



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE CITOCINAS EN HUMOR
VÍTREO DE PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA DEL
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA**

**EVALUATION OF CYTOKINE LEVELS IN THE VITREOUS
HUMOR OF PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY AT
NATIONAL HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
OFTALMOLOGÍA

AUTOR
CYNTHIA ILEANA ANGULO PARDO

ASESOR:
GUILLERMO ALFONSO TERAN SANCHEZ

LIMA - PERÚ

2022

1. RESUMEN

La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones más severas de la diabetes, en la actualidad sigue siendo una de las primeras causas de ceguera en el mundo; asimismo, en los últimos años se ha demostrado el rol de la inflamación y moléculas proangiogénicas en el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética. Estudios previos han demostrado la asociación de una mayor concentración de citocinas proinflamatorias y factores angiogénicos a nivel intraocular en pacientes con retinopatía diabética. El presente estudio tiene como objetivo cuantificar la expresión de citocinas en el vítreo de pacientes con retinopatía diabética que tienen indicación quirúrgica. Además, categorizar el tipo de respuesta en base a la enfermedad de base que originó la indicación quirúrgica del cuadro, de este modo, los pacientes del grupo de estudio serán divididos en los siguientes 3 grupos: grupo 1 (pacientes con diagnóstico de MER), grupo 2 (pacientes con diagnóstico de hemovítreo) y grupo 3 (pacientes con diagnóstico de desprendimiento de retina). Se analizará la concentración de citocinas en humor vítreo de: IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, I-12p70, TNF-alfa (citocinas inflamatorias), y VEGF (angiogénesis); para cuantificar su concentración se utilizará el método de beads array por citometría de flujo.

Palabras clave: Retinopatía diabética, citocinas, VEGF.

2. INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética es una de las principales causas de pérdida visual adquirida en adultos a nivel mundial, se estima que el número de personas afectadas para el año 2030 alcance los 750 millones (1,2). Sin tratamiento, la RD progresa desde retinopatía diabética no proliferativa leve hasta severa antes de la aparición de la RD proliferativa, en la que hay un anormal crecimiento de nuevos vasos sanguíneos retinianos (neovasos) (3), siendo esta última etapa, la causante de la mayoría de complicaciones con indicación quirúrgica.

En una proporción pequeña de personas con enfermedad avanzada, sobre todo aquellos con RD proliferativa severa que no respondieron a tratamiento con fotocoagulación panretiniana o terapia con inyecciones intravítreas de anti-VEGF o corticoides, o aquellos que presentan hemorragia vítrea persistente y/o desprendimiento de retina traccional, así como la formación de membranas epirretinianas, la cirugía intraocular, que consiste en la remoción del vítreo y tratamiento de las lesiones (llamada vitrectomía), llega a ser necesaria (4).

El factor de crecimiento del endotelio vascular (del inglés, *vascular endothelial growth factor, VEGF*), citocinas proinflamatorias (IL-1 β , factor de necrosis tumoral, IL-6, IL-8), proteína quimioatrayente del monocito – 1 y muchas otras producidas por las células gliales (células de Müller y microglías), células del epitelio pigmentado de la retina y macrófagos, juegan un rol esencial en el daño temprano microvascular y la ruptura de la barrera hematorretiniana, típicos de los estadios más tempranos de la enfermedad. El daño endotelial conduce a vasoconstricción por liberación de vasoconstrictores (endotelina 1 y tromboxano A2) e hipoxia en la RD preproliferativa, que se agrava por la oclusión capilar. La

hipoxia grave en la etapa terminal de la RD conduce a la neovascularización. Estos nuevos vasos sanguíneos tienden a crecer en el cuerpo vítreo y son propensos a romperse dando lugar a la mayoría de complicaciones que requieren tratamiento quirúrgico descritas anteriormente (3).

Al mismo tiempo, se ha reportado que la concentración de estas citocinas en humor acuoso o vítreo también se encuentran elevadas en pacientes con retinopatía diabética en diferentes estadios de la enfermedad, independientemente de la presencia o no de edema macular diabético e incluso en pacientes con diabetes mellitus sin retinopatía diabética (5–12), poniendo en manifiesto el rol complejo que juegan estas sustancias en la retinopatía diabética.

Deuchler et al. (13), en 2021 publicó un estudio en el que evaluó la expresión de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento en el segmento posterior utilizando una muestra vítrea. Mediante un ensayo clínico no aleatorizado, que evaluó a 12 ojos de pacientes con edema macular diabético que recibieron tratamiento con acetónido de fluocinolona, se extrajo la muestra vítrea, justo antes de dicho tratamiento. Se determinaron concentraciones de IL-6, IL-8, factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF), proteína-1 quimioatrayente del monocito (MCP-1), VEGF, entre otras. Como resultados destacaron que, todos los niveles de citocinas, se encontraron elevados, con excepción del MCP-1 y PEDF en pacientes con edema macular diabético y RD proliferativa, frente a los pacientes con RD no proliferativa.

Asimismo, en 2021, Wu G. et al. (14), investigaron la expresión de distintos mediadores inflamatorios y angiogénicos en el fluido vítreo de ojos con retinopatía diabética proliferativa. Fueron estudiados 38 ojos con RDP y 37 ojos control. La

muestra de fluido vítreo fue recolectada durante la vitrectomía. Se estimó la concentración de VEGF, receptor del factor 1 de estimulación de colonias (CSF-1R, del inglés *colony stimulating factor-1*), sindecano-1, factor de crecimiento placentario (PIGF, del inglés *placental growth factor*) y proteína-4 similar a angiopoyetina (ANGPTL-4, del inglés *angiopoietin-like protein 4*) mediante inmunoensayo multiplex. Las concentraciones en vítreo de VEGF, IL-6, IL-8, MCP-1, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α , del inglés *tumor necrosis factor- α*) y molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1, del inglés, *intercellular adhesion molecule-1*) fueron medidas mediante la técnica de “beads array”. Los niveles en vítreo de sindecano-1, PIGF, ANGPTL-4, VEGF e IL-8 fueron significativamente mayores en el grupo de RDP comparados con el grupo control, como resultados más destacados.

Loporchio et al. (15), también en un estudio publicado en 2021, comparó el perfil de citocinas en vítreo de pacientes con retinopatía diabética proliferativa con el de pacientes sin RDP con la intención de identificar nuevas citocinas envueltas en la patogénesis de la RDP, que puedan ser blancos terapéuticos individuales o sinérgicos con las terapias actuales, en el manejo de la retinopatía diabética. Se utilizó muestras de vítreo no diluido de 74 pacientes sometidos a vitrectomía por diferentes desordenes vitreoretinianos. Se estudió mediante inmuno-ensayo 36 citocinas neuro inflamatorias para identificar diferencias entre aquellos pacientes con RDP (n=35) y aquellos sin RDP (n=39). Los niveles de IL-8, IL-15, IL-16, VEGF-D, proteína C reactiva, amiloide-A sérico e ICAM-1 eran significativamente mayores en el vítreo de pacientes con RDP comparados con aquellos sin RDP.

Wu F. et al. (5), en 2020 también publicó un estudio para investigar la relación entre citocinas proangiogénicas e inflamatorias en muestras concurrentes de vítreo, humor acuoso y plasma de pacientes con retinopatía diabética proliferativa. Se utilizó un inmunoensayo multiplex para detectar 10 citocinas asociadas a RDP (IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1), proteína inflamatoria del macrófago - 1 β (del inglés MIP-1 β), receptor 1 del VEGF [Flt-1], factor de crecimiento placentario (del inglés PlGF), VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D. Se incluyeron 17 pacientes con RDP y 7 controles. Los factores que se encontraron elevados en el humor acuoso de pacientes diabéticos comparado a los controles fueron la IL-6, IL-8, PlGF y VEGF-C. La concentración de IL-8, PlGF y VEGF-A en vítreo y humor acuoso se correlacionó significativamente en pacientes con RDP. Existe diferencia significativa entre la concentración de IL-6, IL-8, TNF- α , PlGF y VEGF-A en humor acuoso y vítreo; entre los controles y los pacientes diabéticos con o sin inyección reciente de anti-VEGF.

Sun Ch. et al. (6), en un estudio publicado en el año 2020, explora las relaciones entre los niveles en humor acuoso y vítreo de VEGF-A, IL-8, PlGF y eritropoyetina (EPO) en pacientes con retinopatía diabética proliferativa (RDP) y glaucoma neovascular (GNV). Las concentraciones fueron medidas mediante enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Las concentraciones de VEGF-A en humor acuoso fueron significativamente mayores en el grupo de GNV que en el grupo de RDP.

Otro estudio, publicado en 2015 por Chernykh et al. (16), tuvo como propósito medir los niveles de citocinas y factores de crecimiento en el vítreo de pacientes con retinopatía diabética proliferativa e investigar las interacciones entre los factores inflamatorios y proliferativos en su génesis. Se estudiaron 32 ojos de pacientes con

RD proliferativa y 25 ojos sin diabetes ni signos de RD (grupo control). Se determinaron las concentraciones en vítreo de VEGF, PEDF, MCP-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A e inmunoglobulina A secretora (IgAs) mediante inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) simultáneo. Encontraron valores significativamente más elevados de VEGF, PEDF, IL-17A, IL-6, IL-8, IL-4 e IgAs en ojos con RD proliferativa comparados a los controles.

Por lo tanto, el presente estudio tiene como propósito determinar las concentraciones de diferentes citocinas y moléculas proangiogénicas en el humor vítreo de pacientes con retinopatía diabética e indicación quirúrgica, el cual podría facilitar la evaluación del estado inflamatorio o angiogénico para la determinación de nuevos objetivos terapéuticos o la utilización de adyuvantes durante la cirugía vitreorretiniana, que puedan ser de utilidad más allá del propio efecto del acto quirúrgico.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Determinar la concentración de citocinas medidas en humor vítreo de pacientes con retinopatía diabética e indicación quirúrgica, atendidos en el servicio de oftalmología del hospital Nacional Arzobispo Loayza.

3.2 Objetivos específicos

- Evaluar las características clínico epidemiológicas de los pacientes con retinopatía diabética, identificando las principales complicaciones con indicación quirúrgica de la enfermedad.

- Identificar la expresión y concentración de citocinas y moléculas proangiogénicas medidas en humor vítreo de pacientes con retinopatía diabética y agruparlas en 2 categorías: angiogénesis o inflamación.
- Establecer si existe asociación entre las categorías de la expresión de citocinas y alguna complicación que lleve a indicación quirúrgica en el paciente con retinopatía diabética.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 Diseño de estudio

El presente estudio será de tipo prospectivo, analítico y comparativo.

4.2 Población

La población del estudio constará de pacientes con diagnóstico clínico de Retinopatía diabética con indicación de tratamiento quirúrgico, que acuden a evaluación y tratamiento al servicio de oftalmología del hospital nacional Arzobispo Loayza (HNAL). Dentro de los diagnósticos que se considerará como indicación quirúrgica, se incluirán: Membrana epirretiniana que provoca edema macular diabético refractario a tratamiento médico, Hemovitreo y Desprendimiento de retina.

4.3 Muestra

Para los casos: pacientes con diagnóstico clínico de Retinopatía diabética con indicación de tratamiento quirúrgico, que acuden a evaluación y tratamiento al servicio de oftalmología del hospital nacional Arzobispo Loayza (HNAL), que cumplan los criterios de inclusión y exclusión, que a continuación se indican:

Criterios de inclusión

- Paciente mayor de 18 años
- Diagnóstico clínico de retinopatía diabética con indicación quirúrgica: membrana epirretiniana con edema macular refractario a tratamiento médico, hemovítreo o desprendimiento de retina.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de otra enfermedad intraocular concomitante, sea esta retiniana, uveal o vítrea.
- Diagnóstico de glaucoma.
- Antecedente de tratamiento con anti-VEGF en los últimos 6 meses
- Antecedentes de tratamiento con fotocoagulación pan retiniana o macular.
- Antecedentes de cirugía vitreorretiniana.
- Antecedente de cirugía intraocular complicada.
- Antecedente de enfermedad sistémica reumatológica: Lupus, artritis reumatoidea, entre otras.

Para los controles: pacientes con indicación de tratamiento quirúrgico para vitrectomía posterior sin retinopatía diabética, que acuden a evaluación y tratamiento al servicio de oftalmología del hospital nacional arzobispo Loayza (HNAL), que cumplan los criterios de inclusión y exclusión, que a continuación se indican:

Criterios de inclusión

- Paciente mayor de 18 años

- Indicación quirúrgica de vitrectomía diferente de retinopatía diabética: membrana epirretiniana idiopática, agujero macular y desprendimiento de retina regmatógeno.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de diabetes mellitus, tipo 1 o 2.
- Diagnóstico de otra enfermedad intraocular concomitante, sea esta retiniana, uveal o vítrea.
- Diagnóstico de glaucoma.
- Antecedente de tratamiento con anti-VEGF en los últimos 6 meses
- Antecedentes de tratamiento con fotocoagulación pan retiniana o macular.
- Antecedentes de cirugía vitreoretiniana.
- Antecedente de cirugía intraocular complicada.
- Antecedente de enfermedad sistémica reumatológica: Lupus, artritis reumatoidea, entre otras.

4.4 Tipo de muestreo

Unidad de muestreo: Un ojo de paciente con diagnóstico de retinopatía diabética con indicación quirúrgica y un ojo de paciente con indicación quirúrgica de vitrectomía diferente de retinopatía diabética: membrana epirretiniana idiopática, agujero macular y desprendimiento de retina regmatógeno.

Marco de muestreo: Pacientes con diagnóstico de retinopatía diabética con indicación quirúrgica que acuden a la consulta oftalmológica del HNAL desde el 01 de enero del 2023 hasta el 1 de julio del 2023 y pacientes con indicación quirúrgica de vitrectomía diferente de retinopatía diabética: membrana

epirretiniana idiopática, agujero macular y desprendimiento de retina regmatógeno que acuden a la consulta oftalmológica en el servicio de oftalmología del HNAL desde el 01 de enero del 2023 hasta el 1 de Julio del 2023.

Tipo de muestreo: probabilístico por conveniencia.

4.5 Operacionalización de variables

Variable	Definición	Medición	Tipo de variable	Indicadores
Edad	Tiempo que vive una persona desde su fecha de nacimiento	por fecha de nacimiento o por anamnesis directa del paciente	Discreta	Edad en años
Sexo	Condición biológica que determina el sexo de una persona en hombre o mujer	Dato obtenido por anamnesis directa del paciente	dicotómico	Hombre o mujer

Diagnóstico	Diagnóstico clínico de retinopatía diabética que requiera tratamiento quirúrgico	Por anamnesis y evaluación directa del paciente, confirmado mediante tomografía de coherencia óptica, cuando sea necesario (membrana epirretiniana)	Categoría	Membrana epirretiniana, Hemovítreo y Desprendimiento de retina
Estadio de la retinopatía diabética	Grado de severidad del compromiso retiniano en pacientes	Los datos se obtendrán por evaluación directa del	Dicotomía	No proliferativa o Proliferativa

	con diabetes, según clasificación clínica internaciona l	paciente, por evaluación de fondo de ojo o por historia clínica		
IL-1b	Proteína de bajo peso molecular en condiciones de inflamación	Se realizará a través de citometría de flujo por el método de beads array, se utilizará el Human Inflammatory Cytokine Cytometric Bead Array (CBA) – I kit de BD Biosciences	Continua	valor en picogramo/mililitro (pg/ml)

IL-6	Proteína de bajo peso molecular en condiciones de inflamación	Se realizará a través de citometría de flujo por el método de beads array, se utilizará el Human Inflammatory Cytokine Cytometric Bead Array (CBA) – I kit de BD Biosciences	Continua	valor en picogramo/mililitro (pg/ml)
IL-8	Proteína de bajo peso molecular en condiciones de inflamación	Se realizará a través de citometría de flujo por el método de beads array, se utilizará el	Continua	valor en picogramo/mililitro (pg/ml)

		Human Inflamator y Cytokine Cytometric Bead Array (CBA) – I kit de BD Bioscences		
IL-10	Proteína de bajo peso molecular en condiciones de inflamación	Se realizará a través de citometría de flujo por el método de beads array, se utilizará el Human Inflamator y Cytokine Cytometric Bead Array (CBA) – I kit de BD Bioscences	continua	valor en picogramo/milili tro (pg/ml)

IL-12p70	Proteína de bajo peso molecular en condiciones de inflamación	Se realizará a través de citometría de flujo por el método de beads array, se utilizará el Human Inflamator y Cytokine Cytometric Bead Array (CBA) – I kit de BD Bioscences	Continua	valor en picogramo/mililitro (pg/ml)
TNF-alfa	Proteína de bajo peso molecular en condiciones de inflamación	Se realizará a través de citometría de flujo por el método de beads array, se utilizará el	Continua	valor en picogramo/mililitro (pg/ml)

		Human Inflamator y Cytokine Cytometric Bead Array (CBA) – I kit de BD Bioscences		
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular, es una proteína señalizadora implicada en la vasculogéne sis y angiogénesis	Se realizará a través de citometría de flujo por el método de beads array, Human VEGF Flex Set de BD Bioscences	Continua	valor en picogramo/milili tro (pg/ml)
Hemoglobi na glicosilada	Valor de la fracción de hemoglobin a que tiene	Examen de laboratorio a través de prueba de Hb1Ac	Continua	Fracción expresada en valor porcentual (%)

	glucosa adherida			
--	---------------------	--	--	--

4.6 Procedimientos y técnicas

4.6.1 Procedimiento y técnica de recolección de datos

Los pacientes serán reclutados del servicio de oftalmología del hospital nacional Arzobispo Loayza durante un periodo de 6 meses desde la ejecución del proyecto, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados para los casos y controles respectivamente. El grupo de estudio será conformado por los pacientes con diagnóstico de retinopatía diabética con indicación quirúrgica, los pacientes del grupo de estudio serán categorizados en los siguientes 3 grupos de acuerdo al diagnóstico que indique el tratamiento quirúrgico: grupo 1 (pacientes con diagnóstico de MER), grupo 2 (pacientes con diagnóstico de hemovítreo) y grupo 3 (pacientes con diagnóstico de desprendimiento de retina), de igual forma, la categorización de severidad de la retinopatía diabética y el diagnóstico clínico de edema macular se realizará de acuerdo a la clasificación internacional propuesta por Wilkinson et al. (17) y el grupo control será conformado por los pacientes con indicación quirúrgica de vitrectomía diferente de retinopatía diabética: membrana epirretiniana idiopática, agujero macular y desprendimiento de retina regmatógeno.

4.6.2 Parámetros clínicos

Para cada paciente se registrarán datos clínico-epidemiológicos tales como edad, sexo, tiempo de enfermedad, etc. Todos los pacientes serán evaluados

mediante examen oftalmológico de rutina y además se realizarán pruebas complementarias para confirmar los diagnósticos y/o descartar patología asociada mediante: retinografía color de 7 campos, OCT macular, AFG.

La evaluación oftalmológica de rutina incluye: Agudeza visual en cartilla de Snellen que será convertida a su equivalente LogMAR, examen en lámpara hendidura, gonioscopia y estudio de fondo de ojo para realizar el diagnóstico clínico de los casos.

4.6.3 Procedimientos y toma de muestras

La recolección de la muestra vítrea para ambos grupos, se realizará justo antes de iniciar el procedimiento de vitrectomía, se utilizará punta de vitrector de calibre de 25gauge, y mediante aspirado en seco, se recolectará un volumen de entre 200 a 1000 microlitros. Inmediatamente después de la colección de las muestras, éstas se almacenarán a -80°C hasta el análisis.

4.6.4 Análisis de citocinas y moléculas proangiogénicas

Para el análisis de la muestra se utilizará citometría de flujo con tecnología beads array, con el fin de identificar las siguientes citocinas y moléculas proangiogénicas: IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, IL12p70, TNF- α y VEGF, de acuerdo a las instrucciones de manufactura de BD Biosciences.

4.7 Aspectos éticos

El proyecto de investigación será presentado y revisado por el comité ética del hospital Nacional Arzobispo Loayza y también se esperará la aprobación del comité de ética de la universidad peruana Cayetano Heredia.

Todas las tomas de muestra serán recolectadas previa autorización mediante entendimiento y firma del consentimiento informado para esta investigación.

No existe conflicto de intereses por parte del investigador.

4.8 Plan de análisis

Los datos serán tabulados en Microsoft Excel y para el análisis de los datos el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA.)

Para las variables demográficas y epidemiológicas se aplicará estadística descriptiva. Los valores numéricos se expresarán en valores promedio y sus rangos. Para las diferencias entre las muestras de los diferentes grupos de estudio se utilizará T-student de doble cola o U de Mann-Whitney de doble cola basado en su asunción de normalidad y homogeneidad de varianzas.

Se considerará un valor p menor que 0.05 con un intervalo de confianza del 95% para considerarse estadísticamente significativo. Aquellos valores de citocinas proinflamatorias que muestran esta diferencia, se agruparan en función del tipo de respuesta inmunológica de existir la posibilidad.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185–222.
2. Wild, S. Roglic, G. Green A. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *World Health*. 2004;27(5):1047–53.
3. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(March).
4. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9735):124–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62124-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62124-3)
5. Wu F, Phone A, Lamy R, Ma D, Laotaweerungsawat S, Chen Y, et al. Correlation of aqueous, vitreous, and plasma cytokine levels in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(2):1–3.
6. Sun C, Zhang H, Jiang J, Li Y, Nie C, Gu J, et al. Angiogenic and inflammatory biomarker levels in aqueous humor and vitreous of neovascular glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2020;40(2):467–75. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01207-4>
7. Chen H, Zhang X, Liao N, Wen F. Assessment of biomarkers using multiplex assays in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):1–9.

8. Takeuchi M, Sato T, Tanaka A, Muraoka T, Taguchi M, Sakurai Y, et al. Elevated levels of cytokines associated with Th2 and Th17 cells in vitreous fluid of proliferative diabetic retinopathy patients. *PLoS One*. 2015;10(9):1–11.
9. Semeraro F, Cancarini A, Morescalchi F, Romano MR, dell’Omo R, Ruggeri G, et al. Serum and intraocular concentrations of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in patients with type 2 diabetes and proliferative retinopathy. *Diabetes Metab* [Internet]. 2014;40(6):445–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2014.04.005>
10. 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(April):1734–46.
11. Cheung CMG, Vania M, Ang M, Chee SP, Li J. Comparison of aqueous humor cytokine and chemokine levels in diabetic patients with and without retinopathy. *Mol Vis*. 2012;18(April):830–7.
12. Oh IK, Kim SW, Oh J, Lee TS, Huh K. Inflammatory and angiogenic factors in the aqueous humor and the relationship to diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2010;35(12):1116–27.
13. Deuchler S, Schubert R, Singh P, Chedid A, Brui N, Kenikstul N, et al. Vitreous expression of cytokines and growth factors in patients with diabetic retinopathy- An investigation of their expression based on clinical diabetic retinopathy grade. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(5 May):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0248439>
14. Wu G, Liu B, Wu Q, Tang C, Du Z, Fang Y, et al. Correlations Between

Different Angiogenic and Inflammatory Factors in Vitreous Fluid of Eyes With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Front Med.* 2021;8(September):1–8.

15. Loporchio DF, Tam EK, Cho J, Chung J, Jun GR, Xia W, et al. Cytokine levels in human vitreous in proliferative diabetic retinopathy. *Cells.* 2021;10(5):1–10.
16. Chernykh V V., Varvarinsky E V., Smirnov E V., Chernykh D V., Trunov AN. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(1):33–6.
17. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1677–82.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

El presente proyecto será autofinanciado, se estima un presupuesto como se detalla a continuación:

BIEN O SERVICIO	CANTIDAD	COSTO (S/.)
BIENES		
Human Inflammatory Cytokines Kit	1	7500.00
Human VEGF Flex Set	1	4500.00
Microtubos Ependorf	1000	300.00
Dispositivo para almacenamiento de muestras	1	1500.00
Papel bond. A4 80 g.	millar	12.00
Fólder manila A4.	1 docena	15.00
SERVICIOS		
Material de escritorio y para el trabajo por computadora	Estimación	1500
Citómetro de flujo	-	Se espera trabajar en el laboratorio de inmunología de la UPCH
TOTAL		S/.15327.00

8. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nro Ficha:	Caso	Control	Fecha:														
EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE CITOCINAS EN HUMOR VITREO DE PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA																	
<p>1. Datos demográficos Código de paciente: Edad: Sexo: Historia clínica: Procedencia:</p> <p>2. Datos clínicos Diagnóstico de indicación quirúrgica A) Membrana epirretiniana con edema refractario B) Hemovítreo C) Desprendimiento de retina</p> <p>Ojo estudiado: A) Ojo derecho B) Ojo izquierdo</p> <p>Estadio de la retinopatía diabética A) No proliferativa B) Proliferativa</p> <p>Valor de Hb1ac%: _____</p> <p>3. Concentración de citocinas (en pg/mil)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>IL-1b</td><td></td></tr> <tr><td>IL-6</td><td></td></tr> <tr><td>IL-8</td><td></td></tr> <tr><td>IL-10</td><td></td></tr> <tr><td>IL-12p70</td><td></td></tr> <tr><td>TNF-alfa</td><td></td></tr> <tr><td>VEGF</td><td></td></tr> </table>				IL-1b		IL-6		IL-8		IL-10		IL-12p70		TNF-alfa		VEGF	
IL-1b																	
IL-6																	
IL-8																	
IL-10																	
IL-12p70																	
TNF-alfa																	
VEGF																	

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Título del estudio : EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE CITOCINAS EN HUMOR VITREO DE PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA

Investigador (a) : Med. CYNTHIA ILEANA ANGULO PARDO

Institución : UPCH – Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Propósito del estudio:

Lo estamos invitando a participar en el presente estudio que tiene como propósito determinar las concentraciones de diferentes citocinas y moléculas proangiogénicas en el humor vítreo de pacientes con retinopatía diabética e indicación quirúrgica, podría facilitar la evaluación del estado inflamatorio o angiogénico para la determinación de nuevos objetivos terapéuticos o la utilización de adyuvantes durante la cirugía vitreoretiniana, que puedan ser de utilidad más allá del propio efecto del acto quirúrgico. Este es un estudio desarrollado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Procedimientos:

Los pacientes serán divididos en 2 grupos, pacientes casos (pacientes con diagnóstico clínico de Retinopatía diabética con indicación de tratamiento quirúrgico) y los pacientes controles (pacientes con indicación de tratamiento quirúrgico para vitrectomía posterior sin retinopatía diabética). Si decide participar en este estudio se realizará lo siguiente:

Para los casos:

1. Se realizará un examen oftalmológico completo.
2. Se realizará estudios complementarios: Angiofluoresceinografía de sodio (AFG) y Tomografía de coherencia óptica (OCT) macular.
3. Hecho el diagnóstico, y si requiere de tratamiento quirúrgico, se realizará tratamiento según corresponda.
4. Durante la cirugía se extraerá una muestra de humor vítreo a través de vitrectomía al vacío, que es parte del procedimiento de rutina.
5. Se recolectará la muestra para análisis futuro.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

<i>Título del estudio :</i>	EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE CITOCINAS EN HUMOR VITREO DE PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA
<i>Investigador (a) :</i>	Med. CYNTHIA ILEANA ANGULO PARDO
<i>Institución :</i>	UPCH – Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Para los controles:

1. Se realizará un examen oftalmológico completo.
2. Se realizará estudios complementarios: Angiofluoresceinografía de sodio (AFG) y Tomografía de coherencia óptica (OCT) macular.
3. Hecho el diagnóstico, y si requiere de tratamiento quirúrgico, se realizará tratamiento según corresponda.
4. Durante la cirugía se extraerá una muestra de humor vítreo a través de vitrectomía al vacío, que es parte del procedimiento de rutina.
5. Se recolectará la muestra para análisis futuro.

Riesgos:

No existe riesgos añadidos para la realización de la toma de muestras.

Los riesgos existentes son los mismos que tiene el procedimiento de vitrectomía posterior para la indicación existente.

Beneficios:

Se le informará de manera personal y confidencial los resultados que se obtengan de los exámenes realizados. Los gastos de los estudios adicionales serán asumidos por el investigador, beneficiando con los resultados a todos los pacientes que deseen participar en el estudio.

Costos y compensación

Los costos de todos los exámenes serán cubiertos por el estudio y no le ocasionarán gasto alguno. No deberá pagar nada por participar en el estudio. Igualmente, no recibirá ningún incentivo económico ni de otra índole.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

<i>Título del estudio :</i>	EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE CITOCINAS EN HUMOR VITREO DE PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA
<i>Investigador (a) :</i>	Med. CYNTHIA ILEANA ANGULO PARDO
<i>Institución :</i>	UPCH – Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Confidencialidad:

Nosotros guardaremos su información con códigos y no con nombres. Sólo los investigadores tendrán acceso a las bases de datos. Si los resultados de este seguimiento son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participaron en este estudio.

USO FUTURO DE INFORMACIÓN

Deseamos almacenar los datos recaudados en esta investigación por 10 años. Estos datos podrán ser usados para investigaciones futuras, sobre todo de tipo clínico-epidemiológicas.

Estos datos almacenados no tendrán nombres ni otro dato personal, sólo serán identificables con códigos.

Si no desea que los datos recaudados en esta investigación permanezcan almacenados ni utilizados posteriormente, aún puede seguir participando del estudio. En ese caso, terminada la investigación sus datos serán eliminados.

Previamente al uso de sus datos en un futuro proyecto de investigación, ese proyecto contará con el permiso de un Comité Institucional de Ética en Investigación.

Autorizo a tener mis datos almacenados por 10 años para un uso futuro en otras investigaciones. (Después de este periodo de tiempo se eliminarán).

SI () NO ()

USO FUTURO DE MUESTRAS

Las muestras obtenidas serán almacenadas por 6 meses y para un único análisis, éste será solamente utilizado en el presente trabajo de investigación.

Estas muestras almacenadas no tendrán nombres ni otro dato personal, sólo serán identificables con códigos.

No se utilizará las muestras para su uso futuro.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

<i>Título del estudio :</i>	EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE CITOCINAS EN HUMOR VITREO DE PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA
<i>Investigador (a) :</i>	Med. CYNTHIA ILEANA ANGULO PARDO
<i>Institución :</i>	UPCH – Hospital Nacional Arzobispo Loayza

DERECHOS DEL PARTICIPANTE:

Si decide participar en el estudio, puede retirarse de éste en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio sin daño alguno. Si tiene alguna duda adicional, por favor pregunte al personal del estudio o llame a la Dra. Cynthia Ileana Angulo Pardo al teléfono [REDACTED]. Si tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que ha sido tratado injustamente puede contactar al Dr. Luis Saona Ugarte, presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia al teléfono 01-3190000 anexo 201355 o al correo electrónico: duict.cieh@oficinas-upch.pe

Una copia de este consentimiento informado le será entregada.

DECLARACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

Acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendo de las actividades en las que participaré si decido ingresar al estudio, también entiendo que puedo decidir no participar y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

<i>Título del estudio :</i>	EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE CITOCINAS EN HUMOR VITREO DE PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA
<i>Investigador (a) :</i>	Med. CYNTHIA ILEANA ANGULO PARDO
<i>Institución :</i>	UPCH – Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Nombres y Apellidos

Participante

Fecha y Hora

Nombres y Apellidos

Testigo (si el participante es analfabeto)

Fecha y Hora

Nombres y Apellidos

Investigador

Fecha y Hora