), interferón-gamma (IFN- γ), proteína-10 inducida por interferón (IP-10 o CXCL10), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1 o CCL2), proteína inflamatoria de macrófagos- 1α (MIP- 1α o CCL3), proteína inflamatoria de macrófagos- 1β (MIP- 1β o CCL4), factor de crecimiento derivado de plaquetas BB (PDGF-BB), quimioquina de regulación por activación expresada y secretada por los linfocitos T (RANTES), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Los niveles de citoquinas se midieron utilizando el sistema Luminex200™ (Luminex, Austin, Texas, EE. UU.) La curva estándar se creó a partir de la concentración de gradiente de citoquinas de referencia. Las concentraciones de las citoquinas en las muestras de lágrima y humor acuoso se calcularon a partir de la curva estándar.

El protocolo del ensayo multiplex basado en perlas es el siguiente: se realizaron una serie de lavados para eliminar las proteínas no unidas. A continuación, se añadieron a las perlas anticuerpos de detección biotinilados específicos para diferentes epítopos en citoquinas y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detectó usando estreptavidina-ficoeritrina, que se une al anticuerpo de detección biotinilado. Cada reacción antígeno-anticuerpo se identificó y cuantificó utilizando el sistema de matriz de flujo BioPlex®

(BioRad Laboratories, Hercules, CA, EE. UU.). La identificación de las moléculas probadas se basó en el color de las perlas y la fluorescencia utilizando moléculas indicadoras marcadas con fluorescencia asociadas con cada proteína diana. Las concentraciones desconocidas de citoquinas/quimioquinas se calcularon automáticamente usando el software BioPlex® Manager (BioRad Laboratories) utilizando curvas estándar obtenidas a partir de estándares de citoquinas recombinantes. Los niveles de citoquinas/quimioquinas se corrigieron para concentraciones de proteína total de referencia en cada muestra de lágrima/humor acuoso humano en el momento del análisis.

3.4 Diagnóstico de EMCP con SD-OCT

La SD-OCT Se trata de una técnica de imagen no invasiva basada en la interferometría de baja coherencia que permite obtener imágenes en tiempo real de diversas estructuras oculares sin contacto ni radiación. La tecnología espectral, aparecida en 2001, supone un importante avance en la resolución de las imágenes.

Existen varios modelos disponibles de SD-OCT, siendo uno de ellos el empleado en este protocolo, el HRA-Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany). Con él se realizarán las medidas de grosor macular antes y después de la cirugía de cataratas.

3.5 Análisis estadístico

Las variables con una distribución anormal se confirmaron mediante la prueba de ShapiroWilk y se representan como la mediana del rango intercuartílico (percentiles 25 y 75). La prueba U de Mann-Whitney y la correlación Rho de Spearman se utilizaron para analizar estos datos. Construimos un modelo predictivo para EMCP usando regresión logística multivariante. Los niveles iniciales de citoquinas también se analizaron mediante el análisis de componentes principales (PCA). Ésta es una técnica que reduce conjuntos de datos correlacionados complejos a una serie de "componentes principales" (PC) lineales no correlacionados para evitar comparaciones múltiples. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Los datos fueron procesados y analizados estadísticamente utilizando el programa IBM SPSS Statistics para Mac versión 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

4. Resultados

4.1 Demografía de los sujetos

Los datos demográficos de los pacientes y controles EMCP se resumen en la Tabla 4.1. Al final, 302 (343 ojos) de 414 pacientes completaron la investigación. Las causas de pérdida de los pacientes fueron: presentar complicaciones durante la cirugía, tener baja calidad de imágenes en la OCT o motivos personales. Se encontró que 43 ojos (11,9%) ojos desarrollaron EMCP clínico o subclínico. No existieron diferencias estadísticamente significativas por edad, dureza de la catarata o enfermedad sistémica. El TEF fue significativamente mayor en el grupo EMCP ($P < 0.05$).

Solo se analizaron 41 muestras de lágrimas y 34 muestras de humor acuoso de los 43 pacientes con EMCP, las muestras restantes se descartaron debido a un volumen insuficiente o contaminación durante el muestreo. La edad media del grupo EMCP fue de $72,6 \pm 7,91$ años, con un rango de 47 a 90 años. Entre los pacientes sin EMCP, se seleccionaron aleatoriamente 43 ojos para crear el grupo control. Se realizó un muestreo al azar para aparear los grupos en función de las variables demográficas preoperatorias, grosor retiniano central y la dureza de la catarata.

Tabla 4.1 Datos demográficos

	Total participantes			Pacientes con concentración de citoquinas cuantificada		
	EMCP	Control Sin EMCP	P valor	EMCP	Control Sin EMCP	P valor
Nº de ojos	43	300		41 (lágrima) 34 (HA)	43 (lágrima) 42 (HA)	
Edad	72.6±7.91	74.05±7.09	0.534 ^b	72.6±7.91	75.09±5.97	0.119 ^b
Dureza de la catarata^a	4(4-5)	4(4-5)	0.226 ^b	4(4-5)	4(4-5)	.254 ^b
Diabetes	10	77	0.251 ^c	10	4	0.142 ^c
Hipertensión	22	154	0.860 ^c	22	21	1.00 ^c
Hipercolesterolemia	23	155	0.722 ^c	23	22	1.00 ^c
TEF	7.68±6.20	4.73±3.36	0.035 ^d	7.53±6.26	5.00±3.59	0.097 ^d

a. La dureza de la catarata fue obtenida por el mismo investigador según el nuevo sistema de clasificación BCN 10; b. prueba de Mann–Whitney U test; c. prueba de Chi-cuadrado; d. prueba t de Student. [EMCP: edema macular cistoide pseudoafáquico; HA: humor acuoso; TEF: tiempo efectivo de facoemulsificación].

4.2 Niveles de citoquinas en lágrima y humor acuoso

En este estudio intentamos identificar citoquinas y quimioquinas en lágrima y humor acuoso que están específicamente involucradas en los mecanismos patogénicos de EMCP. Para ello, se utilizó el inmunoensayo de microesferas multiplex de 27 citoquinas, que tiene la capacidad de medir multitud de moléculas en una sola muestra acuosa de 20-50 μL , y permite caracterizar la compleja red de citoquinas y quimioquinas. Basándonos en los resultados de las pruebas, creamos un modelo predictivo de regresión logística que incluye citoquinas que son estadísticamente diferente en los dos grupos.

De las 27 citoquinas evaluadas en lágrima, 13 citoquinas (48%) se detectaron en más del 50% de las muestras en los grupos de pacientes y control: IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-15, GCSF, IFN- γ , IP10, MCP-1, VEGF, IL-4, IL10, IL-12 (p70). Eotaxina fue detectada en más del 50% de las muestras en el grupo EMCP y en menos del 50% en grupo control. El resto de las moléculas analizadas aparecieron en porcentajes inferiores al 50% en ambos grupos.

De las 27 citoquinas evaluadas en el humor acuoso, 21 (78%) se detectaron en más del 50% de las muestras en los grupos EMCP y control: IL-1RA, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17a, eotaxina, GM-CSF, IFN- γ , IP10, MCP-1, MIP-1 α , PDGF-BB, MIP-1 β , RANTES y VEGF. Dos citoquinas, IL-1B y TNF- α se detectaron en más de 50% de las muestras en el grupo EMCP y en menos del 50% en grupo control. El resto de las moléculas analizadas tuvieron porcentajes inferiores al 50% en ambos grupos de estudio.

Las concentraciones iniciales (antes de la cirugía de catarata) de citoquinas en la lágrima y el humor acuoso se muestran en la Tabla 4.2. Entre todas las citoquinas medidas, en el grupo EMCP estaban: i) significativamente elevadas en comparación con el control IL-4, IL-10, IL-12 (p70), eotaxina, MCP-1, MIP-1 α y PDGF-BB en la lágrima ($P < 0.05$) e IL-1 β , IL-7, GMCSF y TNF- α ($P < 0.05$) en humor acuoso; 2) significativamente disminuidas en comparación con el control IL-6, IL-10, IFN- γ , MCP-1, VEGF.

Las concentraciones de ciertas citoquinas se encontraban fuera del rango de detección de la

técnica utilizada. Para el estudio de comparación por grupos, se incluyeron aquellas citoquinas detectadas en más del 50% de uno o ambos grupos de estudio (EMCP, control). Por el contrario fueron excluidas del análisis aquellas citoquinas que fueron detectadas en s menos del 50% de las muestras analizadas en ambos grupos de estudio. En función de esto, solo se usaron los niveles de 13 citoquinas en lágrima y 23 citoquinas en el humor acuoso para la comparación entre grupos de estudio mediante la prueba U de Mann-Whitney más la corrección de Bonferroni, considerándose estadísticamente significativo un nivel de $p \leq 0,005$.

Para los siguientes análisis estadísticos, aquellos valores por debajo del límite de detección se reemplazaron por el valor mínimo detectable teórico, y aquellos valores por encima del límite de detección se reemplazaron por valor máximo detectable teórico.

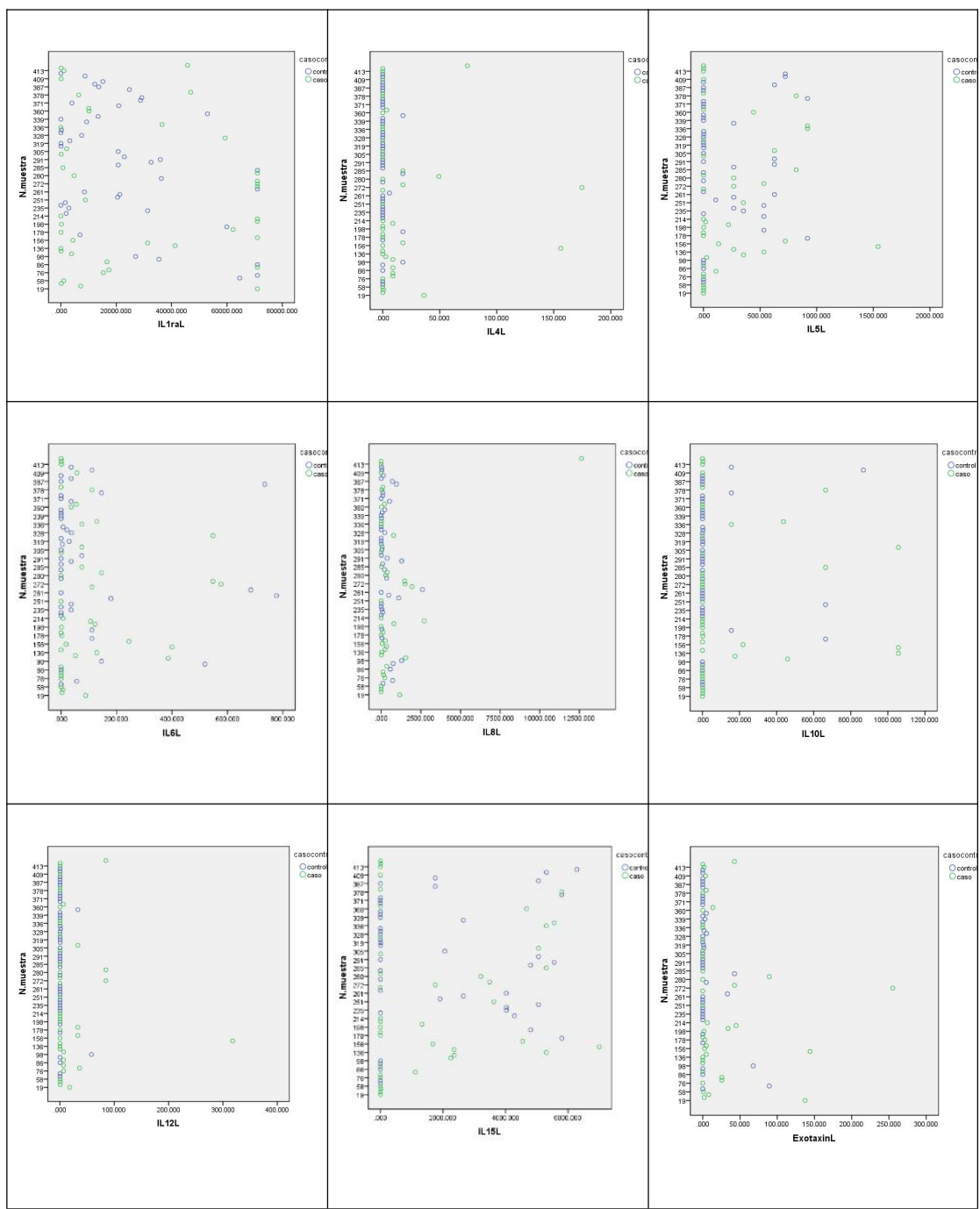
Tabla 4.2. Valores de citoquinas/quimioquinas detectadas en más del 50% de las muestras obtenidas antes de la cirugía de catarata.

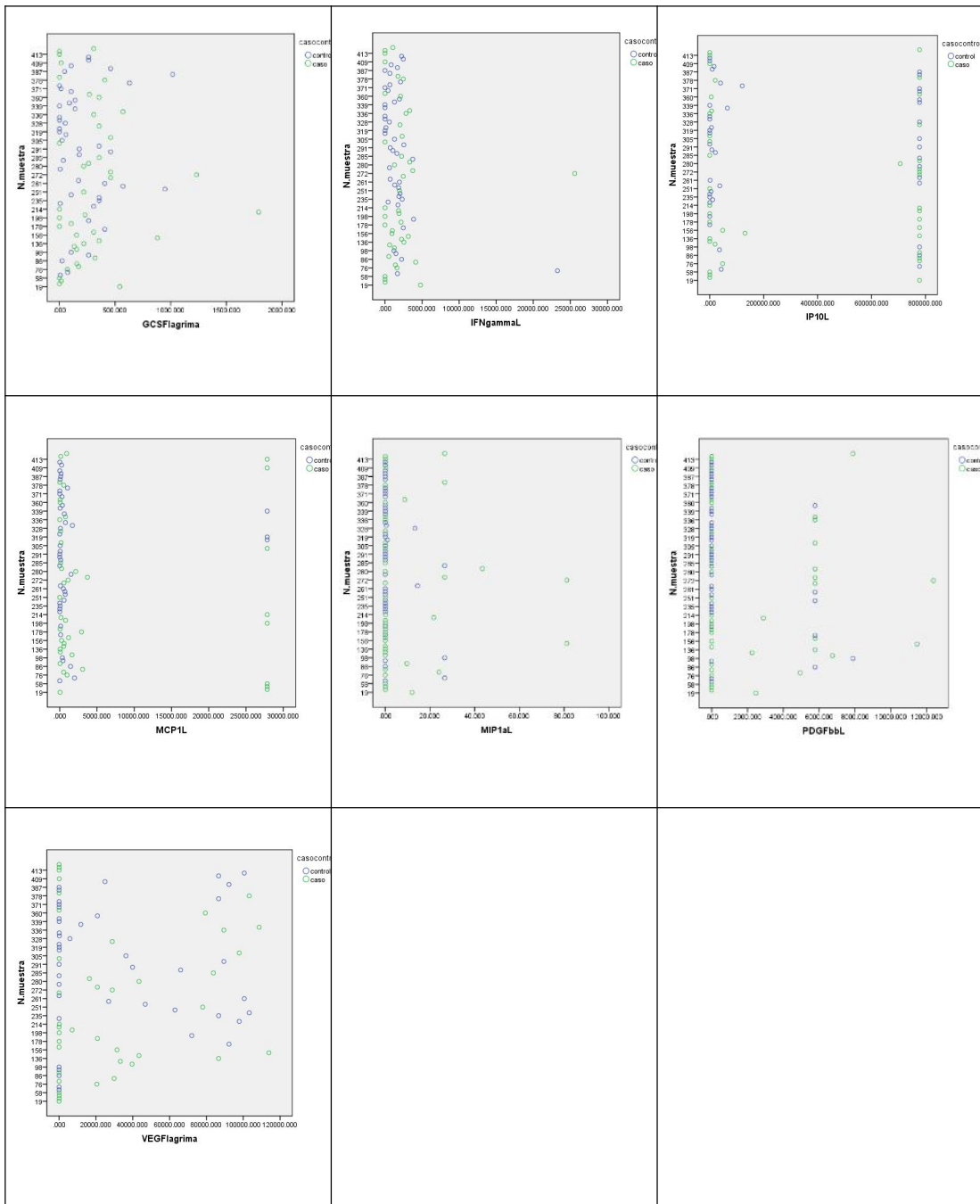
	Nivel de citoquinas/quimioquinas en lágrimas			Nivel de citoquinas/quimioquinas en humor acuoso			
	EMCP	Control Sin EMCP	P valor		EMCP	Control Sin EMCP	P valor
IL-1ra	10039.83 (485.02-60785.14)	20494.68 (3201.38-325809)	0.893	IL-1β	0.375 (0.025-0.18) #	>50% pérdidas	0.000*
IL-4	0.02 (0.02-8.9) #	> 50% pérdidas	0.003*	IL-1RA	161.84 (86.90-570.71)	170.57 (39.70-466.98)	0.458
IL-5	1.56 (0.005-397.68)	.39 (0.005-533.10)	0.299	IL-5	1.17 (0.005-3.63)	2.00 (1.37-4.67)	0.145
IL-6	36.75 (0.52-116.93)	7.47 (0.04-75.32)	0.162	IL-6	2.41 (0.435-6.25)	4.90 (0.97-23.88) §	0.031*
IL-8	94.68 (5.87-362.99)	84.86 (5.77-476.23)	0.778	IL-7	2.96 (2.24-6.12) #	1.48 (0.62-5.65)	0.031*
IL-10	0.015 (0.015-79.38) #	>50% pérdidas	0.032*	IL-8	2.6 (1.27-9.15)	2.65 (0.71-4.47)	0.308
IL-12 (p70)	0.52 (0.26-6.85) #	>50% pérdidas	0.000*	IL-9	3.75 (1.25-5.95)	2.81 (0.06-4.68)	0.114
IL-15	8.02 (0.38-3555.71)	5.77 (0.38-4286.05)	0.944	IL-10	0.63 (0.015-1.52)	1.24 (0.33-2.73) §	0.034*
Eotaxina	1.74 (0.04-19.62)**	>50% pérdidas	0.002*	IL12 (p70)	0.64 (0.64-1.04)	0.64 (0.26-0.98)	0.073
G-CSF	218.73 (15.61-356.38)	105.14 (23.22-356.38)	0.348	IL-13	0.21 (0.08-1.58)	0.23 (0.02-2.42)	0.287
IFN-γ	1750.93 (18.48-2471.69)	1278.28 (417.45-2028.06)	0.331	IL-15	7.22 (0.38-17.14)	12.29 (3.72-24.12)	0.067
IP-10	48072.01 (68.13-777900)	3614.15 (162.11-777900)	0.937	IL-17a	2.21 (1.81-3.83)	1.87 (0.84-3.50)	0.064
MCP-1	554.09 (102.26-2999.84) #	126.71 (0.065-699.81)	0.009*	Eotaxina	0.57 (0.15-2.70)	1.81 (0.16-5.54)	0.143
MIP-1α	0.02 (0.01-9.21) #	>50% pérdidas	0.012*	GM-CSF	0.14 (0.026-0.31) #	0.03 (0.015-0.11)	0.003*
PDGF-BB	2.32 (0.14-5769.87) #	>50% pérdidas	0.002*	IFN-γ	7.75 (0.75-12.85)	19.80 (11.32-39.93) §	0.000*
VEGF	16481.01 (35.45-43379.64)	153.54 (0.30-72073.17)	0.552	IP-10	129.08 (13.14-377.65)	78.71 (3.80-205.73)	0.142
				MCP-1	136.56 (4.32-27850)	27850 (78.26-27850) §	0.013*
				MIP-1α	0.12 (0.05-0.26)	0.055 (0.02-0.32)	0.130
				PDGF-BB	2.32 (0.14-8.17)	2.32 (0.14-7.81)	0.983
				MIP-1β	0.31 (0.28-2.54)	0.705 (0.12-2.46)	0.252
				RANTES	3.16 (2.41-5.52)	2.51 (0.68-5.80)	0.137
				TNF-α	0.24 (0.12-2.57) #	>50% pérdidas	0.005*
				VEGF	99.12 (0.30-157.46)	182.74 (118.03-707.57) §	0.000*

Análisis estadístico calculado con la prueba U de Mann-Whitney. Los valores de citoquinas se dan en unidades de pg/ml y se expresan en mediana (percentil 25 a 75). * indica valores de p estadísticamente significativos. # Nivel de citoquinas más alto en el grupo EMCP. § Nivel de citoquinas más alto en el grupo de control. [EMCP: edema macular cistoide pseudoafáquico; G-CSF: factor estimulante de las colonias de los granulocitos; GM-CSF: factor estimulante de las colonias de granulocitos y monocitos; IFN: interferón; IP-10: proteína 10 inducida por interferón gamma; MIP: proteína inflamatoria de los macrófagos; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; RANTES: ligando 5 de quimioquinina; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: factor de crecimiento derivado del endotelio; TGF: factor transformador del crecimiento].

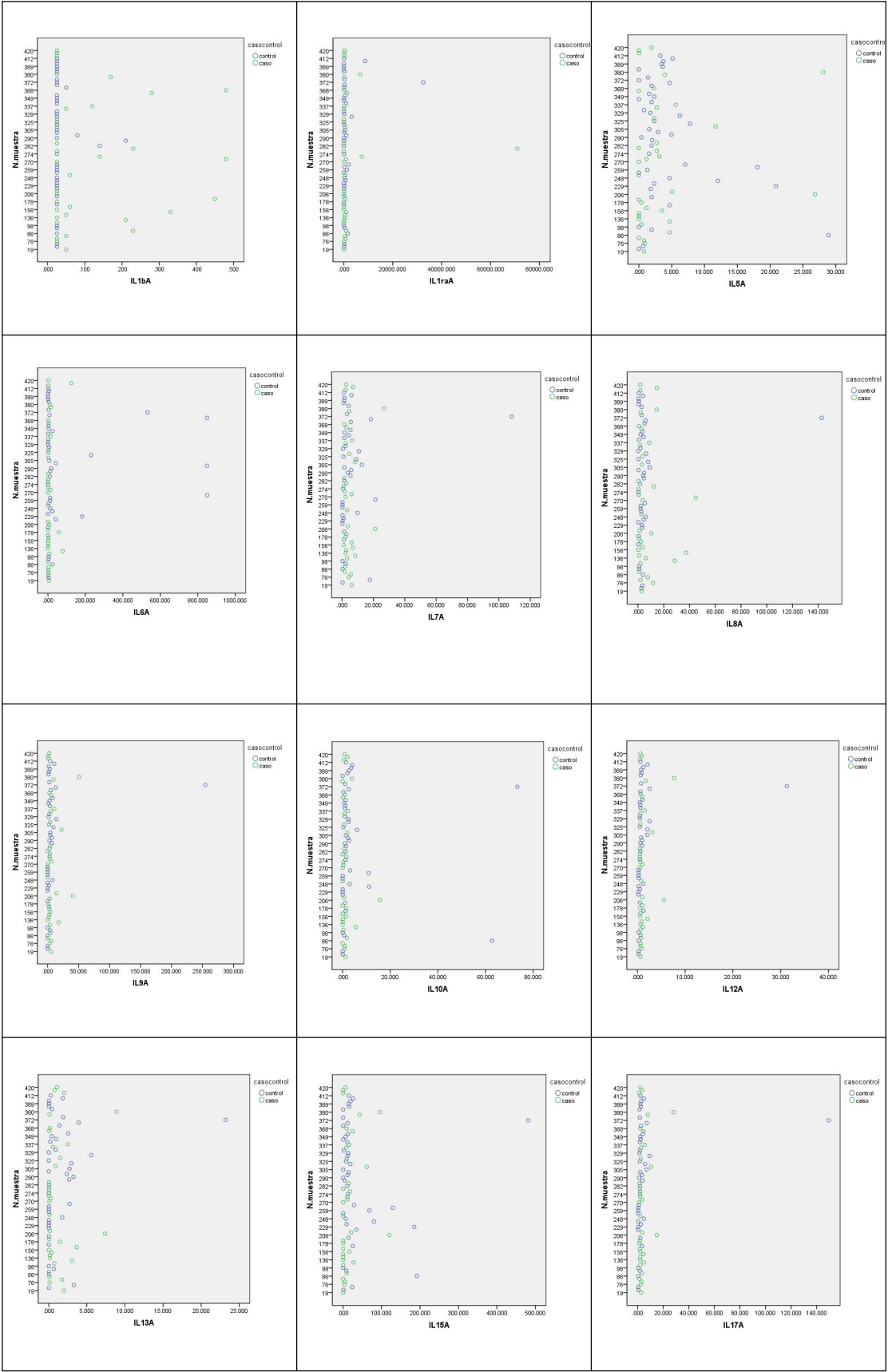
El diagrama de distribución de todas las citoquinas se muestra a continuación. La gran mayoría de las citoquinas no se ajustan a una distribución normal. Lo interesante es que la distribución de IP-10 y MCP-1 muestra dos picos.

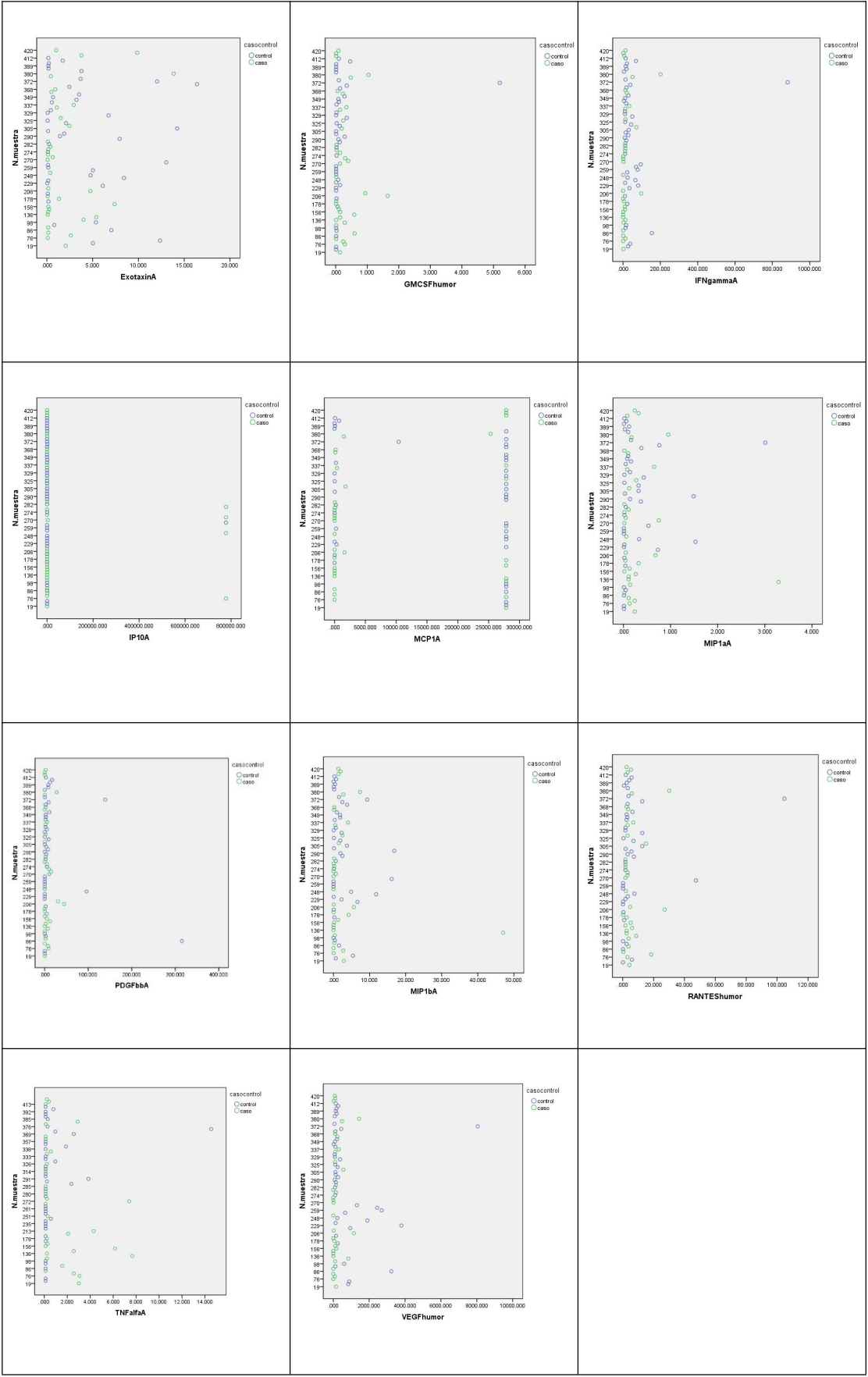
- Citoquinas/quimioquinas en lágrima.





- **Citoquinas/quimioquinas en humor acuoso.**





4.3 Correlación de los niveles de citoquinas/quimioquinas en lágrima y humor acuoso

De las 27 proteínas, IL-13 mostró una asociación positiva significativa entre la lágrima y el humor acuoso en el grupo control. IP10 mostró una asociación positiva significativa entre la lágrima y el humor acuoso en el grupo EMCP (Tabla 4.3).

Tabla 4.3. Correlación de la concentración de citoquinas/quimioquinas entre la lágrima y el humor acuoso.

	P valor	P valor
	Grupo EMCP	Control – sin EMCP
IL-1ra	.318	.081
IL-5	.504	.264
IL-6	.545	.368
IL-7	.905	.347
IL-8	.600	.840
IL-9	.961	.579
IL-10	.214	.461
IL-12 (p70)	.894	.881
IL-15	.700	.224
Eotaxina	.680	.443
G-CSF	.370	.182
GM-CSF	.958	.542
IFN- γ	.571	.412
IP-10	.430	.447
MCP-1	.420	.532
MIP-1 α	.917	.244
PDGF-BB	.597	.531
VEGF	.859	.538

[EMCP: edema macular cistoide pseudoafáquico; G-CSF: factor estimulante de las colonias de los granulocitos; GM-CSF: factor estimulante de las colonias de granulocitos y monocitos; IL: interleuquina; IL-1ra: antagonista del receptor de la interleuquina 1; IFN: interferón; IP-10: proteína 10 inducida por interferón gamma; MCP-1: proteína 1 quimioatrayente de monocitos; MIP: proteína inflamatoria de los macrófagos; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; VEGF: factor de crecimiento derivado del endotelio; TGF: factor transformador del crecimiento].

4.3.1 Colinealidad entre citoquinas

Se analizaron el total de las 27 citoquinas con la medida de coeficiente de correlación de Spearman (Figura 4.1 y 4.2). La mayoría de las citoquinas seleccionadas presentaron una colinealidad. Dos correlaciones resultaron ser estadísticamente significativas: la correlación entre MIP1a y Eotaxina en la lágrima y la correlación entre VEGF y IFN- γ en el humor acuoso.

Colinealidad en lágrima

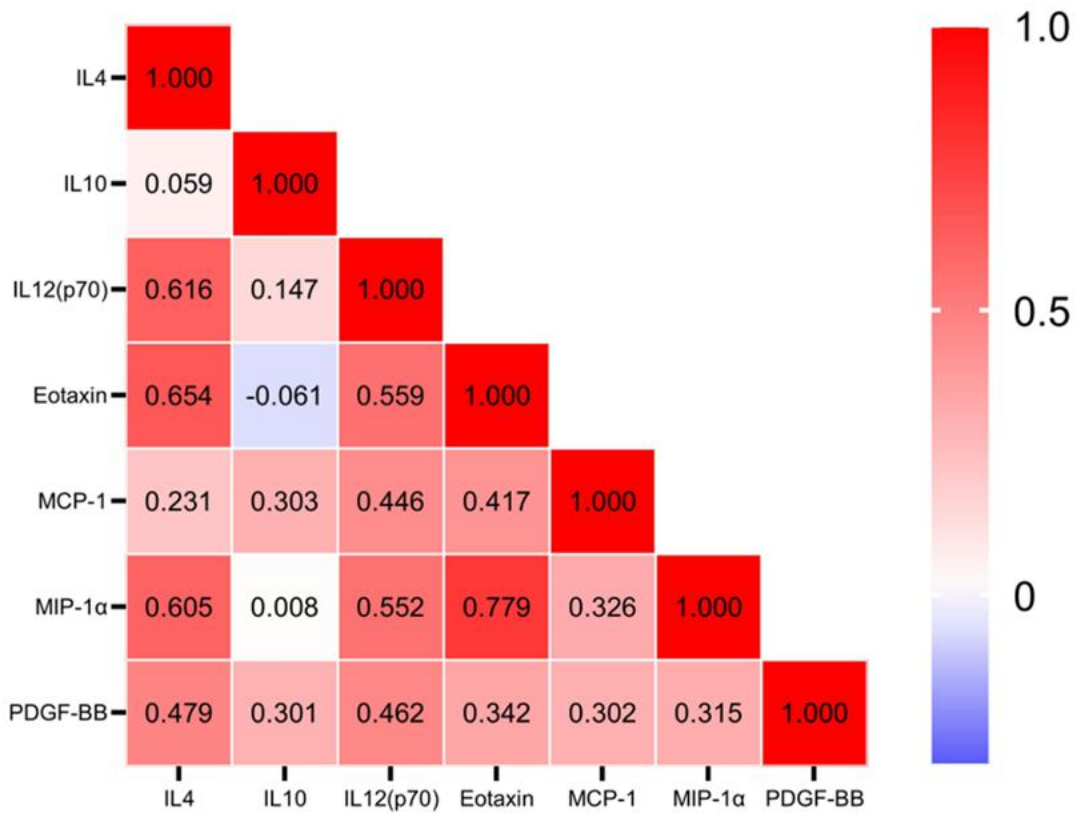


Figura 4.1. Mapa de calor de correlaciones entre citoquinas en lagrime

Colinealidad en humor acuoso

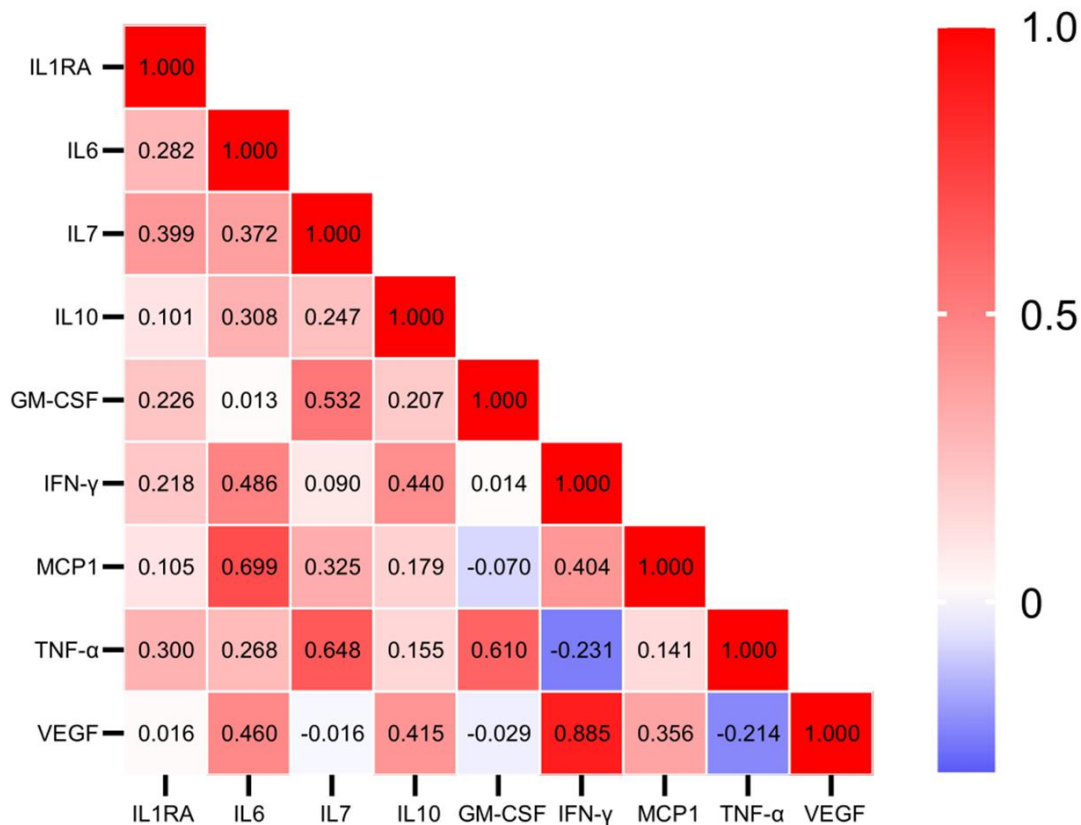


Figura 4.2. Mapa de calor de correlaciones entre citoquinas en lagrimea

4.4 Análisis de los componentes principales (PCA)

Se realizó un PCA para representar datos multivariantes, convirtiendo un gran conjunto de variables correlacionadas en un conjunto de variables no correlacionadas.

En las muestras de lágrima, el primer componente principal (PC1) representó el 46.1% de toda la variabilidad en los datos. El segundo componente principal (PC2) representó el 13.7% de toda la variabilidad en los datos. El tercer componente principal (PC3) representó el 11.4% de toda la variabilidad en los datos. La tasa de contribución acumulada de PC1, PC2 y PC3 fue 71.3%. En la carga del componente principal (PCL) del PC1 y PC2, todas las citoquinas tenían PCL positivas.

En muestras de humor acuoso, el primer componente principal (PC1) representó el 35.5% de toda la variabilidad en los datos. El segundo componente principal (PC2) representó el 27.3% de toda la variabilidad en los datos. El tercer componente principal (PC3) representó el 12.2% de toda la variabilidad en los datos. La tasa de contribución acumulada de PC1, PC2 y PC3 fue 74.9%. En la

carga del componente principal (PCL) del PC1, PC2 y PCL3, todas las citoquinas tenían PCL positivas. Las tablas 4.4 y 4.5 recogen los valores de PCA para la citoquinas en lágrima y humor acuoso.

Tabla 4.4 Valores de PCA para citoquinas/quimioquinas en la lágrima y humor acuoso

Variables	Lágrima		Variables	Humor acuoso		
	PC1	PC2		PC1	PC2	PC3
LogExotaxina	0.873		LogGM-CSF	0.890		
LogMIP-1 α	0.871		LogTNF- α	0.850	-0.232	0.131
LogIL-4	0.828	0.252	LogIL-7	0.778		0.248
LogIL-12	0.740	0.316	LogVEGF	-0.132	0.779	0.483
LogIL-10	-0.301	0.824	LogIFN- γ		0.758	0.466
LogPDGF-BB	0.427	0.668	LogIL-1 β	0.318	-0.667	
LogMCP-1	0.221	0.496	LogIL-10	0.484	0.651	
			LogIL-6	0.209		0.880
			LogMCP-1		0.197	0.870
CR	46.638%	19.279%	CR	34.160%	28.812%	12.083%
CCR	46.107%	65.917%	CCR	34.160%	52.013%	75.055%

CR: proporción de distribución; CCR: proporción de distribución acumulado; GM-CSF: factor estimulante de las colonias de granulocitos y monocitos;; IL: interleuquina; IFN: interferón; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1; MIP: proteína inflamatoria de macrófagos; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: factor de crecimiento derivado del endotelio.

4.5 Regresión logística

Se construyeron modelos predictivos con regresión logística para las citoquinas elegidas, de esta manera, se incluyeron las citoquinas que mostraban diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EMCP y control. Los datos originales estuvieron procesados con la transformación logarítmica con el fin de ajustarlos a una distribución normal. Existen varios métodos para construir el modelo logístico. El modelo final está construido con el método de selección por pasos hacia delante que contrasta la entrada basándose en la significación del estadístico de puntuación

y contrasta la eliminación basándose en la probabilidad del estadístico de la razón de verosimilitud, que se basa en estimaciones de la máxima verosimilitud parcial.

4.5.1 Regresión logística multivariante de las citoquinas

En la lágrima, las citoquinas incluidas en el modelo de regresión logística multivariante fueron I-L4, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- α , PDGF-BB, MIP-1 α , Exotaxina, RANTES y MCP-1. El método de selección por pasos hacia delante comienza con los predictores más fuertes y considera variables adicionales que aumentan estadísticamente el r^2 hasta que ninguna otra variable mejora la predicción. El modelo 2 (Tabla 4.5) representa el modelo final. El modelo final estuvo formado por logMIP-1 α (OR 1,604, IC del 95% 1,02-2,522), logPDGF-BB (OR 1,445, IC del 95% 1,056-1,978) y TEF (OR 1,145, IC del 95% 1,002-1,308). Este modelo presentó una asociación positiva estadísticamente significativa con el riesgo de sufrir EMCP. No obstante, el significado práctico es cuestionable al presentar un intervalo de confianza que contiene 1 en ambas variables, probablemente porque las variables no son independientes.

Tabla 4.5. Modelo predictivo de regresión logística multivariante con el método de selección hacia delante en la lágrima.

		OR	95% IC	P valor
Modelo1	Constante	0.515		0.021*
R ² = 0.150	LogPDGF-BB	1.454	1.092-1.937	0.01*
omnibus test = 0.008				
Modelo2	Constante	0.250		0.005*
R ² = 0.228	LogPDGF-BB	1.487	1.105-2.002	0.009*
omnibus test = 0.004	TEF	1.124	0.995-1.270	0.061
Modelo2	Constante	0.372		0.069
R ² = 0.307	LogMIP-1 α	1.604	1.020-2.522	0.041*
omnibus test <0.001	LogPDGF-BB	1.445	1.056-1.978	0.021*
	TEF	1.145	1.002-1.308	0.046*

*indica valores de p estadísticamente significativos. [IC: intervalo de confianza; MIP: proteína inflamatoria de los macrófagos; OR: odd ratio; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; R: R de Nagelkerke; TEF: tiempo efectivo de facoemulsificación].

En el humor acuoso, las citoquinas incluidas en el modelo de regresión logística multivariante fueron, IL-1RA, IL-6, IL-7, IL-10, GM-CSF, TNF- α , IFN- γ , VEGF y MCP-1. El método de selección por pasos hacia delante comienza con los predictores más fuertes y considera variables adicionales que aumentan estadísticamente el r^2 hasta que ninguna otra variable mejora la predicción. El modelo 3 (tabla 4.6) representa el modelo final. El modelo final estuvo formado por logGM-CSF (OR 24.658, IC del 95% 2.266-268.327), log IFN- γ (OR 0.057, IC del 95% 0.003-0.963) y logVEGF (OR 0.275, IC del 95% 0.048-1.576). Este modelo presentó una asociación positiva estadísticamente significativa con el riesgo de padecer EMCP. No obstante, el significado práctico es cuestionable al presentar un intervalo de confianza que contiene 1 en logVEGF (0.048-1.576) y un intervalo de confianza poco confiable en logGM-CSF (2.266-268.327), probablemente porque las variables no son independientes.

Tabla 4.6. Modelo predictivo de regresión logística multivariante con el método de selección hacia delante en el humor acuoso.

		OR	95% IC	P valor
Modelo1	Constante	0.515		0.021*
	R ² = 0.150			
omnibus test = 0.008	LogPDGF-BB	1.454	1.092-1.937	0.01*
Modelo2	Constante	0.250		0.005*
	R ² = 0.228			
omnibus test = 0.004	LogPDGF-BB	1.487	1.105-2.002	0.009*
	TEF	1.124	0.995-1.270	0.061
Modelo2	Constante	0.372		0.069
	R ² = 0.307			
omnibus test <0.001	LogMIP-1 α	1.604	1.020-2.522	0.041*
	LogPDGF-BB	1.445	1.056-1.978	0.021*
	TEF	1.145	1.002-1.308	0.046*

*Indica valores de p estadísticamente significativos. [GM-CSF: factor estimulante de las colonias de granulocitos y monocitos; IC: intervalo de confianza; IFN: interferón; OR: odd ratio R: R de Nagelkerke; VEGF: factor de crecimiento derivado del endotelio].

4.5.2 Regresión logística multivariante de los componentes PCs

A través de la PCA, obtenemos 3 variables no correlacionadas para la lágrima y humor acuoso, representando el 71.3% y el 74.9% de toda la variabilidad en los datos respectivamente. Para evitar

la influencia de la colinealidad en los modelos descritos en el apartado 4.5.1 y comprobar la capacidad predictiva de las citoquinas sobre el riesgo de que aparezca EMCP, construimos un nuevo modelo de regresión logística multivariante a partir de las variables obtenidas por PCA.

En las muestras de lágrima (Tabla 4.7), el PC1 (OR 2.875, IC del 95% 1.399-5.905) y PC2 2 (OR 2.206, IC del 95% 1.275-3.817) mostraron una asociación positiva estadísticamente significativa. En las muestra de humor acuoso (Tabla 4.8), el PC1 (OR 5.482, IC del 95% 1.817-16.538) mostró una asociación positiva estadísticamente significativa y el PC2 (OR 2.206, IC del 95% 0,17-0.45) mostró una asociación negativa estadísticamente significativa.

Tabla 4.7 Modelo de regresión logística multivariante de los componentes con método de selección hacia delante en la lágrima.

		OR	95% IC	P valor
Modelo omnibus test < 0.01	Constante	1.002		0.993
	Factor 1	2.413	1.305-4.461	0.005*
	Factor 2	2.464	1.441-4.214	0.001*

*Indica valores de p estadísticamente significativos. [IC: intervalo de confianza; OR: odd ratio R: R de Nagelkerke].

Tabla 4.8 modelo de regresión logística multivariante de componentes con método de selección hacia delante en humor acuoso

		OR	95% IC	P valor
Modelo omnibus test < 0.01	Constante	1.056		.878
	Factor 1	5.482	1.817-16.538	.003*
	Factor 2	.088	0.017-0.456	.004*
	Factor 3	.387	0.172-0.870	.022*

*indica valores de p estadísticamente significativos [IC: intervalo de confianza; OR: odd ratio R: R de Nagelkerke].

5. Discusión

5.1 Diferentes niveles de citoquinas en la lágrima y el humor acuoso

En este estudio, describimos las diferencias en las concentraciones de 27 citoquinas/quimioquinas en muestras de lágrima y humor acuoso obtenidas antes de la cirugía de catarata entre los pacientes que padecieron EMCP los que no presentaron esta complicación postquirúrgica. Comprender los diferentes patrones de concentración de citoquinas/ quimioquinas en la lágrima y el humor acuoso podría ayudar a establecer futuras estrategias de diagnóstico y prevención del EMCP y a comprender la fisiopatología de esta compleja enfermedad.

En función de los resultados de este estudio ninguna citoquina/quimioquina, de forma aislada, puede ser contemplada como un posible biomarcador de EMCP. Un biomarcador ideal debe ser, entre otras cosas, reproducible²⁷⁶. Actualmente no existe un protocolo de recolección de muestras de lágrima o humor acuoso reproducible²⁷⁷, por lo cual, sería deseable que se desarrollasen estudios encaminados a establecer una estandarización en la obtención de las mismas.

La lágrima y humor acuoso de los participantes en este estudio presentaban patrones de citoquinas/quimioquinas diferentes. En la queratopatía bullosa, las citoquinas que experimentan elevaciones significativas en la lágrima y el humor acuoso del mismo paciente no son exactamente las mismas ²⁷⁸. La alteración ocular de nuestros pacientes era la presencia de catarata, y tanto cuando se analizaron las moléculas detectadas con el inmunoensayo utilizado como cuando se consideraron aquellas que mostraban variaciones significativas entre los pacientes con y sin EMCP se objetivaron variaciones en los tipos de citoquinas/quimioquinas entre los dos fluidos analizados. Esta diferencia podría deberse a que las citoquinas/quimioquinas dentro y fuera del globo ocular desempeñan funciones diferentes.

Las citoquinas/quimioquinas desempeñan un papel integral en la coordinación y persistencia de los procesos inflamatorios. Se ha postulado que la inflamación es un elemento fundamental del

EMCP¹¹⁸. Varios estudios han demostrado que algunas citoquinas/quimioquinas aumentan en la lágrima y el humor acuoso de los pacientes después someterse a cirugía ocular con o sin complicaciones^{252,253,254,175,186,221}. Sin embargo, hasta donde sabemos, no existen estudios que evalúen los niveles de dichas moléculas antes de la cirugía de la catarata, ni su relación con la presencia de EMCP en pacientes sin enfermedad ocular o sistémica concomitante.

5.1.1 Citoquinas/quimioquinas en lágrima.

Se ha descrito que en personas sanas, los niveles de citoquinas/quimioquinas en las lágrimas son equivalentes y que no hay diferencias significativas en las concentraciones de estas moléculas entre personas con y sin catarata²⁰⁰. Carreño y cols., documentaron los niveles de 30 citoquinas en la lágrima de sujetos sanos utilizando la misma técnica, prueba multiplex, empleada en el presente trabajo²⁷⁹. En comparación con nuestros resultados, la distribución de la tasa de detección de las citoquinas es semejante para mayoría de las citoquinas analizadas: IL-1ra IL-5 IL-6 IL-8 IL-10, IL-15, G-CSF, IP-10, MCP-1, VEGF e IFN- γ . El porcentaje de detección de todas estas moléculas fue alto, por el contrario, dicho porcentaje fue bajo para IL-4, IL-12(p70) y eotaxina. Los resultados de Carreño y col., difieren de los nuestro en algunas de las moléculas por ambos analizadas. En nuestro estudio se detectó MIP-1 α en 31 (36%) e IL-17 en 25 (29.4%) de las muestras de lágrima estudiadas, ninguna de ellas fue encontrada en lágrimas en el grupo de Carreño y cols., Por otra parte, moléculas detectadas por estos autores en más del 80% de los ojos estudiados, IL-1 β , IL-2, IL-7, IL-13, GM-CSF y MIP-1 β , se encontraron en menos del 25% de nuestras muestras de lágrimas. Estas diferencias podrían atribuirse a distintas causas. Las concentraciones absolutas de las citoquinas están influidas por el método de obtención de las muestras y la técnica de análisis de las mismas²⁸⁰ además de por las diferencias entre kits de distintos fabricantes²⁰⁰. Variaciones en las técnicas de recolección pueden influir en gran medida en la cantidad y composición de las proteínas recogidas. Las investigaciones ponen de manifiesto que las muestras obtenidas con las tiras de Schirmer tienen recuentos de proteínas más altos que las recogidas en tubos capilares.²⁸¹. El uso de diferentes instrumentos o distintos escenarios durante la obtención de lágrimas, puede aumentar aún más la variabilidad de las muestras recolectadas²⁸². El grupo de Carreño y cols., emplearon un kit de 30 citoquinas, diferente al kit de 27 citoquinas utilizado por nosotros. Estas circunstancias podrían estar influyendo en las diferencias con el grupo de Carreño comentadas a

pesar de que tanto ellos como nosotros obtuvimos la lágrima a través de una pipeta capilar. Otra explicación pudiera estar en que la concentración de algunas citoquinas en la lágrima tiene ritmos circadianos²⁸³. Se ha encontrado que las citoquinas IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12(p70) y TNF- α aumentan sus niveles por la mañana, a las 12:00, y por la noche a las 24:00²⁷⁹. En nuestro estudio, las muestras de lágrimas se obtuvieron entre las 15:00 a 21:00 frente al intervalo de Carreño y cols., (16:00-19:00).

Cabe destacar que en nuestro estudio la distribución de las citoquinas en la lágrima es discreta en lugar de uniforme. Así, el perfil de IP-10, PDGF-BB y MCP-1 mostró agrupaciones alrededor de dos cifras distintas; este fenómeno no ha sido mencionado en otros estudios. La razón de este comportamiento puede deberse a la edad de los pacientes. Aquellos agrupados alrededor de la primera cifra eran de menor edad que los pacientes agrupados alrededor de la segunda cifra. Estudios previos sugieren que la secreción de citoquinas aumenta con la edad^{200,284}. En pacientes con catarata, el envejecimiento ocular se acompaña de un aumento de la producción de IL-6 y MCP-1²⁰⁰, pero la asociación entre la edad e IP-10 y PDGF-BB no se había mencionado antes.

La lágrima y el humor acuoso no se comunican en condiciones normales quedando por determinar si los patrones de citoquinas/quimioquinas de la lágrima son un reflejo del ambiente del humor acuoso o vítreo, y si las citoquinas/quimioquinas lagrimales participan en la fisiopatología de patologías retinianas. Sin embargo, se han encontrado que IL-1Rra, IL-8/CXCL8, fractalquina/CX3CL1, IP-10/CXCL10, VEGF y TGF- β 2 estaban elevadas en la lágrima de pacientes con uveitis¹⁸³. Así mismo, se han encontrado que IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , VEGF, FGF- β , MCP-1 y CCL5 están elevados en la lágrima de pacientes con diabetes^{246,285-287}. En comparación con los pacientes que no desarrollaron EMCP, los pacientes de nuestro estudio que sí lo hicieron tenían niveles en lágrimas significativamente aumentados de moléculas pro-inflamatorias (IL-12(p70), Eotaxin, MCP-1, MIP-1 α) pero también de anti-inflamatorias (IL-4, IL-10) y neuroprotectoras (PDGF-BB).

El diseño nuestro estudio no permite establecer el significado de estos hallazgos, pero podría sentar las bases de trabajos posteriores, con muestras pareadas y periodos de seguimiento ampliados dirigidos a estudiar los cambios de estas citoquinas/quimioquinas. Dichos estudios deberían estar encaminados a determinar si el patrón de citoquinas/quimioquinas en las lágrimas puede contribuir al diagnóstico de etiologías específicas. Así, el examen de la lágrima podría ser

una herramienta fácil para detectar cuadros subclínicos EMCP entre otras alteraciones oculares. Además, la comprensión de los patrones de los niveles de citoquinas/quimioquinas podría utilizarse para desarrollar futuros tratamientos contra dianas específicas.

5.1.2 Citoquinas y quimioquinas en humor acuoso

En un estudio de una cohorte cuyas edades variaban entre los 3-106 años e incluía pacientes jóvenes con cataratas no relacionadas con la edad, el humor acuoso de los pacientes con cataratas de edades avanzadas mostró una concentración media más alta de varias citosinas/quimioquinas en comparación con los pacientes con cataratas más jóvenes. Además, solo los niveles elevados de IL-10, IL-12(p70), IFN- γ , VEGF, CCL3 y CXCL9 mostraron correlación con la edad de los pacientes (5). Desconocemos por qué nuestros pacientes con EMCP presentaban niveles significativamente más bajos de algunas de estas moléculas, en concreto, IL-10, IFN- γ y VEGF, que los pacientes sin EMCP. Se ha reportado que entre los muchos factores SASP (fenotipo secretor asociado a la senescencia) citoquinas pro-inflamatorias principales, como IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, parecen ser más comunes en comparación con otros integrantes del SASP²⁸⁸. Dos de las interleuquinas pro-inflamatorias relacionadas con SASP, IL-1 β y TNF- α , se encontraban significativamente elevadas en el humor acuoso de nuestros pacientes con EMCP en comparación con quienes no presentaron esta complicación postquirúrgica. Por el contrario, IL-6, con capacidad de ejercer funciones pro- y anti-inflamatorias, era significativamente menor en pacientes con EMCP que en aquellos que no lo presentaron. Al igual que la IL-6, SASP parece ser beneficioso o perjudicial dependiendo del contexto biológico²⁸⁹.

En relación al humor acuoso, los pacientes con EMCP presentaron concentraciones significativamente aumentadas de IL-1 β , IL-7, GM-CSF y TNF- α en comparación con los pacientes sin EMCP. Estas citoquinas/quimioquinas podrían estar participando en la aparición del EMCP²⁹⁰. Además, en el humor acuoso de los pacientes con EMCP, cinco moléculas (IL-6, IL-10, IFN- γ , MCP-1 y VEGF) estaban significativamente disminuidos en comparación con los pacientes sin EMCP. La mayoría de moléculas mencionadas se han asociado con la cirugía de catarata y otros procesos oculares^{175,219,291,292}. En un estudio sobre la correlación entre las citoquinas del humor acuoso y el EMCP en pacientes diabéticos se encontraron valores significativamente aumentados de IL-1 β , IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1 y VEGF y significativamente disminuidos de IL-10 y IL-12 (p70) ²⁹³. En estos

estudios, las concentraciones de algunas citoquinas son consistentes con nuestras observaciones mientras que otros son dispares. Estas diferencias podrían deberse a que nuestros pacientes no presentaban enfermedades oculares o sistémicas asociadas. Enfermedades crónicas como la retinopatía diabética, pueden ir acompañadas de citoquinas proinflamatorias elevadas de forma persistente²⁹⁴.

5.2 Modelo PCA y la predicción de la presencia de EMCP

Durante la cirugía con facoemulsificación, la relación entre el segmento anterior y posterior del ojo se ve afectada por las fluctuaciones de la presión intraocular y la perfusión de líquidos a través de la cámara anterior. Esta situación podría determinar que restos corticales se filtren en el vítreo incluso sin daño capsular, lo que, junto con fuerzas mecánicas suficientemente fuertes como para provocar la deformación del globo ocular, pueda conducir a la desestabilización del vítreo y la aparición de reacciones inflamatorias no clásicas en los tejidos vitreoretinianos²⁹⁵. En nuestro estudio, los pacientes con EMCP tenían TEF significativamente más altos que aquellos sin EMCP. Además, un TEF aumentado que coexiste con niveles elevados de MIP-1 α y PDGF-BB en la lágrima, se convierte en un factor predictivo de aparición EMCP. Quizás la evaluación MIP-1 α y PDGF-BB en la lágrima antes de la cirugía de cataratas ayudaría a los cirujanos a planificar: 1) la intervención quirúrgica en estos pacientes, utilizando TEF más cortos); 2) la monitorización del estado de la retina con OCT durante el seguimiento postquirúrgico, dada la capacidad que tiene esta herramienta para detectar EMCP subclínicos y, 3) el tratamiento postoperatorio (prescribiendo tratamientos anti-inflamatorios más intensos o más prolongados de lo habitual).

6. Limitaciones del estudio

Primero, la sustitución de valores perdidos de las citoquinas elegidas, necesaria para la realización del análisis PCA y de la regresión logística posterior, podrían causar errores en los resultados de estos análisis. Segundo, hay que tener en cuenta las limitaciones de la técnica de inmunoensayo utilizada para la realización de esta tesis. Varias citoquinas evaluadas con este método tuvieron concentraciones por debajo del umbral de detección de la técnica aplicada, y por tanto tuvieron que eliminarse del análisis de los resultados. Tercero, la colinealidad en la regresión logística multivariante puede afectar el resultado. Cuarto, los participantes en el estudio procedían de la misma área sanitaria, por lo tanto, de un entorno socio-económico semejante, con lo que pueda existir sesgo de selección. Quinto, la facoemulsificación fue realizada por diferentes médicos, incisiones no homogéneas pueden provocar cambios de las citoquina en el humor acuoso por “contaminación lagrimal”. Sexto, en relación al aumento de grosos de la retina la OCT tiene una alta sensibilidad pero poca especificidad²⁹⁶.

En resumen, las muestras de lágrima y humor acuoso obtenidas antes de la cirugía de catarata en pacientes con EMCP tienen diferentes concentraciones de citoquinas en comparación con los pacientes que no desarrollan EMCP. Las citoquinas que presentan concentraciones con diferencias significativas en lágrima y humor acuoso en no son las mismas. Este estudio podría constituir la base de futuras investigaciones encaminadas a esclarecer el proceso fisiopatológico del EMCP después de la cirugía de cataratas. Además, podría sentar las bases para el desarrollo de futuras terapias dirigidas contra citoquina específicas.

7. Conclusiones.

1. Los pacientes con edema macular cistoide pseudofáquico presentan una elevación de los niveles de IL-4, IL-10, IL-12 (p70), eotaxina, MCP-1, MIP-1 α y PDGF-BB en lágrima antes de la cirugía de catarata.
2. Los pacientes con edema macular cistoide pseudofáquico presentan una elevación de los niveles de IL-1 β , IL-7, GM-CSF, TNF- α , y una disminución de los niveles de IL-6, IL-10, IFN- γ , MCP-1, VEGF en humor acuoso, antes de la cirugía de catarata.
3. Ninguna citoquina de la lágrima o humor acuoso puede considerarse un biomarcador de edema macular cistoide pseudofáquico.
4. La coexistencia de una elevación del TEF y de los niveles de MIP-1 α y PDGF-BB en la lágrima tiene valor predictivo significativo para la aparición de edema macular cistoide pseudofáquico.
5. La coexistencia de una elevación de GM-CSF y disminución de VEGF e IFN- γ en el humor acuoso tiene valor predictivo significativo para la aparición de edema macular cistoide pseudofáquico.
6. Los componentes creados por análisis PCA, tanto en lagrima como en humor acuoso, tienen un alto valor predictivo para la aparición de edema macular cistoide pseudofáquico

7. Los resultados derivados del análisis PCA indican que los perfiles de las citoquinas de la lágrima y el humor acuoso están asociadas con la aparición de edema macular cistoide pseudofáquico.

8. Bibliografía.

1. Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res.* Mar 2018;63:20-68.
2. Chen J LC, Sapieha P. Retinal Vascular Development. In: *AntiAngiogenic Therapy in Ophthalmology*, . New York, NY: Springer 2016.
3. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* Mar 2010;29(2):144-168.
4. Schrödl F, Kaser-Eichberger A, Trost A, et al. Lymphatic Markers in the Adult Human Choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Nov 2015;56(12):7406-7416.
5. Sorrentino FS, Allkabes M, Salsini G, Bonifazzi C, Perri P. The importance of glial cells in the homeostasis of the retinal microenvironment and their pivotal role in the course of diabetic retinopathy. *Life Sci.* Oct 1 2016;162:54-59.
6. Fruttiger M. Development of the retinal vasculature. *Angiogenesis.* 2007;10(2):77-88.
7. Nagymihály R, Nemes Y, Ardan T, et al. The retinal pigment epithelium. *Tissue Barriers in Disease, Injury and Regeneration*2021:115-146.
8. Shepro D, Morel NM. Pericyte physiology. *Faseb j.* Aug 1993;7(11):1031-1038.
9. Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res.* May 2013;34:19-48.
10. Crone C, Olesen SP. Electrical resistance of brain microvascular endothelium. *Brain Res.* Jun 3 1982;241(1):49-55.
11. Chan-Ling T, Koina ME, McColm JR, et al. Role of CD44+ stem cells in mural cell formation in the human choroid: evidence of vascular instability due to limited pericyte ensheathment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Jan 21 2011;52(1):399-410.
12. Zheng Y, Zhang Y, Barutello G, et al. Angiomotin like-1 is a novel component of the N-cadherin complex affecting endothelial/pericyte interaction in normal and tumor angiogenesis. *Sci Rep.* Jul 28 2016;6:30622.
13. McGuire PG, Rangasamy S, Maestas J, Das A. Pericyte-derived sphingosine 1-phosphate induces the expression of adhesion proteins and modulates the retinal endothelial cell barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Dec 2011;31(12):e107-115.
14. Danesh-Meyer HV, Zhang J, Acosta ML, Rupenthal ID, Green CR. Connexin43 in retinal injury and disease. *Prog Retin Eye Res.* Mar 2016;51:41-68.
15. Daneman R, Zhou L, Kebede AA, Barres BA. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature.* Nov 25 2010;468(7323):562-566.
16. Ikuno Y, Hibino S, Bando H, Kawasaki Y, Nakamura T, Tano Y. Retinal glial cells stimulate microvascular pericyte proliferation via fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor in vitro. *Jpn J Ophthalmol.* Jul-Aug 2002;46(4):413-418.
17. Yao H, Wang T, Deng J, Liu D, Li X, Deng J. The development of blood-retinal barrier during the interaction of astrocytes with vascular wall cells. *Neural Regen Res.* May 15 2014;9(10):1047-1054.
18. Gardner TW, Lieth E, Khin SA, et al. Astrocytes increase barrier properties and ZO-1 expression in retinal vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Oct 1997;38(11):2423-2427.
19. Tout S, Chan-Ling T, Holländer H, Stone J. The role of Müller cells in the formation of the blood-retinal

- barrier. *Neuroscience*. Jul 1993;55(1):291-301.
20. Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, Pereiro X, Sharma SC. Glia-neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res*. Mar 2016;51:1-40.
 21. Omri S, Omri B, Savoldelli M, et al. The outer limiting membrane (OLM) revisited: clinical implications. *Clin Ophthalmol*. Apr 26 2010;4:183-195.
 22. Peng S, Rao VS, Adelman RA, Rizzolo LJ. Claudin-19 and the barrier properties of the human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Mar 2011;52(3):1392-1403.
 23. Rizzolo LJ, Peng S, Luo Y, Xiao W. Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. *Prog Retin Eye Res*. Sep 2011;30(5):296-323.
 24. Kirchhof B, Ryan SJ. Differential permeance of retina and retinal pigment epithelium to water: implications for retinal adhesion. *Int Ophthalmol*. Feb 1993;17(1):19-22.
 25. Nakanishi M, Grebe R, Bhutto IA, Edwards M, McLeod DS, Luty GA. Albumen Transport to Bruch's Membrane and RPE by Choriocapillaris Caveolae. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Apr 1 2016;57(4):2213-2224.
 26. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*. Jul 2006;25(4):397-424.
 27. Kofuji P, Biedermann B, Siddharthan V, et al. Kir potassium channel subunit expression in retinal glial cells: implications for spatial potassium buffering. *Glia*. Sep 2002;39(3):292-303.
 28. Schey KL, Wang Z, J LW, Qi Y. Aquaporins in the eye: expression, function, and roles in ocular disease. *Biochim Biophys Acta*. May 2014;1840(5):1513-1523.
 29. Vogler S, Grosche A, Pannicke T, et al. Hypoosmotic and glutamate-induced swelling of bipolar cells in the rat retina: comparison with swelling of Müller glial cells. *J Neurochem*. Aug 2013;126(3):372-381.
 30. Berk BA, Vogler S, Pannicke T, et al. Brain-derived neurotrophic factor inhibits osmotic swelling of rat retinal glial (Müller) and bipolar cells by activation of basic fibroblast growth factor signaling. *Neuroscience*. Jun 4 2015;295:175-186.
 31. Garcia TB, Pannicke T, Vogler S, et al. Nerve growth factor inhibits osmotic swelling of rat retinal glial (Müller) and bipolar cells by inducing glial cytokine release. *J Neurochem*. Nov 2014;131(3):303-313.
 32. Wahl V, Vogler S, Grosche A, et al. Osteopontin inhibits osmotic swelling of retinal glial (Müller) cells by inducing release of VEGF. *Neuroscience*. Aug 29 2013;246:59-72.
 33. Brückner E, Grosche A, Pannicke T, Wiedemann P, Reichenbach A, Bringmann A. Mechanisms of VEGF- and glutamate-induced inhibition of osmotic swelling of murine retinal glial (Müller) cells: indications for the involvement of vesicular glutamate release and connexin-mediated ATP release. *Neurochem Res*. Feb 2012;37(2):268-278.
 34. Dib E, Maia M, Longo-Maugeri IM, et al. Subretinal bevacizumab detection after intravitreal injection in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Mar 2008;49(3):1097-1100.
 35. Gu X, Reagan A, Yen A, Bhatti F, Cohen AW, Elliott MH. Spatial and temporal localization of caveolin-1 protein in the developing retina. *Adv Exp Med Biol*. 2014;801:15-21.
 36. Iandiev I, Wurm A, Hollborn M, et al. Müller cell response to blue light injury of the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Aug 2008;49(8):3559-3567.
 37. Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol*. Feb 1948;29(1):58-69.
 38. Ferguson TA, Fletcher S, Herndon J, Griffith TS. Neuropeptides modulate immune deviation induced via the anterior chamber of the eye. *J Immunol*. Aug 15 1995;155(4):1746-1756.
 39. Li X, Wang Y, Urso D, O'Rourke J, Cone RE. Thymocytes induced by antigen injection into the anterior chamber activate splenic CD8⁺ suppressor cells and enhance the antigen-induced production of

- immunoglobulin G1 antibodies. *Immunology*. Sep 2004;113(1):44-56.
40. Pepouse JS, Holland, G.N. & Wilhelmus, K.R. *Ocular infection & immunity*1996.
 41. Cone RE, Pais R. Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID): An Acute Response to Ocular Insult Protects from Future Immune-Mediated Damage? *Ophthalmol Eye Dis*. 2009;1:33-40.
 42. Taylor AW, Streilein JW, Cousins SW. Identification of alpha-melanocyte stimulating hormone as a potential immunosuppressive factor in aqueous humor. *Curr Eye Res*. Dec 1992;11(12):1199-1206.
 43. Nishida T, Taylor AW. Specific aqueous humor factors induce activation of regulatory T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Sep 1999;40(10):2268-2274.
 44. Lee DJ, Biros DJ, Taylor AW. Injection of an alpha-melanocyte stimulating hormone expression plasmid is effective in suppressing experimental autoimmune uveitis. *Int Immunopharmacol*. Aug 2009;9(9):1079-1086.
 45. Taylor AW, Lee DJ. The alpha-melanocyte stimulating hormone induces conversion of effector T cells into treg cells. *J Transplant*. 2011;2011:246856.
 46. Clemson CM, Yost J, Taylor AW. The Role of Alpha-MSH as a Modulator of Ocular Immunobiology Exemplifies Mechanistic Differences between Melanocortins and Steroids. *Ocul Immunol Inflamm*. Apr 2017;25(2):179-189.
 47. Taylor AW, Streilein JW, Cousins SW. Immunoreactive vasoactive intestinal peptide contributes to the immunosuppressive activity of normal aqueous humor. *J Immunol*. Aug 1 1994;153(3):1080-1086.
 48. Jiang X, McClellan SA, Barrett RP, Zhang Y, Foldenauer ME, Hazlett LD. The role of VIP in cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Nov 7 2012;53(12):7560-7566.
 49. Taylor AW, Yee DG, Streilein JW. Suppression of nitric oxide generated by inflammatory macrophages by calcitonin gene-related peptide in aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jul 1998;39(8):1372-1378.
 50. Legat FJ, Jaiani LT, Wolf P, et al. The role of calcitonin gene-related peptide in cutaneous immunosuppression induced by repeated subinflammatory ultraviolet irradiation exposure. *Exp Dermatol*. Apr 2004;13(4):242-250.
 51. Apte RS, Sinha D, Mayhew E, Wistow GJ, Niederkorn JY. Cutting edge: role of macrophage migration inhibitory factor in inhibiting NK cell activity and preserving immune privilege. *J Immunol*. Jun 15 1998;160(12):5693-5696.
 52. Zamiri P, Masli S, Streilein JW, Taylor AW. Pigment epithelial growth factor suppresses inflammation by modulating macrophage activation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Sep 2006;47(9):3912-3918.
 53. Cohen J, Sugita Y, Chader GJ, Schwartz JP. Recombinant forms of the neurotrophic factor pigment epithelium-derived factor activate cellular metabolism and inhibit proliferation of the RAW macrophage cell line. *Neuroimmunomodulation*. 2000;7(1):51-58.
 54. Sohn JH, Kaplan HJ, Suk HJ, Bora PS, Bora NS. Chronic low level complement activation within the eye is controlled by intraocular complement regulatory proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Oct 2000;41(11):3492-3502.
 55. Zamiri P, Masli S, Kitaichi N, Taylor AW, Streilein JW. Thrombospondin plays a vital role in the immune privilege of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Mar 2005;46(3):908-919.
 56. Cousins SW, McCabe MM, Danielpour D, Streilein JW. Identification of transforming growth factor-beta as an immunosuppressive factor in aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jul 1991;32(8):2201-2211.
 57. Ferreira R, Santos T, Cortes L, et al. Neuropeptide Y inhibits interleukin-1 beta-induced microglia motility. *J Neurochem*. Jan 2012;120(1):93-105.
 58. Griffith TS, Ferguson TA. The role of FasL-induced apoptosis in immune privilege. *Immunol Today*. May 1997;18(5):240-244.

59. Ng TF, Turpie B, Masli S. Thrombospondin-1-mediated regulation of microglia activation after retinal injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Nov 2009;50(11):5472-5478.
60. Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, Usui Y, Takahashi M, Mochizuki M. Suppression of IL-22-producing T helper 22 cells by RPE cells via PD-L1/PD-1 interactions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Oct 23 2013;54(10):6926-6933.
61. Sugita S, Horie S, Nakamura O, et al. Retinal pigment epithelium-derived CTLA-2alpha induces TGFbeta-producing T regulatory cells. *J Immunol*. Dec 1 2008;181(11):7525-7536.
62. Kuszak JR, Zoltoski RK, Sivertson C. Fibre cell organization in crystalline lenses. *Exp Eye Res*. Mar 2004;78(3):673-687.
63. Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS. Cataracts. *Lancet*. Aug 5 2017;390(10094):600-612.
64. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. Sep 2017;5(9):e888-e897.
65. Vinson JA. Oxidative stress in cataracts. *Pathophysiology*. Aug 2006;13(3):151-162.
66. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf*. 2008;31(2):127-141.
67. Ophthalmology AAo. Lens and Cataract 2016–2017
<https://www.aaopt.org/assets/9c6f2834-24c7-428a-a004-6f09048254a0/636312524130900000/bcsc1718-s11-pdf>.
68. Blindness and vision impairment - WHO.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>.
69. Khanna R, Pujari S, Sangwan V. Cataract surgery in developing countries. *Curr Opin Ophthalmol*. Jan 2011;22(1):10-14.
70. Chua J, Koh JY, Tan AG, et al. Ancestry, Socioeconomic Status, and Age-Related Cataract in Asians: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *Ophthalmology*. Nov 2015;122(11):2169-2178.
71. Wang JJ, Mitchell P, Simpson JM, Cumming RG, Smith W. Visual impairment, age-related cataract, and mortality. *Arch Ophthalmol*. Aug 2001;119(8):1186-1190.
72. Barraquer RI, Pinilla Cortes L, Allende MJ, et al. Validation of the Nuclear Cataract Grading System BCN 10. *Ophthalmic Res*. 2017;57(4):247-251.
73. Shahbazi S, Studnicki J, Warner-Hillard CW. A Cross-Sectional Retrospective Analysis of the Racial and Geographic Variations in Cataract Surgery. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142459.
74. Batlle JF, Lansingh VC, Silva JC, Eckert KA, Resnikoff S. The cataract situation in Latin America: barriers to cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. Aug 2014;158(2):242-250.e241.
75. Chen T, Jin L, Zhou Z, et al. Factors influencing the output of rural cataract surgical facilities in China: the SHARP study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Feb 3 2015;56(2):1283-1291.
76. Lewallen S, Mousa A, Bassett K, Courtright P. Cataract surgical coverage remains lower in women. *Br J Ophthalmol*. Mar 2009;93(3):295-298.
77. Kessel L, Andresen J, Erngaard D, Flesner P, Tendal B, Hjortdal J. Indication for cataract surgery. Do we have evidence of who will benefit from surgery? A systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. Feb 2016;94(1):10-20.
78. Lansingh VC, Carter MJ, Martens M. Global cost-effectiveness of cataract surgery. *Ophthalmology*. Sep 2007;114(9):1670-1678.
79. Lee CM, Afshari NA. The global state of cataract blindness. *Curr Opin Ophthalmol*. Jan 2017;28(1):98-103.
80. CATARATA EN EL PACIENTE ADULTO GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA 2013.
https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_523_Catarata_Adulto_actualiz_2013.pdf.
81. Schein OD, Katz J, Bass EB, et al. The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. Study of Medical Testing for Cataract Surgery. *N Engl J Med*. Jan 20 2000;342(3):168-175.

82. Schmier JK, Halpern MT, Covert DW, Matthews GP. Evaluation of costs for cystoid macular edema among patients after cataract surgery. *Retina*. Jun 2007;27(5):621-628.
83. Olson RJ, Braga-Mele R, Chen SH, et al. Cataract in the Adult Eye Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. Feb 2017;124(2):P1-p119.
84. Day AC, Donachie PH, Sparrow JM, Johnston RL. The Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology Database study of cataract surgery: report 1, visual outcomes and complications. *Eye (Lond)*. Apr 2015;29(4):552-560.
85. Ianchulev T, Litoff D, Ellinger D, Stiverson K, Packer M. Office-Based Cataract Surgery: Population Health Outcomes Study of More than 21 000 Cases in the United States. *Ophthalmology*. Apr 2016;123(4):723-728.
86. Liu Y-C, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS. Cataracts. *The Lancet*. 2017;390(10094):600-612.
87. <RETINAL VASCULAR CYSTOID MACULAR EDEMA Review and New Theory.pdf>.
88. Ouyang Y, Keane PA, Sadda SR, Walsh AC. Detection of cystoid macular edema with three-dimensional optical coherence tomography versus fluorescein angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Oct 2010;51(10):5213-5218.
89. Cicinelli MV, Marchese A, Bandello F, Coppola M. Inner Retinal Layer and Outer Retinal Layer Findings after Macular Hole Surgery Assessed by means of Optical Coherence Tomography. *J Ophthalmol*. 2019;2019:3821479.
90. Yonekawa Y, Kim IK. Pseudophakic cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. Jan 2012;23(1):26-32.
91. Sigler EJ, Randolph JC, Kiernan DF. Longitudinal analysis of the structural pattern of pseudophakic cystoid macular edema using multimodal imaging. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Jan 2016;254(1):43-51.
92. Hecht I, Bar A, Rokach L, et al. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY BIOMARKERS TO DISTINGUISH DIABETIC MACULAR EDEMA FROM PSEUDOPHAKIC CYSTOID MACULAR EDEMA USING MACHINE LEARNING ALGORITHMS. *Retina*. Dec 2019;39(12):2283-2291.
93. Fleissig E, Cohen S, Igllicki M, Goldstein M, Zur D. CHANGES IN CHOROIDAL THICKNESS IN CLINICALLY SIGNIFICANT PSEUDOPHAKIC CYSTOID MACULAR EDEMA. *Retina*. Aug 2018;38(8):1629-1635.
94. Munk MR, Sacu S, Huf W, et al. Differential diagnosis of macular edema of different pathophysiologic origins by spectral domain optical coherence tomography. *Retina*. Nov 2014;34(11):2218-2232.
95. Ossewaarde-van Norel A, Rothova A. Imaging methods for inflammatory macular edema. *Int Ophthalmol Clin*. Fall 2012;52(4):55-66.
96. Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. May 2004;111(5):946-953.
97. Grewal DS, O'Sullivan ML, Kron M, Jaffe GJ. Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Visual Acuity In Eyes With Uveitic Cystoid Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. May 2017;177:116-125.
98. Bolz M, Ritter M, Schneider M, Simader C, Scholda C, Schmidt-Erfurth U. A systematic correlation of angiography and high-resolution optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. Jan 2009;116(1):66-72.
99. Dysli M, Ruckert R, Munk MR. Differentiation of Underlying Pathologies of Macular Edema Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT). *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(3):474-483.
100. Hwang HS, Chae JB, Kim JY, Kim DY. Association Between Hyperreflective Dots on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Macular Edema and Response to Treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Nov 1 2017;58(13):5958-5967.
101. Vujosevic S, Torresin T, Bini S, et al. Imaging retinal inflammatory biomarkers after intravitreal steroid and anti-VEGF treatment in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. Aug 2017;95(5):464-471.

102. Sheu SJ, Lee YY, Horng YH, Lin HS, Lai WY, Tsen CL. Characteristics of diabetic macular edema on optical coherence tomography may change over time or after treatment. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1887-1893.
103. Eldeeb M, Chan EW, Sun V, Chen JC. Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes With Macular Edema Secondary to Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. Feb 2018;186:167-168.
104. Hasegawa T, Masuda N, Ogata N. Highly reflective line in optical coherence tomography images of eyes with macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. May 2015;159(5):925-933.e921.
105. Sekiryu T, Iida T, Sakai E, Maruko I, Ojima A, Sugano Y. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography findings in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol*. 2012;2012:638064.
106. Abegg M, Zinkernagel M, Wolf S. Microcystic macular degeneration from optic neuropathy. *Brain*. Dec 2012;135(Pt 12):e225.
107. Abegg M, Dysli M, Wolf S, Kowal J, Dufour P, Zinkernagel M. Microcystic macular edema: retrograde maculopathy caused by optic neuropathy. *Ophthalmology*. Jan 2014;121(1):142-149.
108. Brazerol J, Iliev ME, Höhn R, Fränkl S, Grabe H, Abegg M. Retrograde Maculopathy in Patients With Glaucoma. *J Glaucoma*. May 2017;26(5):423-429.
109. Govetto A, Su D, Farajzadeh M, et al. Microcystoid Macular Changes in Association With Idiopathic Epiretinal Membranes in Eyes With and Without Glaucoma: Clinical Insights. *Am J Ophthalmol*. Sep 2017;181:156-165.
110. Carpineto P, Ciciarelli V, Borrelli E, Aharrh-Gnama A, Mastropasqua R. EPIRETINAL MEMBRANE IN EYES WITH VITREOMACULAR TRACTION. *Retina*. Jun 2019;39(6):1061-1065.
111. <OCT-Atlas-Hangai_EN.pdf>.
112. Fatt I, Shantinath K. Flow conductivity of retina and its role in retinal adhesion. *Exp Eye Res*. Sep 1971;12(2):218-226.
113. Smelser GK, Pei YF. CYTOLOGICAL BASIS OF PROTEIN LEAKAGE INTO THE EYE FOLLOWING PARACENTESIS. AN ELECTRON MICROSCOPIC STUDY. *Invest Ophthalmol*. Jun 1965;4:249-263.
114. Cunha-Vaz J. The Blood-Retinal Barrier in the Management of Retinal Disease: EURETINA Award Lecture. *Ophthalmologica*. 2017;237(1):1-10.
115. Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2013;2013:920713.
116. Mathieu E, Gupta N, Ahari A, Zhou X, Hanna J, Yücel YH. Evidence for Cerebrospinal Fluid Entry Into the Optic Nerve via a Glymphatic Pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Sep 1 2017;58(11):4784-4791.
117. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. May 1953;36(5):599-619.
118. Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction: a fluorescein fundoscopic and angiographic study. 1966. *Retina*. Dec 2003;23(6 Suppl):646-661.
119. Hunter AA, Modjtahedi SP, Long K, et al. Improving visual outcomes by preserving outer retina morphology in eyes with resolved pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg*. Apr 2014;40(4):626-631.
120. Staurenghi G, Invernizzi A, de Polo L, Pellegrini M. Macular edema. Diagnosis and detection. *Dev Ophthalmol*. 2010;47:27-48.
121. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1998;96:557-634.
122. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, et al. Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery: A Database Study of 81984 Eyes. *Ophthalmology*. Feb 2016;123(2):316-323.

123. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, Sallam AB, Mohamed Q, Yang YC. Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery: A Database Study of 81984 Eyes. *Ophthalmology*. Feb 2016;123(2):316-323.
124. Jiramongkolchai K, Lalezary M, Kim SJ. Influence of previous vitrectomy on incidence of macular oedema after cataract surgery in diabetic eyes. *Br J Ophthalmol*. Apr 2011;95(4):524-529.
125. Bélair ML, Kim SJ, Thorne JE, et al. Incidence of cystoid macular edema after cataract surgery in patients with and without uveitis using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. Jul 2009;148(1):128-135.e122.
126. Schaub F, Adler W, Enders P, et al. Preexisting epiretinal membrane is associated with pseudophakic cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. May 2018;256(5):909-917.
127. Law SK, Kim E, Yu F, Caprioli J. Clinical cystoid macular edema after cataract surgery in glaucoma patients. *J Glaucoma*. Feb 2010;19(2):100-104.
128. Wendel C, Zakrzewski H, Carleton B, Etmnan M, Mikelberg FS. Association of Postoperative Topical Prostaglandin Analog or Beta-Blocker Use and Incidence of Pseudophakic Cystoid Macular Edema. *J Glaucoma*. May 2018;27(5):402-406.
129. Lee KM, Lee EJ, Kim TW, Kim H. Pseudophakic Macular Edema in Primary Open-Angle Glaucoma: A Prospective Study Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. Jul 2017;179:97-109.
130. Bonnet S. [Repercussions of cataract surgery on the development of cystoid macular edema in the diabetic patient]. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1995;256:127-129.
131. Benitah NR, Arroyo JG. Pseudophakic cystoid macular edema. *Int Ophthalmol Clin*. Winter 2010;50(1):139-153.
132. <Manejo del Edema Macular pseudofaquica SERV.pdf>.
133. Flach AJ. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. Jan-Feb 1992;36(4):259-284.
134. Shelsta HN, Jampol LM. Pharmacologic therapy of pseudophakic cystoid macular edema: 2010 update. *Retina*. Jan 2011;31(1):4-12.
135. Wakefield D, Lloyd A. The role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory eye disease. *Cytokine*. Jan 1992;4(1):1-5.
136. Miyake K, Masuda K, Shirato S, et al. Comparison of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular edema after small incision cataract surgery: a multicentered prospective trial. *Jpn J Ophthalmol*. Jan-Feb 2000;44(1):58-67.
137. Miyake K, Mibu H, Horiguchi M, Shirasawa E. Inflammatory mediators in postoperative aphakic and pseudophakic baboon eyes. *Arch Ophthalmol*. Dec 1990;108(12):1764-1767.
138. Lightman S, Chan CC. Immune mechanisms in choroido-retinal inflammation in man. *Eye (Lond)*. 1990;4 (Pt 2):345-353.
139. Xu H, Chen M, Forrester JV, Lois N. Cataract surgery induces retinal pro-inflammatory gene expression and protein secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jan 5 2011;52(1):249-255.
140. Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica*. 2010;224 Suppl 1:8-15.
141. Hudes GR, Li WY, Rockey JH, White P. Prostacyclin is the major prostaglandin synthesized by bovine retinal capillary pericytes in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Oct 1988;29(10):1511-1516.
142. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Aqueous humor levels of vasoactive molecules correlate with vitreous levels and macular edema in central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. Mar-Apr 2010;20(2):402-409.
143. Bozkurt E, Çakır B, Çelik E, Doğan E, Uçak T, Alagöz G. Correlation of the aqueous humor total antioxidant

- capacity, total oxidant status, and levels of IL-6 and VEGF with diabetic retinopathy status. *Arq Bras Oftalmol.* Mar-Apr 2019;82(2):136-140.
144. Augustin A. Macular edema. General pathophysiology. *Dev Ophthalmol.* 2010.
 145. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am J Ophthalmol.* Dec 2016;172:72-79.
 146. Kurihara T, Westenskow PD, Bravo S, Aguilar E, Friedlander M. Targeted deletion of Vegfa in adult mice induces vision loss. *J Clin Invest.* Nov 2012;122(11):4213-4217.
 147. Funatsu H, Yamashita H. Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system. *Ophthalmic Physiol Opt.* Nov 2003;23(6):495-501.
 148. Schraufstatter IU, Trieu K, Sikora L, Sriramarao P, DiScipio R. Complement c3a and c5a induce different signal transduction cascades in endothelial cells. *J Immunol.* Aug 15 2002;169(4):2102-2110.
 149. Chaitanya GV, Cromer WE, Wells SR, et al. Gliovascular and cytokine interactions modulate brain endothelial barrier in vitro. *J Neuroinflammation.* Nov 23 2011;8:162.
 150. Viores SA, Xiao WH, Shen J, Campochiaro PA. TNF-alpha is critical for ischemia-induced leukostasis, but not retinal neovascularization nor VEGF-induced leakage. *J Neuroimmunol.* Jan 2007;182(1-2):73-79.
 151. Yamawaki T, Ito E, Mukai A, et al. The Ingenious Interactions Between Macrophages and Functionally Plastic Retinal Pigment Epithelium Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Nov 1 2016;57(14):5945-5953.
 152. Terasaki H, Kase S, Shirasawa M, et al. TNF- α decreases VEGF secretion in highly polarized RPE cells but increases it in non-polarized RPE cells related to crosstalk between JNK and NF- κ B pathways. *PLoS One.* 2013;8(7):e69994.
 153. Wang H, Han X, Wittchen ES, Hartnett ME. TNF- α mediates choroidal neovascularization by upregulating VEGF expression in RPE through ROS-dependent β -catenin activation. *Mol Vis.* 2016;22:116-128.
 154. Bamforth SD, Lightman SL, Greenwood J. Interleukin-1 beta-induced disruption of the retinal vascular barrier of the central nervous system is mediated through leukocyte recruitment and histamine. *Am J Pathol.* Jan 1997;150(1):329-340.
 155. Argaw AT, Zhang Y, Snyder BJ, et al. IL-1beta regulates blood-brain barrier permeability via reactivation of the hypoxia-angiogenesis program. *J Immunol.* Oct 15 2006;177(8):5574-5584.
 156. Williams MR, Kataoka N, Sakurai Y, Powers CM, Eskin SG, McIntire LV. Gene expression of endothelial cells due to interleukin-1 beta stimulation and neutrophil transmigration. *Endothelium.* Jan-Feb 2008;15(1):73-84.
 157. Yamagata K, Tagami M, Takenaga F, Yamori Y, Itoh S. Hypoxia-induced changes in tight junction permeability of brain capillary endothelial cells are associated with IL-1beta and nitric oxide. *Neurobiol Dis.* Dec 2004;17(3):491-499.
 158. Koss MJ, Pfister M, Rothweiler F, et al. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* Mar 2012;90(2):e98-e103.
 159. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* Jan 2009;116(1):87-93.
 160. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Jan 29 2015;56(2):1122-1128.
 161. Owen LA, Hartnett ME. Soluble mediators of diabetic macular edema: the diagnostic role of aqueous VEGF and cytokine levels in diabetic macular edema. *Curr Diab Rep.* Aug 2013;13(4):476-480.
 162. Yun JH, Park SW, Kim KJ, et al. Endothelial STAT3 Activation Increases Vascular Leakage Through

- Downregulating Tight Junction Proteins: Implications for Diabetic Retinopathy. *J Cell Physiol.* May 2017;232(5):1123-1134.
163. Rochfort KD, Collins LE, Murphy RP, Cummins PM. Downregulation of blood-brain barrier phenotype by proinflammatory cytokines involves NADPH oxidase-dependent ROS generation: consequences for interendothelial adherens and tight junctions. *PLoS One.* 2014;9(7):e101815.
164. Yu H, Huang X, Ma Y, et al. Interleukin-8 regulates endothelial permeability by down-regulation of tight junction but not dependent on integrins induced focal adhesions. *Int J Biol Sci.* 2013;9(9):966-979.
165. Petreaca ML, Yao M, Liu Y, Defea K, Martins-Green M. Transactivation of vascular endothelial growth factor receptor-2 by interleukin-8 (IL-8/CXCL8) is required for IL-8/CXCL8-induced endothelial permeability. *Mol Biol Cell.* Dec 2007;18(12):5014-5023.
166. Noma H, Funatsu H, Harino S, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous inflammatory factors in macular edema with central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol.* May 2011;55(3):248-255.
167. Noma H, Funatsu H, Mimura T. Changes of inflammatory factors after intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema with central retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther.* Apr 2013;29(3):363-365.
168. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology.* May 2005;112(5):806-816.
169. Zhu D, Zhu H, Wang C, Yang D. Intraocular soluble intracellular adhesion molecule-1 correlates with subretinal fluid height of diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol.* Mar 2014;62(3):295-298.
170. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Sep 14 1999;96(19):10836-10841.
171. Narayanan S, Corrales RM, Farley W, McDermott AM, Pflugfelder SC. Interleukin-1 receptor-1-deficient mice show attenuated production of ocular surface inflammatory cytokines in experimental dry eye. *Cornea.* Aug 2008;27(7):811-817.
172. Shetty R, Naidu JR, Nair AP, et al. Distinct ocular surface soluble factor profile in human corneal dystrophies. *Ocul Surf.* Apr 2020;18(2):237-248.
173. Tong L, Wong TY, Cheng Y. Level of tear cytokines in population-level participants and correlation with clinical features. *Cytokine.* Oct 2018;110:452-458.
174. Landsend ECS, Utheim Ø A, Pedersen HR, et al. The Level of Inflammatory Tear Cytokines is Elevated in Congenital Aniridia and Associated with Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Apr 1 2018;59(5):2197-2204.
175. Park Y, Hwang HB, Kim HS. Observation of Influence of Cataract Surgery on the Ocular Surface. *PLoS One.* 2016;11(10):e0152460.
176. Zhang Y, Liang Q, Liu Y, et al. Expression of cytokines in aqueous humor from fungal keratitis patients. *BMC Ophthalmol.* Apr 19 2018;18(1):105.
177. Dong N, Xu B, Chu L, Tang X. Study of 27 Aqueous Humor Cytokines in Type 2 Diabetic Patients with or without Macular Edema. *PLoS One.* 2015;10(4):e0125329.
178. Dong N, Xu B, Wang B, Chu L. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. *Mol Vis.* 2013;19:1734-1746.
179. Hao X, Yi C, Wang Y, et al. Identification of intraocular inflammatory mediators in patients with endophthalmitis. *Mol Vis.* 2016;22:563-574.
180. Huang Y, Ye Z, Li H, Li Z. Outcome of Surgical Treatment in Late-Onset Capsular Block Syndrome. *J Ophthalmol.* 2017;2017:1847179.

181. Wu L, Ramirez SH, Andrews AM, et al. Neuregulin1- β decreases interleukin-1 β -induced RhoA activation, myosin light chain phosphorylation, and endothelial hyperpermeability. *J Neurochem*. Jan 2016;136(2):250-257.
182. Cocho L, Fernandez I, Calonge M, et al. Prehematopoietic Stem Cell Transplantation Tear Cytokines as Potential Susceptibility Biomarkers for Ocular Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Sep 1 2017;58(11):4836-4846.
183. Carreño E, Portero A, Herreras JM, et al. Cytokine and chemokine tear levels in patients with uveitis. *Acta Ophthalmol*. Aug 2017;95(5):e405-e414.
184. Zhao B, Chen W, Jiang R, et al. Expression profile of IL-1 family cytokines in aqueous humor and sera of patients with HLA-B27 associated anterior uveitis and idiopathic anterior uveitis. *Exp Eye Res*. Sep 2015;138:80-86.
185. Micieli JA, Lam C, Najem K, Margolin EA. Aqueous Humor Cytokines in Patients With Acute Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol*. May 2017;177:175-181.
186. Zhao Y, Deng X, Chang P, et al. Expression Profiles of Inflammatory Cytokines in the Aqueous Humor of Children after Congenital Cataract Extraction. *Transl Vis Sci Technol*. Jul 2020;9(8):3.
187. Ionescu IC, Corbu CG, Tanase C, et al. Overexpression of Tear Inflammatory Cytokines as Additional Finding in Keratoconus Patients and Their First Degree Family Members. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:4285268.
188. Zheng X, Yao J, Li B. Expression of TSLP and Downstream Molecules IL-4, IL-5, and IL-13 on the Eye Surface of Patients with Various Types of Allergic Conjunctivitis. *J Ophthalmol*. 2016;2016:5072781.
189. Fujishima H, Takeuchi T, Shinozaki N, Saito I, Tsubota K. Measurement of IL-4 in tears of patients with seasonal allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Clin Exp Immunol*. Nov 1995;102(2):395-398.
190. Chen X, Aqrabi LA, Utheim TP, et al. Elevated cytokine levels in tears and saliva of patients with primary Sjögren's syndrome correlate with clinical ocular and oral manifestations. *Sci Rep*. May 13 2019;9(1):7319.
191. Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Saenz-Frances F, et al. Tear and aqueous humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. Sep 2020;98(6):e768-e772.
192. Jun AS, Cope L, Speck C, et al. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PLoS One*. Jan 27 2011;6(1):e16437.
193. Aqrabi LA, Chen X, Hynne H, et al. Cytokines Explored in Saliva and Tears from Radiated Cancer Patients Correlate with Clinical Manifestations, Influencing Important Immunoregulatory Cellular Pathways. *Cells*. Sep 8 2020;9(9).
194. Fujitsu Y, Fukuda K, Kumagai N, Nishida T. IL-4-induced cell proliferation and production of extracellular matrix proteins in human conjunctival fibroblasts. *Exp Eye Res*. Jan 2003;76(1):107-114.
195. Fukuda K, Fujitsu Y, Kumagai N, Nishida T. Inhibition of matrix metalloproteinase-3 synthesis in human conjunctival fibroblasts by interleukin-4 or interleukin-13. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jul 2006;47(7):2857-2864.
196. Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z, Ohno S. Tear levels of interferon-gamma, interleukin (IL) -2, IL-4 and IL-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. Jan 2000;30(1):103-109.
197. Matsuda M, Bonatti R, Marquezini MV, et al. Lacrimal Cytokines Assessment in Subjects Exposed to Different Levels of Ambient Air Pollution in a Large Metropolitan Area. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143131.
198. Csősz É, Deák E, Tóth N, Traverso CE, Csutak A, Tózsér J. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humour reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications. *FEBS Open Bio*. May 2019;9(5):1020-1028.
199. Matsumura N, Goto S, Uchio E, Nakajima K, Fujita T, Kadonosono K. Cytokine Profiles of Tear Fluid From

- Patients With Pediatric Lacrimal Duct Obstruction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Jan 1 2017;58(1):252-256.
200. Engelbrecht C, Sardinha LR, Rizzo LV. Cytokine and Chemokine Concentration in the Tear of Patients with Age-Related Cataract. *Curr Eye Res.* Sep 2020;45(9):1101-1106.
201. Riemens A, Stoyanova E, Rothova A, Kuiper J. Cytokines in tear fluid of patients with ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Mol Vis.* 2012;18:797-802.
202. McDonnell PJ, Pflugfelder SC, Stern ME, et al. Study design and baseline findings from the progression of ocular findings (PROOF) natural history study of dry eye. *BMC Ophthalmol.* Dec 28 2017;17(1):265.
203. Wu X, Chen X, Ma Y, et al. Analysis of tear inflammatory molecules and clinical correlations in evaporative dry eye disease caused by meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol.* Jun 29 2020.
204. Na KS, Mok JW, Kim JY, Rho CR, Joo CK. Correlations between tear cytokines, chemokines, and soluble receptors and clinical severity of dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Aug 13 2012;53(9):5443-5450.
205. Mandić JJ, Kozmar A, Kusačić-Kuna S, et al. The levels of 12 cytokines and growth factors in tears: hyperthyreosis vs euthyreosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* Apr 2018;256(4):845-852.
206. Kumar A, Sharma SP, Agarwal A, et al. Tear IL-6 and IL-10 levels in HLA-B27-Associated Uveitis and Its clinical Implications. *Ocul Immunol Inflamm.* Jan 15 2020:1-7.
207. Shirinsky IV, Biryukova AA, Kalinovskaya NY, Shirinsky VS. Tear cytokines as potential biomarkers in non-infectious uveitis: post hoc analysis of a randomised clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* Aug 2020;258(8):1813-1819.
208. Berry M, Jeffreys D. Ocular injuries from household chemicals: early signs as predictors of recovery. *In Vitro Mol Toxicol.* Spring 2001;14(1):5-13.
209. Ali MJ, Patnaik S, Kelkar N, Ali MH, Kaur I. Alteration of Tear Cytokine Expressions in Primary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction - Potential Insights into the Etiopathogenesis. *Curr Eye Res.* Apr 2020;45(4):435-439.
210. Zakaria N, Van Grasdorff S, Wouters K, et al. Human tears reveal insights into corneal neovascularization. *PLoS One.* 2012;7(5):e36451.
211. Mimura T, Funatsu H, Noma H, et al. Aqueous Humor Levels of Cytokines in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica.* 2019;241(2):81-89.
212. Khalef N, Labib H, Helmy H, El Hamid MA, Moemen L, Fahmy I. Levels of cytokines in the aqueous humor of eyes with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and cataract. *Electron Physician.* Feb 2017;9(2):3833-3837.
213. Ulhaq ZS, Soraya GV. Aqueous humor interleukin-6 levels in primary open-angle glaucoma (POAG): A systematic review and meta-analysis. *Arch Soc Esp Oftalmol.* Jul 2020;95(7):315-321.
214. Liu YM, Chen SD, Li XY, et al. Aqueous proinflammatory cytokines in acute primary angle-closure eyes. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(5):733-737.
215. Miao H, Tao Y, Li XX. Inflammatory cytokines in aqueous humor of patients with choroidal neovascularization. *Mol Vis.* 2012;18:574-580.
216. Norose K, Yano A, Wang XC, et al. Dominance of activated T cells and interleukin-6 in aqueous humor in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Jan 1994;35(1):33-39.
217. Er H, Doganay S, Evereklioglu C, et al. Comparison of the effects of argon and neodymium:YAG laser iridotomy on cytokines in the rabbit aqueous humor. *Eur J Ophthalmol.* May-Jun 2002;12(3):183-187.
218. Malecaze F, Chollet P, Cavois E, Vita N, Arné JL, Ferrara P. Role of interleukin 6 in the inflammatory response after cataract surgery. An experimental and clinical study. *Arch Ophthalmol.* Dec 1991;109(12):1681-1683.
219. Tu KL, Kaye SB, Sidaras G, Taylor W, Shenkin A. Effect of intraocular surgery and ketamine on aqueous and

- serum cytokines. *Mol Vis*. Jul 12 2007;13:1130-1137.
220. Yamaguchi T, Higa K, Tsubota K, Shimazaki J. Elevation of preoperative recipient aqueous cytokine levels in eyes with primary graft failure after corneal transplantation. *Mol Vis*. 2018;24:613-620.
 221. Ohira S, Inoue T, Iwao K, Takahashi E, Tanihara H. Factors Influencing Aqueous Proinflammatory Cytokines and Growth Factors in Uveitic Glaucoma. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147080.
 222. Curnow SJ, Scheel-Toellner D, Jenkinson W, et al. Inhibition of T cell apoptosis in the aqueous humor of patients with uveitis by IL-6/soluble IL-6 receptor trans-signaling. *J Immunol*. Oct 15 2004;173(8):5290-5297.
 223. Kim JT, Lee SH, Chun YS, Kim JC. Tear cytokines and chemokines in patients with Demodex blepharitis. *Cytokine*. Jan 2011;53(1):94-99.
 224. Huang D, Luo Q, Yang H, Mao Y. Changes of lacrimal gland and tear inflammatory cytokines in thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jul 3 2014;55(8):4935-4943.
 225. Dunavoelgyi R, Funk M, Sacu S, et al. Intraocular activation of angiogenic and inflammatory pathways in uveal melanoma. *Retina*. Jul 2012;32(7):1373-1384.
 226. Jakobsson G, Sundelin K, Zetterberg H, Zetterberg M. Increased levels of inflammatory immune mediators in vitreous from pseudophakic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. May 2015;56(5):3407-3414.
 227. Kim SY, Yeo A, Noh H, et al. Downregulation of IL-7 and IL-7R Reduces Membrane-Type Matrix Metalloproteinase 14 in Granular Corneal Dystrophy Type 2 Keratocyte. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Nov 1 2018;59(13):5693-5703.
 228. Akpek EK, Wu HY, Karakus S, Zhang Q, Masli S. Differential Diagnosis of Sjögren Versus Non-Sjögren Dry Eye Through Tear Film Biomarkers. *Cornea*. Aug 2020;39(8):991-997.
 229. Cocho L, Fernandez I, Calonge M, et al. Biomarkers in Ocular Chronic Graft Versus Host Disease: Tear Cytokine- and Chemokine-Based Predictive Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Feb 2016;57(2):746-758.
 230. Hori S, Shoji J, Inada N, Sawa M. [Evaluation of chemokines in tears of patients with infectious keratitis]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. Feb 2013;117(2):117-125.
 231. Jung SH, Kim KA, Sohn SW, Yang SJ. Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Apr 9 2014;55(4):2290-2296.
 232. Simsek M, Cakar Ozdal P, Akbiyik F, et al. Aqueous humor IL-8, IL-10, and VEGF levels in Fuchs' uveitis syndrome and Behçet's uveitis. *Int Ophthalmol*. Nov 2019;39(11):2629-2636.
 233. Ghasemi H, Ghazanfari T, Yaraee R, Faghihzadeh S, Hassan ZM. Roles of IL-8 in ocular inflammations: a review. *Ocul Immunol Inflamm*. Dec 2011;19(6):401-412.
 234. Burgos-Blasco B, Guemes-Villahoz N, Santiago JL, et al. Hypercytokinemia in COVID-19: Tear cytokine profile in hospitalized COVID-19 patients. *Exp Eye Res*. Sep 16 2020;200:108253.
 235. Carnt N, Montanez VM, Galatowicz G, Veli N, Calder V. Tear Cytokine Levels in Contact Lens Wearers With Acanthamoeba Keratitis. *Cornea*. Jul 2017;36(7):791-798.
 236. Topcu-Yilmaz P, Atakan N, Bozkurt B, et al. Determination of tear and serum inflammatory cytokines in patients with rosacea using multiplex bead technology. *Ocul Immunol Inflamm*. Oct 2013;21(5):351-359.
 237. Yagi-Yaguchi Y, Yamaguchi T, Higa K, et al. Preoperative Aqueous Cytokine Levels Are Associated With a Rapid Reduction in Endothelial Cells After Penetrating Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. Sep 2017;181:166-173.
 238. <Distinct cytokine pattern in aqueous humor during immune reactions following penetrating keratoplasty.pdf>.
 239. Gupta D, Wen JC, Huebner JL, et al. Cytokine biomarkers in tear film for primary open-angle glaucoma. *Clin*

Ophthalmol. 2017;11:411-416.

240. Xiao Y, de Paiva CS, Yu Z, de Souza RG, Li DQ, Pflugfelder SC. Goblet cell-produced retinoic acid suppresses CD86 expression and IL-12 production in bone marrow-derived cells. *Int Immunol.* Sep 25 2018;30(10):457-470.
241. Whitcup SM, Rizzo LV, Lai JC, Hayashi S, Gazzinelli R, Chan CC. IL-12 inhibits endotoxin-induced inflammation in the eye. *Eur J Immunol.* May 1996;26(5):995-999.
242. Chen W, Zhao B, Jiang R, et al. Cytokine Expression Profile in Aqueous Humor and Sera of Patients with Acute Anterior Uveitis. *Curr Mol Med.* 2015;15(6):543-549.
243. Mrugacz M, Zelazowska B, Bakunowicz-Lazarczyk A, Kaczmarski M, Wysocka J. Elevated tear fluid levels of MIP-1alpha in patients with cystic fibrosis. *J Interferon Cytokine Res.* Jun 2007;27(6):491-495.
244. Choi W, Li Z, Oh HJ, et al. Expression of CCR5 and its ligands CCL3, -4, and -5 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye disease. *Curr Eye Res.* Jan 2012;37(1):12-17.
245. Shimomura Y. [Herpes simplex virus latency, reactivation, and a new antiviral therapy for herpetic keratitis]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* Mar 2008;112(3):247-264; discussion 265.
246. Liu J, Shi B, He S, Yao X, Willcox MD, Zhao Z. Changes to tear cytokines of type 2 diabetic patients with or without retinopathy. *Mol Vis.* Dec 31 2010;16:2931-2938.
247. <Levels of oligomeric α -Synuclein in reflex tears distinguish Parkinson's disease patients from healthy controls.pdf>.
248. Pahuja NK, Shetty R, Deshmukh R, et al. In vivo confocal microscopy and tear cytokine analysis in post-LASIK ectasia. *Br J Ophthalmol.* Dec 2017;101(12):1604-1610.
249. Zhang Y, Du Y, Jiang Y, Zhu X, Lu Y. Effects of Pranoprofen on Aqueous Humor Monocyte Chemoattractant Protein-1 Level and Pain Relief During Second-Eye Cataract Surgery. *Front Pharmacol.* 2018;9:783.
250. Jonas JB, Tao Y, Neumaier M, Findeisen P. Monocyte chemoattractant protein 1, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1 in exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* Oct 2010;128(10):1281-1286.
251. Pei M, Liu X, Zhao C, Gao F, Tao Y, Zhang M. Chemokine and Adhesion Molecule Profiles in Aqueous Humor of Clinically Quiescent Uveitic Cataracts. *Curr Eye Res.* Feb 2019;44(2):194-199.
252. Kawai M, Inoue T, Inatani M, et al. Elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 in the aqueous humor after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Dec 3 2012;53(13):7951-7960.
253. Kawai M, Inoue T, Yoshida A, Tanihara H. Data on early postoperative changes in aqueous monocyte chemoattractant protein-1 levels after phacoemulsification. *Data Brief.* Dec 2016;9:922-925.
254. Zhu XJ, Wolff D, Zhang KK, et al. Molecular Inflammation in the Contralateral Eye After Cataract Surgery in the First Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Aug 2015;56(9):5566-5573.
255. Tsuboi N, Inoue T, Kawai M, et al. The effect of monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine ligand 2 on aqueous humor outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Sep 28 2012;53(10):6702-6707.
256. Duvesh R, Puthuran G, Srinivasan K, et al. Multiplex Cytokine Analysis of Aqueous Humor from the Patients with Chronic Primary Angle Closure Glaucoma. *Curr Eye Res.* Dec 2017;42(12):1608-1613.
257. Kokubun T, Tsuda S, Kunikata H, et al. Characteristic Profiles of Inflammatory Cytokines in the Aqueous Humor of Glaucomatous Eyes. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(8):1177-1188.
258. Bonacini M, Soriano A, Cimino L, et al. Cytokine Profiling in Aqueous Humor Samples From Patients With Non-Infectious Uveitis Associated With Systemic Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:358.
259. O'Rourke M, Fearon U, Sweeney CM, et al. The pathogenic role of dendritic cells in non-infectious anterior uveitis. *Exp Eye Res.* Aug 2018;173:121-128.
260. Hoshino T, Itoh K, Gouhara R, et al. Spontaneous production of various cytokines except IL-4 from CD4+ T

- cells in the affected organs of sarcoidosis patients. *Clin Exp Immunol*. Nov 1995;102(2):399-405.
261. Leonardi A, Fregona IA, Plebani M, Secchi AG, Calder VL. Th1- and Th2-type cytokines in chronic ocular allergy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Oct 2006;244(10):1240-1245.
262. Aveleira CA, Lin CM, Abcouwer SF, Ambrósio AF, Antonetti DA. TNF- α signals through PKC ζ /NF- κ B to alter the tight junction complex and increase retinal endothelial cell permeability. *Diabetes*. Nov 2010;59(11):2872-2882.
263. Muto T, Tien T, Kim D, Sarthy VP, Roy S. High glucose alters Cx43 expression and gap junction intercellular communication in retinal Müller cells: promotes Müller cell and pericyte apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jun 17 2014;55(7):4327-4337.
264. Sakurada Y, Nakamura Y, Yoneyama S, et al. Aqueous humor cytokine levels in patients with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 2015;53(1):2-7.
265. <PDGF-BB in tear fluid , a potential modulator of corneal wound healing following photorefractive keratectomy.pdf>.
266. Sandri G, Bonferoni MC, Rossi S, et al. Platelet lysate and chondroitin sulfate loaded contact lenses to heal corneal lesions. *Int J Pharm*. Jul 25 2016;509(1-2):188-196.
267. Zhang F, Chang P, Zhao Y, Zhao Y. A negative correlation of axial length with aqueous humor concentration of cytokines in patients with congenital cataracts. *Mol Vis*. 2020;26:91-96.
268. Huang H, He J, Johnson D, et al. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 α -VEGF pathway inhibition. *Diabetes*. Jan 2015;64(1):200-212.
269. Wisniewska-Kruk J, van der Wijk AE, van Veen HA, et al. Plasmalemma Vesicle-Associated Protein Has a Key Role in Blood-Retinal Barrier Loss. *Am J Pathol*. Apr 2016;186(4):1044-1054.
270. Miyagawa Y, Murakami A, Ebihara N. The proteolytic effect of mast cell tryptase to eotaxin-1/CCL11-eotaxin-2/CCL24 and eotaxin-3/CCL26 produced by conjunctival fibroblasts. *Jpn J Ophthalmol*. Mar 2019;63(2):215-220.
271. Tran HV, Eperon S, Guex-Crosier Y. Persistence of increased Eotaxin-1 (CCL11) level in tears of patients wearing contact lenses: a long-term follow-up study. *Klin Monbl Augenheilkd*. Apr 2011;228(4):326-329.
272. Mo FM, Proia AD, Johnson WH, Cyr D, Lashkari K. Interferon gamma-inducible protein-10 (IP-10) and eotaxin as biomarkers in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Aug 2010;51(8):4226-4236.
273. Yan A, Luo G, Zhou Z, Hang W, Qin D. Tear osteopontin level and its relationship with local Th1/Th2/Th17/Treg cytokines in children with allergic conjunctivitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. Mar-Apr 2018;46(2):144-148.
274. Taylor AW, Alard P, Yee DG, Streilein JW. Aqueous humor induces transforming growth factor-beta (TGF-beta)-producing regulatory T-cells. *Curr Eye Res*. Sep 1997;16(9):900-908.
275. Giebel SJ, Menicucci G, McGuire PG, Das A. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier. *Lab Invest*. May 2005;85(5):597-607.
276. Hamm-Alvarez SF, Janga SR, Edman MC, et al. Tear cathepsin S as a candidate biomarker for Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. Jul 2014;66(7):1872-1881.
277. Roy D, M S, Rasheed A, et al. Fluid dynamics of droplet generation from corneal tear film during non-contact tonometry in the context of pathogen transmission. *Phys Fluids (1994)*. Sep 2021;33(9):092109.
278. Tomida D, Yagi-Yaguchi Y, Higa K, Satake Y, Shimazaki J, Yamaguchi T. Correlations between tear fluid and aqueous humor cytokine levels in bullous keratopathy. *Ocul Surf*. Oct 2020;18(4):801-807.
279. Carreño E, Enríquez-de-Salamanca A, Tesón M, et al. Cytokine and chemokine levels in tears from healthy

- subjects. *Acta Ophthalmol.* Nov 2010;88(7):e250-258.
280. Khan SS, Smith MS, Reda D, Suffredini AF, McCoy JP, Jr. Multiplex bead array assays for detection of soluble cytokines: comparisons of sensitivity and quantitative values among kits from multiple manufacturers. *Cytometry B Clin Cytom.* Sep 2004;61(1):35-39.
281. Patel R, Zhu M, Robertson DM. Shifting the IGF-axis: An age-related decline in human tear IGF-1 correlates with clinical signs of dry eye. *Growth Horm IGF Res.* Jun 2018;40:69-73.
282. Roy NS, Wei Y, Kuklinski E, Asbell PA. The Growing Need for Validated Biomarkers and Endpoints for Dry Eye Clinical Research. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* May 1 2017;58(6):Bio1-bio19.
283. Uchino E, Sonoda S, Kinukawa N, Sakamoto T. Alteration pattern of tear cytokines during the course of a day: diurnal rhythm analyzed by multicytokine assay. *Cytokine.* Jan 7 2006;33(1):36-40.
284. Decker ML, Gotta V, Wellmann S, Ritz N. Cytokine profiling in healthy children shows association of age with cytokine concentrations. *Sci Rep.* Dec 19 2017;7(1):17842.
285. Kaštelan S, Orešković I, Bišćan F, Kaštelan H, Gverović Antunica A. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochem Med (Zagreb).* Oct 15 2020;30(3):030502.
286. Amil-Bangsa NH, Mohd-Ali B, Ishak B, et al. Total Protein Concentration and Tumor Necrosis Factor α in Tears of Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Optom Vis Sci.* Dec 2019;96(12):934-939.
287. Ang WJ, Zunaina E, Norfadzillah AJ, et al. Evaluation of vascular endothelial growth factor levels in tears and serum among diabetic patients. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221481.
288. Zheng Y, Rao YQ, Li JK, Huang Y, Zhao P, Li J. Age-related pro-inflammatory and pro-angiogenic changes in human aqueous humor. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(2):196-200.
289. Watanabe S, Kawamoto S, Ohtani N, Hara E. Impact of senescence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases. *Cancer Sci.* Apr 2017;108(4):563-569.
290. Sharma SM, Nestel AR, Lee RW, Dick AD. Clinical review: Anti-TNF α therapies in uveitis: perspective on 5 years of clinical experience. *Ocul Immunol Inflamm.* Nov-Dec 2009;17(6):403-414.
291. Lahmar I, Abou-Bacar A, Abdelrahman T, et al. Cytokine profiles in toxoplasmic and viral uveitis. *J Infect Dis.* Apr 15 2009;199(8):1239-1249.
292. Abu El-Asrar AM, Al-Mezaine HS. Advances in the treatment of diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol.* Apr 2011;25(2):113-122.
293. Dong N, Xu B, Wang B, Chu L, Tang X. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in patients with diabetes following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Biomed Res Int.* 2015;2015:126984.
294. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M. Role of inflammation in diabetic macular edema. *Ophthalmologica.* 2014;232(3):127-135.
295. Herrmann WA, Heimann H, Helbig H. [Cataract surgery. Effect on the posterior segment of the eye]. *Ophthalmologe.* Oct 2010;107(10):975-984; quiz 985-976.
296. Menten J, Erakgun T, Afrashi F, Kerici G. Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica.* Nov-Dec 2003;217(6):408-412.

