

January 2009

Respuesta inflamatoria en la inducción de la opacificación de la cápsula posterior del cristalino después de la cirugía de catarata

Martha Fabiola Rodríguez A.

Universidad de La Salle, Bogotá, martharodriguez@lasalle.edu.co

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/svo>



Part of the [Eye Diseases Commons](#), [Optometry Commons](#), [Other Analytical, Diagnostic and Therapeutic Techniques and Equipment Commons](#), and the [Vision Science Commons](#)

Citación recomendada

Rodríguez A. MF. Respuesta inflamatoria en la inducción de la opacificación de la cápsula posterior del cristalino después de la cirugía de catarata. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul.* 2009;(1): 69-81.

This Artículo de Investigación is brought to you for free and open access by the Revistas científicas at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular* by an authorized editor of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

Respuesta inflamatoria en la inducción de la opacificación de la cápsula posterior del cristalino después de la cirugía de catarata

Martha Fabiola Rodríguez A.*

RESUMEN

La complicación más frecuente de la cirugía de catarata es la opacificación de la cápsula posterior (PCO), ocasionada por la proliferación de las células epiteliales del cristalino que permanecen después de la cirugía. Las células epiteliales migran hacia la cápsula posterior o al lente intraocular implantado, sufren una transición epitelial-mesenquimatosa, similar a lo que ocurre durante el desarrollo embriológico, llevando a la fibrosis, contracción del tejido capsular y, finalmente, a la opacidad. La respuesta inflamatoria se ha evidenciado por el infiltrado de

células fagocíticas y el incremento en las citoquinas proinflamatorias y mediadores como, IL-2, IL-1, IL-6, TNF-, TGF- óxido nítrico y prostaglandinas, en los primeros días después de la cirugía, cambiando temporalmente las condiciones de inmunoprivilegio de la cámara anterior. Estas citoquinas, principalmente el TGF-, modulan los cambios observados en las células epiteliales de los lentes; por tanto, se sugiere que la respuesta inflamatoria podría estar implicada en la patogénesis de la PCO.

Palabras clave: respuesta inflamatoria, opacidad capsular posterior, inmunoprivilegio ocular.

* Bacterióloga, Pontificia Universidad Javeriana. Magíster en Inmunología, Universidad de Antioquia. Docente investigadora, Universidad de La Salle, Grupo Investigación en Inmunología Ocular. martharodriguez@lasalle.edu.co.

Fecha de recepción: 23 de febrero de 2009
Fecha de aprobación: 5 de marzo de 2009

Inflammatory response in the induction of the posterior capsule opacification after cataract surgery

ABSTRACT

The most frequent complication of cataract surgery is posterior capsule opacification (PCO), which is caused by the proliferation of lens epithelial cells that remain after surgery. These cells migrate to the posterior capsule and/or the intraocular lens implanted, suffer epithelial-mesenchymal transition, similar to what occurs during embryological development, leading to fibrosis, contraction of capsular tissue and finally to the opacity. The inflammatory response is evidenced by the infiltration of phagocytic cells and

the increase in proinflammatory cytokines and mediators such as IL-2, IL-1, TGF-, IL-6, TNF- nitric oxide and prostaglandins, in the first days, after surgery, temporarily changing the conditions of immunologic privilege of the anterior chamber. These cytokines, mainly TGF-, modulate the changes in epithelial cells of the lens, therefore, suggests that the inflammatory response, could be involved in the pathogenesis of PCO.

Keywords: Inflammatory response, posterior capsule opacification, ocular immunologic privilege.

El cristalino es un tejido ópticamente claro, a vascular, que está suspendido por un complejo de fibras a zónulas del cuerpo ciliar. El lente consiste de una cápsula, lineada anteriormente por epitelio cubital simple, corteza y núcleo (Albert *et ál.*, 2000; Stafford, 2001). Durante el desarrollo y a través de la vida, las células epiteliales ubicadas en el plano ecuatorial migran posteriormente y al contacto con los factores del humor vítreo inician su diferenciación. La elongación de las células diferenciadas es acoplada a una migración dirigida, posteriormente a lo largo de la cápsula y anteriormente a lo largo de la interfase de las células epiteliales para generar una masa de células fibrosas organizadas simétricamente (Zelenka, 2004). Las células epiteliales llenan su citoplasma con proteínas estructurales llamadas cristalinas alfa, beta y gama, las cuales son química inertes, para prevenir las interacciones covalentes, permitiendo que las fibras formen un centro denso y transparente llamado núcleo (McAvoy, 1978).

La disfunción del cristalino ocasiona la pérdida visual progresiva, denominada catarata, definida como el oscurecimiento y la opacidad del cristalino, debido a varias modificaciones biológicas en las proteínas estructurales, que ocurren generalmente con la edad, como desnaturalización, glicosilación no enzimática y oxidación de aminoácidos, entre otras (Pepouse *et ál.*, 1996). La catarata es la primera causa de ceguera (39,1%) en el mundo (Resnikoff *et ál.*, 2008), con una prevalencia entre 15 y 30% (Acosta *et ál.*, 2006).

El único tratamiento para esta patología es la intervención quirúrgica. La cirugía actual de catarata consiste en la facoemulsión, dejando una porción de la cápsula anterior y la totalidad de la posterior. La bolsa capsular permanece *in situ*, separa el humor acuoso del vítreo y sirve como lecho para el lente intraocular implantado. La complicación más frecuente de este procedimiento es la opacificación de la cápsula posterior (PCO), que se manifiesta entre los

tres meses y 4 años después de esta cirugía. Aunque las técnicas quirúrgicas modernas buscan prevenir o reducir la incidencia de la PCO, ésta sigue siendo muy alta. En 2001, Bertelmann y Kojetinsky hallaron 11,8% de esta complicación al año después de cirugía extracapsular y 28,4% después de 5 años. Varios factores han sido implicados en el aumento de esta incidencia, como la edad –que afecta más en menores de 40 años (Karczewicz *et ál.*, 2004), sobre todo en los niños, en los que la incidencia de PCO puede llegar a 100% (Pandey *et ál.*, 2001), y en pacientes con antecedente de diabetes mellitus (Ebihara *et ál.*, 2006)– y el diseño o el material del lente intraocular implantado (Abhilakh *et ál.*, 2003; Kugelberg *et ál.*, 2007).

La PCO es ocasionada por la proliferación de las células epiteliales del cristalino que permanecen después de la cirugía (Saika *et ál.*, 1998; Wormstone, 2002). Las células epiteliales migran hacia la cápsula posterior o hacia el lente intraocular implantado, sufren una transición epitelial–mesenquimatosa, similar a lo que ocurre durante el desarrollo embriológico, llevando a la fibrosis, contracción del tejido capsular y, finalmente, a la opacidad (Saika *et ál.*, 2003, Saika *et ál.*, 2004, Wormstone, 2002; Lois *et ál.*, 2003). La migración de estas células es dirigida y dependiente de la expresión de moléculas de adherencia, como ICAM, integrinas y CD-44 (Nishi *et ál.*, 1997; Mclean *et ál.*, 2005).

La transdiferenciación de las células epiteliales en mesenquimatosas, después de la cirugía de catarata, se debe a factores de crecimiento, como el Factor transformante de crecimiento beta (TGF-), Factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), Factor de crecimiento de los hepatocitos, interleuquinas y otros estímulos extracelulares (Meacock *et ál.*, 2000; Nishi *et ál.*, 1996). Este cambio involucra la reprogramación transcripcional de las células, evidenciado por la expresión de marcadores, como colágeno tipo I,

alfa-actina del músculo liso (-SMA), fibronectina y lumican (Marcantonio & Vrensen, 1999; Nagamoto *et ál.*, 2000). Lumican y -SMA se expresan en las células epiteliales de los lentes en 8 horas, y 5 días después de la intervención quirúrgica, respectivamente (Saika *et ál.*, 2003). Es interesante observar que lumican también se expresa en el epitelio corneal y forma parte de la matriz extracelular, donde se ha demostrado que regula negativamente la proliferación y migración de las células en procesos como cicatrización y respuesta inflamatoria frente a la injuria (Vij *et ál.*, 2005).

La PCO se presenta usualmente en dos formas morfológicas: en perlas y fibrosis (Frezzotti & Caporossi, 1990; Pandey *et ál.*, 2004), que parece depender de la localización de las células epiteliales que proliferan hacia la cápsula posterior (Apple *et ál.*, 1992; McDonnell *et ál.*, 1983; McDonnell *et ál.*, 1985; Marcantonio & Vrensen, 1999). En el adulto, las células epiteliales del cristalino sólo se localizan en dos áreas: en la superficie anterior subcapsular, con mínima actividad mitótica, y en la región ecuatorial, donde las células proliferan activamente durante toda la vida. En la cápsula posterior del adulto no existe epitelio (Stafford, 2001).

La forma tipo perlas es ocasionada por la proliferación de las células de la región ecuatorial que sufren metaplasia fibrosa sin expresar -SMA (Apple *et ál.*, 1992). La mayoría de los casos de PCO está relacionada con esta morfología. Flores *et ál.* (2005) realizaron un estudio con 485 ojos y 13 meses de seguimiento, y hallaron una incidencia de POC de 30,6%, de la cual 80% se debió a este tipo de opacidad. El área periférica fue la más afectada (87%).

La PCO tipo fibrosis se inicia aproximadamente el día 4 después de la cirugía. Una vez que la cápsula anterior entra en contacto con la posterior, las células epiteliales residuales de la cápsula anterior migran a

la posterior, sufren hiperplasia y se transforman en miofibroblastos y fibroblastos (Apple *et ál.*, 1992). Las células que han migrado producen los componentes de la matriz extracelular como proteoglicanos y fibras de colágeno (McDonnell *et ál.*, 1983, Apple *et ál.*, 1992). Una alta proporción de estas células expresan filamentos intracitoplasmáticos compuestos de -SMA, dando a estas células una propiedad retráctil y llevando a la formación de pliegues en la cápsula posterior, con significativa pérdida de la visión (Kurusaca *et ál.*, 1996).

La proliferación, migración, transdiferenciación y producción de matriz extracelular por las células epiteliales del cristalino se considera un proceso de reparación que forma una "cicatriz" sobre la cápsula posterior, más que la regeneración del tejido funcional normal (Godwin & Brockes, 2006). Frente al daño, la respuesta aguda generalmente implica una serie de eventos que se inician con la estabilización de la herida, seguida de la producción de células adicionales y componentes de la matriz extracelular. La inflamación de todos los tejidos es uno de estos procesos.

La inflamación es la respuesta del tejido vascularizado frente al daño, manifestada como color, rubor, dolor, edema y daño o pérdida de la función del tejido. Consiste en la modificación del calibre de los vasos, alteraciones en la microvasculatura del endotelio, aumento en la permeabilidad vascular, para permitir la salida de líquido, proteínas y leucocitos al tejido. Estos cambios involucran mediadores químicos (complemento, quininas, aminas vasoactivas, metabolitos del ácido araquidónico, citoquinas, factores de crecimiento, oxido nítrico, neuropéptidos, entre otros) liberados localmente por las células que intervienen en el proceso inflamatorio y por proteínas que se encuentran en el plasma (Kumar *et ál.*, 2004). La salida de los leucocitos, del lecho vascular al tejido (diapédesis), depende de la expresión de moléculas

de adherencia. En el tejido, los polimorfonucleares migran al sitio del daño (quimiotaxis), fagocitan restos celulares y cualquier material extraño, liberando enzimas proteolíticas que aumentan el daño original (figura 1). Los monocitos, otros fagocitos que actúan

más tarde –macrófagos–, liberan citoquinas que dirigen la actividad de otras células inflamatorias, de los fibroblastos y de los vasos sanguíneos para iniciar la fase de reparación.

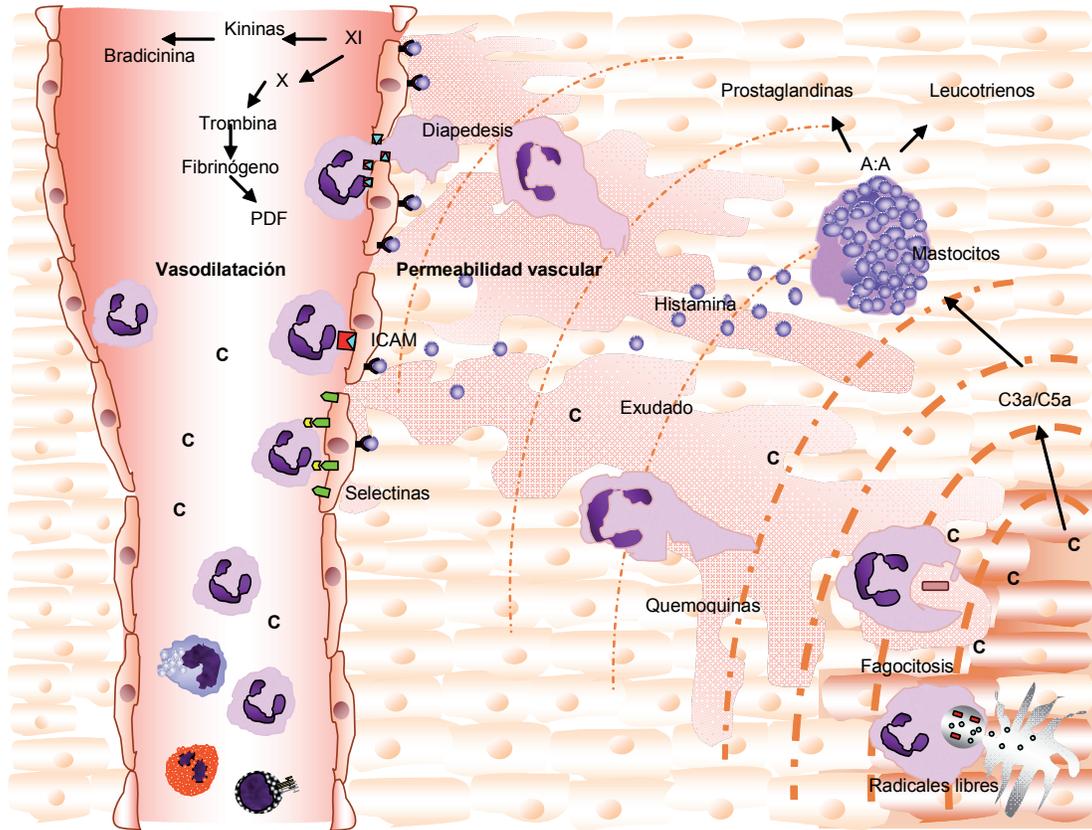


Figura 1. Esquema de los eventos que ocurren durante la fase aguda de la respuesta inflamatoria.

En la córnea y el cristalino (tejidos avasculares), la respuesta inflamatoria se ve influenciada por el inmunoprivilegio, cuya función es brindar protección inmunológica, evitando el daño devastador de la inflamación. Esta condición inmunológica es causada por varios factores: ausencia de vasos linfáticos, presencia de una barrera hematoocular, disminución en expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC-I), limitada localización de las células presentadoras del antígeno (APC), citoquinas 7 inmunosupresoras, principalmente el TGF-, que

modulan la respuesta inflamatoria a través de la inducción de una respuesta inmunológica sistémica restringida, denominada ACAID (desviación de la respuesta inmune asociada a la cama anterior).

El ACAID inhibe la activación de linfocitos T, suprime la reacción de hipersensibilidad retardada, previene la producción de anticuerpos que activan complemento e induce linfocitos T reguladores, en general el ACAID inhibe cualquier efector inmunológico que promueva la reacción inflamatoria. Esta

supresión es antígeno-específica, sistémica, inducida en el bazo, gracias a las señales dadas por las APC

(figura 2) influenciadas por el microambiente de la cámara anterior (Pepouse *et ál.*, 1996).

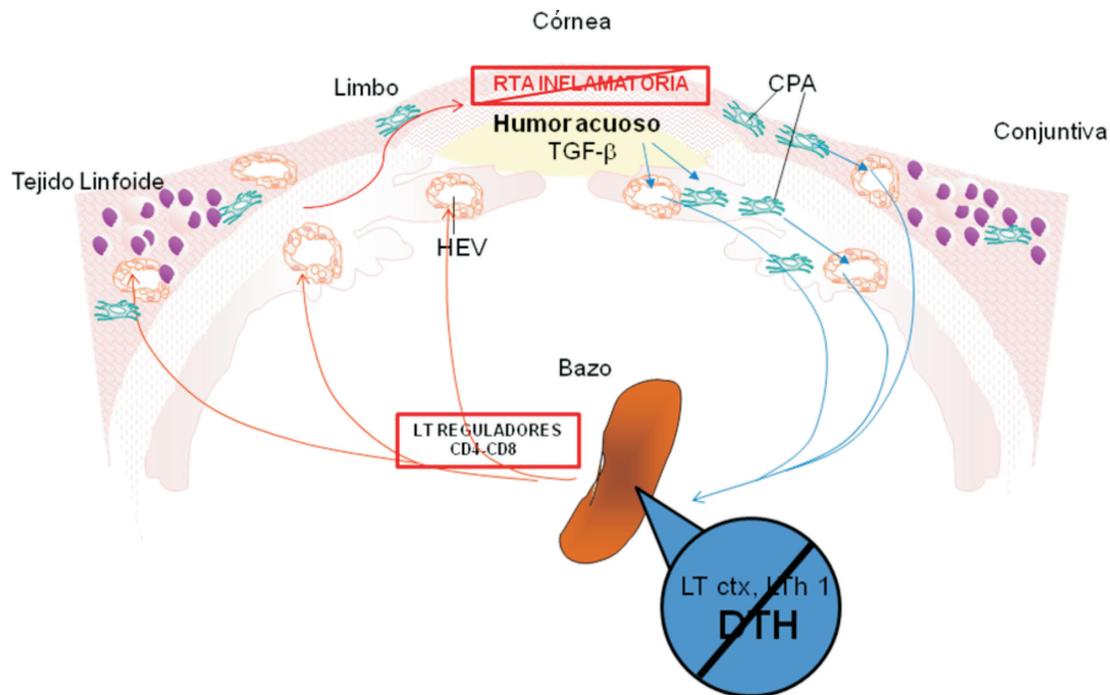


Figura 2. AKAID (desviación de la respuesta inmune asociada a la cámara anterior). El TGF- β , en el humor acuoso, modifica las CPA (células presentadoras del antígeno), las cuales migran por vía sanguínea al bazo, donde suprimen los Linfocitos T citotóxicos (LTctx) y T ayudadores tipo I (LTh 1), efectores y reguladores de la hipersensibilidad retardada e inducen LT reguladores (CD4+ y/o CD8+) en el sistema. Estas células migran al ojo para dar una respuesta inmune sin respuesta inflamatoria.

Sin embargo, en estos tejidos, el trauma induce una respuesta inflamatoria en la mayoría de los casos; los vasos sanguíneos que responden son los de los tejidos circundantes. Además, el humor acuoso y la lágrima se constituyen en vías alternas de comunicación. Las células epiteliales de la córnea y de los lentes adquieren propiedades inmunomoduladoras mediante la producción de varias citoquinas, mediadores inflamatorios, factores de crecimiento y expresión de moléculas de superficie, facilitando la inducción del proceso inflamatorio (Krachmer *et ál.*, 2005; Pepouse *et ál.*, 1996; Godwin & Brockes, 2006).

La evidencia clínica y experimental sugiere que la respuesta inflamatoria, después de la cirugía de catarata, podría actuar como un disparador de los cambios observados en la fisiopatología de la PCO.

Clínicamente los niños y jóvenes, usualmente tienen una severa respuesta inflamatoria después de la cirugía de catarata, lo cual se asocia con un mayor porcentaje de PCO que en los adultos (Pavlovic's, 2000; Aple *et ál.*, 1992). La complicación postoperatoria, más común de los pacientes diabéticos, es la reacción inflamatoria (Ivancić *et ál.*, 2005), correlacionándose con el incremento en la incidencia de PCO en estos pacientes (Ebihara *et ál.*, 2006).

Estudios *in vitro* han demostrado que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como indometacina y diclofenaco sódico, inhiben la proliferación, la metaplasia fibrosa y la síntesis de colágeno por las células epiteliales de la cápsula anterior (Nishi & Nishi, 1991; Nishi *et ál.*, 1995). La adición de prostaglandina E2 (PGE2) exógena a cultivos de las células epiteliales de la cápsula anterior revierte, en parte, el efecto antiproliferativo de la indometacina (Cortina *et ál.*, 1997). Las células epiteliales del cristalino, así como las de la superficie ocular, producen eicosanoides, aunque en menor cantidad (Bazan, 1989). Esta síntesis se incrementa significativamente por citoquinas proinflamatorias como la IL-1 y el TGF- (Nishi *et ál.*, 1995). La dexametasona, un esteroide de amplio uso después de la cirugía de catarata, e inmunomoduladores como la Ciclosporina A disminuyen los depósitos de matrix extracelular y la expresión de marcadores de transdiferenciación en las células epiteliales de los lentes (Mansfield *et ál.*, 2004; Cortina *et ál.*, 1997).

En un modelo experimental en ratas, se demostró una leve respuesta inflamatoria con incremento significativo de macrófagos en la bolsa capsular los días 3 y 14 después de la extracción del lente extracapsular, lo cual coincidió con la máxima proliferación y migración de las células epiteliales del lente en la cápsula posterior y la formación de pliegues y fibrosis capsular (Lois *et ál.*, 2003). De igual forma, se ha reportado que el aumento de citoquinas proinflamatorias y mediadores como: IL-2, IL-1, IL-6, TNF-, TGF- y óxido nítrico, en el humor acuoso, alcanzan su pico máximo entre el tercer y séptimo día, después de la cirugía de catarata, disminuyendo gradualmente después de la segunda semana (Zhaohui & Shouzhi, 1999; Qi *et ál.*, 2003; Zhou & He, 1998; Jampel *et ál.*, 1990). Varios factores de crecimiento también están involucrados en la patogénesis de la formación de catarata primaria y secundaria, como el FGF, el factor de crecimiento de plaquetas y el factor de crecimiento epitelial (Shigemitsu *et ál.*, 1998).

Recientes investigaciones se han centrado en determinar los niveles de las citoquinas y los factores de crecimiento en el segmento anterior después de la cirugía de catarata extracapsular; el factor más estudiado ha sido el TGF-.

El TGF- es una citoquina sintetizada por varios tipos celulares, incluso por las células del cuerpo ciliar y las células epiteliales de los lentes. Tiene efectos opuestos sobre diversos procesos celulares, como inhibir y promover la proliferación celular, actuar como inmunosupresor sistémico y proinflamatorio local. Su concentración es bastante alta en el humor acuoso; es determinante en la desviación inmune asociada a la cámara anterior (ACAID), dada su capacidad inmunosupresora (Pepouse *et ál.*, 1996, Paul, 1999).

El TGF- inhibe la proliferación de las células epiteliales de los lentes e induce su transición a células mesenquimatosas al promover la expresión de marcadores como -SMA, colágeno y fibronectina, incluso en mínimas concentraciones (Wormstone *et ál.*, 2002; De Longh *et ál.*, 2005). Se ha demostrado que en el posoperatorio de la catarata, la concentración de este factor de crecimiento –mediada por otros factores– disminuye suficientemente para permitir la proliferación de las células epiteliales. Una vez restablecidos los niveles normales, hacia el día 15, la proliferación es suprimida por esta citoquina, que favorece la transdiferenciación de las nuevas células y la regulación positiva de los componentes de la matriz extracelular (Wallentin *et ál.*, 1998). La migración de estas células también es promovida por el TGF- al regular positivamente la expresión de integrinas (Yao *et ál.*, 2007) y la producción de los componentes de la matriz extracelular, como proteoglicanos, laminina, fibronectina y colágeno (Nishi *et ál.*, 1996), que finalmente ocasionan contracción y pliegues en la cápsula posterior.

Otras citoquinas involucradas en la patogénesis de la PCO, como la IL-1, promueven la mitosis, produc-

ción de colágeno y PGE2 por las células epiteliales de los lentes (Nishi *et ál.*, 1995; Nishi *et ál.*, 1996). El FGF se incrementa en el humor acuoso aproximadamente a los 30 días de la cirugía y tiene efectos similares a la IL-1 *in vitro* (Wallentin *et ál.*, 1998). La IL-6 aumenta considerablemente en el humor acuoso después de la cirugía de catarata (Malecaze *et ál.*, 1991). Aunque no se ha determinado su efecto sobre las células epiteliales del cristalino, es ampliamente conocida su actividad sobre la proliferación y diferenciación celular (Paul, 1999).

Considerando la secuencia de eventos que ocurre después del trauma en el cristalino, es posible que la respuesta inflamatoria, frente a la cirugía, modifique las propiedades inmunosupresoras del ACAID, principalmente por la disminución transitoria del TGF- “en el humor acuoso (Wallentin *et ál.*, 1998) y al aumento de citoquinas y mediadores inflamatorios secretados, inicialmente, por el tejido agredido (Zhaohui & Shouzhi, 1999; Qi *et ál.*, 2003; Zhou & He, 1998; Jampel *et ál.*, 1990). Los cambios vasculares en el limbo, cuerpo ciliar y esclera, favorecerían la salida de las células presentadoras del antígeno, localizados en la periferia del epitelio corneal, el estroma del iris y el cuerpo ciliar, que en condiciones normales inducirían una respuesta inmune sistémica restringida (ACAID), pero ya que el microambiente del humor acuoso cambia después de la cirugía, podría permitir a estas células estimular la activación

de linfocitos en el sistema, perdiéndose las propiedades inmunoreguladoras del ACAID. La subsecuente migración de células inmunológicas en la cámara anterior aumenta la cantidad de citoquinas proinflamatorias, factores de crecimiento, etc., que estimulan la proliferación, transdiferenciación y migración de las células epiteliales de los lentes, con el fin de reparar y regenerar el cristalino. Una vez se normalizan los niveles de TGF-, aproximadamente a la segunda semana poscirugía (Wallentin *et ál.*, 1998), decaen los niveles de estas proteínas inflamatorias y se restablece el ACAID. El TGF-, en altas concentraciones, inhibe la proliferación de las células epiteliales, normalizando su actividad mitótica, pero incrementaría la transición epitelial-mesenquimatoso de las nuevas células y la producción de componentes de la matriz extracelular. Este efecto también puede ser dado a concentraciones muy bajas de TGF-, incluso en los primeros días del posoperatorio, donde disminuyen los niveles de esta citoquina (figura 3). Esto explicaría por qué la POC puede tardar años en manifestarse clínicamente, aunque la fibrosis y proliferación de las células epiteliales residuales se presentan en las primeras semanas después de la cirugía de catarata.

Aún faltan por esclarecer muchos procesos involucrados en la patogénesis de la PCO; sin embargo, la evidencia mostrada sugiere que la respuesta inflamatoria e inmunológica cumple un papel determinante.

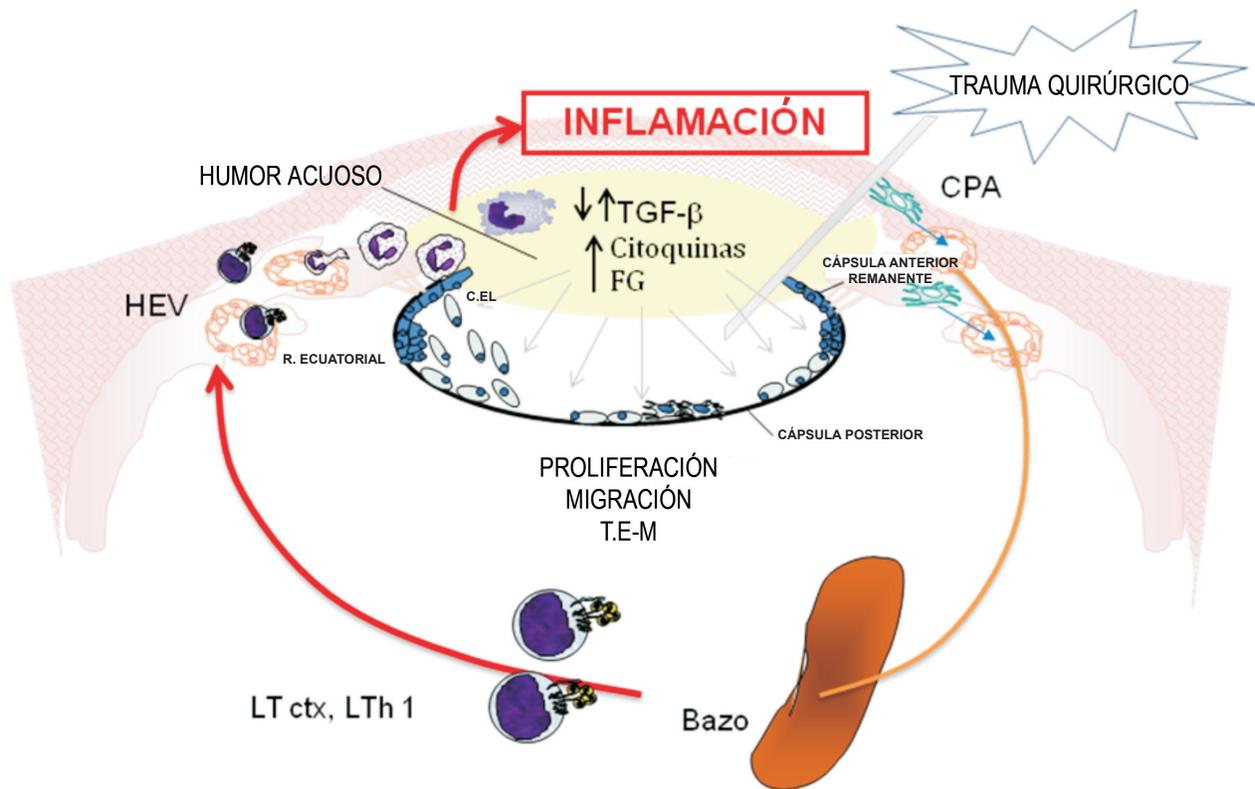


Figura 3. Eventos hipotéticos en la patogénesis de la PCO. El trauma quirúrgico induce aumento en las citoquinas proinflamatorias y los factores de crecimiento (FG), y una disminución transitoria y aumento del TGF- β , en el humor acuoso, estimulando la proliferación, migración y transición epitelial-mesenquimatosa de las células epiteliales de los lentes (CEL) residuales, localizadas en la porción anterior y la región ecuatorial. En estas condiciones, la migración de células portadoras del antígeno (CPA) puede activar linfocitos T ayudadores tipo 1 (LTh1) y linfocitos T citotóxicos (LTctx), efectores que favorecen el proceso inflamatorio.

BIBLIOGRAFÍA

Abhilakh, K.A., Nuijts, R.M., & Tjia, K.F. (2003). Posterior capsule opacification: Silicone plate-haptic versus AcrySof intraocular lenses. *Journal of Cataract and refractive Surgery*, 29(8), 1569-1574.

Acosta, R., Hoffmeister, L. Román, R., Comas, M., Castilla, M., & Castells, X. (2006). Revisión sistemática de estudios poblacionales de prevalencia de catarata. *Archivos de la sociedad española de oftalmología*, 81, 509-516.

- Albert, D., Mille, J., Azzar, D. & Blodi, B. (2000). *Albert & Jakobiec's Principles and practice of ophthalmology* (2nd ed.) Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Apple, D.J., Solomon, K.D., Tetz, M.R., Assia, E.I., Holland, E.Y., Legler, U.F. et al. (1992). Posterior capsule opacification. *Survey of Ophthalmology*, 37, 73-116.
- Bazan, H.E. (1989). The synthesis and effects of eicosanoids in avascular ocular tissues. *Progress in clinical and biological research*, 312, 73-84.
- Bertelmann, E. & Kojetinsky, C. (2001). Posterior capsule opacification and anterior capsule opacification. *Current opinion in ophthalmology*, 12(1), 35-40.
- Cortina, P., Gómez-Lechón, M.J., Navea, A., Menezo, J.L., Terencio, M.C. & Diaz-Llopis, M. (1997). Diclofenac sodium and cyclosporin A inhibit human lens epithelial cell proliferation in culture. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 235(3), 180-185.
- De Longh, R.U., Wederell, E., Lovicu, F.J. & McAvoy, J.W. (2005). Transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition in the lens: a model for cataract formation. *Cells Tissues Organs*, 179 (1-2), 43-55.
- Ebihara, Y., Kato, S., Oshika, T., Yoshizaki, M., & Sugita, G. (2006). Posterior capsule opacification after cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *Journal of Cataract and refractive Surgery*, 32(7), 1184-1187.
- Flores, A., Morales, M.E., Matiz, H., & Garzón, M. (2005). Opacidad de la cápsula posterior después de facoemulsificación. Evaluación de varios tipos de lentes intraoculares. *Revista Mejicana de Oftalmología*, 79 (3), 159-162.
- Frezzotti, R. & Caporossi, A. (1990). Pathogenesis of posterior capsular opacification. Part I: Epidemiological and clinico-statistical data. *Journal of Cataract and refractive Surgery*, 16 (3), 347-352.
- Godwin, J. & Brockes, J. (2006). Regeneration, tissue injury and the immune response. *Journal of anatomy*, 209, 423-432.
- Ivancić, D., Mandić Z., Barać, J., & Kopic, M. (2005). Cataract surgery and postoperative complications in diabetic patients. *Collegium antropologicum*, 29 (suppl 1), 55-58.
- Jampel, H.D., Roche, N., Stark, W.J., & Roberts, A.B. (1990). Transforming growth factor-beta in human aqueous humor. *Current eye research*, 9 (10), 963-969.
- Karczewicz, D., Pieńkowska-Machoy, E., Modrzejewska, M., Gronkowska, J., & Sylwestrzak, Z. (2004). Posterior capsule opacification as a complication of the posterior chamber intraocular lens implantation. *Klinika Oczna*, 106(1-2), 19-22. 14
- Krachmer, J.H., Mannis, M.J., & Holland, E.J. (2005). *Cornea* 2nd ed.). Volumen 1. Fundamentals diagnosis and management. Philadelphia: Elsevier Mosby.
- Kugelberg, M., Wejde, G., Jayaram, H., & Zetterström, C. (2007). Two-year follow-up of posterior capsule opacification after implantation of a hydrophilic or hydrophobic acrylic intraocular lens. *Acta of Ophthalmology*. (Epub ahead of print).
- Kumar, V., Abbas, A., & Fausto, N. (2004). *Robbins and Cotran Pathologic basis of disease* (7th ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders.

- Kurosaka, D., Kato, K., & Nagamoto, T. (1996). Presence of alpha smooth muscle actin in lens epithelial cells of aphakic rabbit eyes. *British Journal of Ophthalmology*, 80, 906-910.
- Lois, N., Dawson, R., McKinnon, A.D. & Forrester, J.V. (2003). A new model of posterior capsule opacification in rodents. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(8), 3450-3457.
- Malecaze, F., Chollet, P., Cavrois, E., Vita, N., Arné, J.L., & Ferrara, P. (1991). Role of interleukin 6 in the inflammatory response after cataract surgery. An experimental and clinical study. *Archives of Ophthalmology*, 109(12), 1681-1683.
- Mansfield, K.J., Cerra, A., & Chamberlain, C.G. (2004). Effects of dexamethasone on posterior capsule opacification-like changes in a rat lens explant model, *Molecular Vision*, 10, 728-737.
- Marcantonio, J.M. & Vrensen, G.F. (1999). Cell biology of posterior capsular opacification. *Eye*, 13 (Pt 3b), 484-488.
- McAvoy, J.W. (1978). Cell division, cell elongation and the co-ordination of crystallin gene expression during lens morphogenesis in the rat. *Journal of embryology and experimental morphology*, 45, 271-281.
- McAvoy, J.W. & Chamberlain, CG. (1989). Fibroblast growth factor (FGF) induces different responses in lens epithelial cells depending on its concentration. *Development*, 107(2), 221-228.
- McDonnell, P.J., Zarbin, M.A., & Green, W.R. (1983). Posterior capsule opacification in pseudophakic eyes. *Ophthalmology*, 90, 1548-1553.
- McDonnell, P.J., Rowen, S.L., Glaser, B.M., & Sato, M. (1985). Posterior capsule opacification. An *in vitro* model. *Archives of Ophthalmology*, 103(9), 1378-1381.
- McLean, S.M., Mathew, M.R., Kelly, J.B., Murray, S.B., Bennett, H.G., Webb, L.A., et al. (2005). Detection of integrins in human cataract lens epithelial cells and two mammalian lens epithelial cell lines. *British Journal of ophthalmology*, 89(11), 1506-1509.
- Meacock, W.R., Spalton, D.J., & Stanford, M.R. (2000). Role of cytokines in the pathogenesis of posterior capsule opacification. *British Journal of Ophthalmology*, 84(3), 332-336.
- Nagamoto, T., Eguchi, G. & Beebe, D.C. (2000). Alpha-smooth muscle actin expression in cultured lens epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science*, 41(5), 1122-1129.
- Nishi, K. & Nishi, O. (1991). Tissue culture of human lens epithelial cells. Part II: Suppressive effect of diclofenac sodium on their proliferation and metaplasia. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 95(6), 581-590.
- Nishi, O., Nishi, K., Fujiwara, T., & Shirasawa, E. (1995). Effects of diclofenac sodium and indomethacin on proliferation and collagen synthesis of lens epithelial cells in vitro. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 21(4), 461-465.
- Nishi, O., Nishi, K., Imanishi, M., Tada Y., & Shirasawa, E. (1995). Effect of the cytokines on the prostaglandin E2 synthesis by lens epithelial cells of human cataracts. *British Journal of Ophthalmology*, 79(10), 934-938.

- Nishi, O., Nishi, K., Fujiwara, T., Shirasawa, E., & Ohmoto, Y. (1996). Effects of the cytokines on the proliferation of and collagen synthesis by human cataract lens epithelial cells. *British Journal of Ophthalmology*, 80(1), 63-68.
- Nishi, O., Nishi, K., Morita, T., Tada, Y., Shirasawa, E., & Sakanishi, K. (1996). Effect of intraocular sustained release of indomethacin on postoperative inflammation and posterior capsule opacification. *Journal of cataract and refractive surgery*, 22 (suppl 1), 806-810.
- Nishi, O., Nishi, K., Akaishi, T., & Shirasawa E. (1997). Detection of cell adhesion molecules in lens epithelial cells of human cataracts. *Investigation in ophthalmology and vision science*, 38(3), 579-585.
- Pandey, S.K., Wilson, M.E., Trivedi, R.H., Izak, A.M., Macky, T.A., Werner, L., & Apple, D.J. (2001). Pediatric cataract surgery and intraocular lens implantation: current techniques, complications, and management. *Internal Ophthalmology Clinical*, 41(3), 175-196.
- Pandey, S.K., Apple, D.J., Werner, L., Maloof, A.J., & Milverton, E.J. (2004). Posterior capsule opacification: a review of the aetiopathogenesis, experimental and clinical studies and factors for prevention. *Indian Journal of Ophthalmology*, 52(2), 99-112.
- Paul, W. (1999). *Fundamental immunology*(4thH ed.) Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Pavlović, S. (2000). Cataract surgery in children. *Medicinski pregled*, 53, 257-261.
- Pepouse, J.S., Holland, G.N. & Wilhelmus, K.R. (1996). *Ocular infection & immunity* (2th ed.) St. Louis: Mosby.
- Qi, M.X., Huang, X.R., Shen, S.R., Zheng, L.P., Lin, J.M., & Wei, L. (2003). A study on cytokine levels and nitric oxide content in rabbit aqueous humor after lens extraction and intraocular lens implantation. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 39(1), 41-43.
- Resnikoff, S., Pascolini, D., Mariotti, S., & Pokharel, I.G. (2008). Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bulletin of the World Health Organization*, 86, 63-70.
- Saika, S., Kawashima, Y., Miyamoto, T., Okada, Y., Tanaka, S.I., Ohmi, S., et al. (1998). Immunolocalization of prolyl 4-hydroxylase subunits, alpha-smooth muscle actin, and extracellular matrix components in human lens capsules with lens implants. *Experimental Eye Research*, 66 (3), 283-294.
- Saika, S., Miyamoto, T., Tanaka, S., Tanaka, T., Ishida, I., Ohnishi, Y., et al. (2003). Response of Lens Epithelial Cells to Injury: Role of Lumican in Epithelial-Mesenchymal Transition. *Investigation in Ophthalmology and Visual Science*, 44, 2094-2102
- Saika, S., Kono-Saika, S., Tanaka, T., Yamanaka, O., Ohnishi, Y., Sato, M., et al. (2004). Smad3 is required for dedifferentiation of retinal pigment epithelium following retinal detachment in mice. *Laboratory Investigation*, 84(10), 1245-1258.
- Shigemitsu, T., Majima, Y., & Shimizu, Y. (1998). Immunohistochemical studies on factors involved in after cataract. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 102(8), 531-539.

- Stafford, M.J. (2001). The histology and biology of lens. *Optometry Today*, 23-30. Consultado en www.optometry.co.uk, febrero 15 de 2009.
- Vij, N., Roberts, L., Joyce, S., & Chakravarti, S. (2005). Lumican regulates corneal inflammatory responses by modulating fas-fas ligand signaling. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46, 88-95.
- Wallentin, N., Wickstrom, K., & Lundberg, C. (1998). Effect of cataract surgery on aqueous TGF-beta and lens epithelial cell proliferation. *Investigation in Ophthalmology and Vision Science*, 39, 1410-1418.
- Wormstone, I.M., Tamiya, S., Anderson, I., & Duncan, G. (2002). TGF-beta2-induced matrix modification and cell transdifferentiation in the human lens capsular bag. *Investigation in Ophthalmology and Vision Science*, 43(7), 2301-2308.
- Wormstone, I.M. (2002). Posterior capsule opacification: a cell biological perspective. *Experimental Eye Research*, 74(3), 337-347.
- Yao, K., Tan, J., Ye, P., Wang, K., Xu, W., ShenTu, X., & Tang, X. (2007). Integrin beta1-mediated signaling is involved in transforming growth factor-beta2-promoted migration in human lens epithelial cells. *Molecular vision*, 13, 1769-1776.
- Zelenka, P.S. (2004). Regulation of cell adhesion and migration in lens development. *The International journal of developmental biology*, 48(8-9), 857-865.
- Zhaohui, Z. & Shouzhi, H. (1999). An experimental study of the tumour necrosis factor levels in aqueous humor after traumatic cataract and intraocular lens implantation. *Chinese Medical Sciences Journal*, 14(1), 64-66.
- Zhou, Z. & He, S. (1998). An experimental study of the tumour necrosis factor level in aqueous humor after transscleral fixation of intraocular lens. *Yan Ke Xue Bao*, 14(1), 9-12.