



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA
DE LA LUZ I.A.P.
DEPARTAMENTO DE CÓRNEA

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN FUNDACIÓN
CONDE DE VALENCIANA I.A.P.

**CONCENTRACIÓN DE UREA EN
HUMOR ACUOSO COMO CAUSA DE ENDOTELIOPATÍA**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANO OFTALMÓLOGO

PRESENTA:
DRA. INGRID VANESA GONZÁLEZ LEÓN

Asesor de Tesis:

DRA. REGINA VELASCO RAMOS
DR. OSCAR BACA LOZADA
DR. ALEJANDRO BABAYÁN SOSA
DR. OSCAR FERNANDEZ VIZCAYA

Tutor:

DR. VICTOR MANUEL BAUTISTA DE LUCIO



MEXICO, D.F.

Febrero 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Éste trabajo se realizó en el Departamento de Córnea del Hospital de Nuestra Señora de la Luz, bajo la dirección de la Dra. Regina Velasco Ramos, en el departamento de Microbiología y Proteómica Ocular de la Unidad de Investigación del Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana” dirigido por el Dr. Víctor Manuel Bautista de Lucio. Éste trabajo fue apoyado por los proyectos CONACYT – SALUD 126779.

***A mi madre,
Gracias por tu eterno apoyo.***

***Un gran agradecimiento a las personas
tan especiales en mi vida, por su
incondicional apoyo y amor.***

***Sin olvidarme de nadie en particular y
queriendo mencionar a cada uno en mi corazón...
Muchas gracias!!!***

INDICE

Introducción	1
Objetivos	10
Material y Métodos	11
Resultados	19
Discusión	29
Conclusiones	32
Bibliografía	33

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades que producen insuficiencia renal crónica (IRC) tienden a manifestarse inicialmente a través de otro síndrome (*síndrome nefrítico, síndrome nefrótico, alteraciones del sedimento, insuficiencia renal aguda, etc...*) o por sus expresiones sistémicas (*Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica*). Cuando la tasa de filtrado glomerular es del 25%-35% de lo normal, se produce hiperazoemia y aparecen las manifestaciones iniciales. Si el filtrado glomerular (FG) es del 20%-25% de lo normal, aparece una insuficiencia renal manifiesta. El diagnóstico de IRC en las fases iniciales es habitualmente casual, debido a una determinación rutinaria de urea o creatinina o al estudiar otra enfermedad intercurrente⁽³⁻⁵⁾.

Las causas de IRC son variadas, entre ellas se encuentran: DM (41%), HAS y vascular (28%), glomerulonefritis (11%), enfermedades quísticas y hereditarias (3%), otras (12%) y de causa desconocida (5%)⁽³⁾.

La identificación precoz de los pacientes con insuficiencia renal (IR) permite retrasar la progresión de la enfermedad renal y modificar los factores de riesgo asociados. La creatinina (Cr) puede permanecer dentro del rango normal en algunos pacientes con insuficiencia renal. La utilización de ecuaciones permite estimar mejor el filtrado glomerular (FG). La identificación precoz de los pacientes con insuficiencia renal permite realizar tratamientos que limitan la progresión del daño renal y modificar los factores de riesgo asociados que contribuyen al aumento de la morbilidad en estos pacientes⁽¹⁾.

En esta labor de detección el papel clave lo juegan los equipos de atención primaria. Dado que, en sus estadios iniciales, la enfermedad renal es habitualmente asintomática, su identificación suele tener lugar de forma accidental o en análisis solicitados en pacientes de riesgo, como hipertensos o diabéticos. El parámetro que se utiliza con más frecuencia para estudiar la función renal es la creatinina sérica (Cr), pero sus valores no se elevan por encima del rango normal hasta que se ha producido un deterioro significativo del filtrado glomerular (FG). Además, el descenso progresivo de masa muscular que se asocia con la edad hace que la Cr no ascienda a pesar de la pérdida fisiológica progresiva de FG^(4,9).

El definir insuficiencia renal por debajo de 60 ml/min/1,73m² viene dado porque, incluso en pacientes añosos, esos valores representan un deterioro del FG mayor que el «fisiológico» y por que a partir de esa cifra de FG aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica, el riesgo cardiovascular, la anemia y las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico⁽⁸⁾.

Aunque no se observa que en los pacientes con insuficiencia renal oculta hubiera una mayor incidencia de diabetes, sí encontramos una incidencia elevada de otros factores de riesgo cardiovascular como son la hipertensión arterial, el sobrepeso y la anemia. Además de asociarse a un aumento de los factores de riesgo cardiovascular, la insuficiencia renal por sí sola se está reconociendo más como un factor de riesgo independiente. Por debajo de 60 ml/min/1,73m² se recomienda iniciar la prevención cardiovascular^(1,8).

La clasificación de la enfermedad renal crónica se realiza mediante la cuantificación del filtrado glomerular. El método de referencia para calcular el filtrado glomerular es el aclaramiento de inulina, pudiendo utilizarse como alternativa el aclaramiento de otras sustancias exógenas, marcadas habitualmente con isótopos radioactivos⁽²⁾. Estos procedimientos son imposibles de aplicar en la actividad clínica cotidiana. En enfermos con insuficiencia renal avanzada se ha comprobado que hay una buena correlación entre el filtrado glomerular y la media aritmética de los aclaramientos de urea y creatinina⁽³⁻⁶⁾. Las Guías Clínicas Canadiense, Europea y Australiana, recomiendan este método para medir el filtrado glomerular en este tipo de enfermos⁽⁷⁻¹⁰⁾. Para evitar la necesidad de recoger la orina durante 24 horas, se han creado diversas fórmulas para estimar el filtrado glomerular a partir de la concentración plasmática de creatinina y de otras variables analíticas, demográficas y antropométricas. Las más utilizadas son la fórmula de Cockcroft-Gault normalizada para $1,73\text{m}^2$ (CG)⁽¹¹⁾ y la fórmula abreviada derivada del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). La ecuación de CG se obtiene con cuatro parámetros (concentración sérica de creatinina, edad, peso y sexo), y la MDRD abreviada con otros cuatro (concentración sérica de creatinina, edad, sexo y raza negra) Tabla.1.

La comparación de las ecuaciones CG y MDRD es controvertida. Una revisión de este tópico realizada recientemente concluye que la mayoría de los resultados son favorables a la ecuación MDRD aunque hay estudios con resultados opuestos⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. El método utilizado para determinar la concentración de creatinina y las características de la población analizada pueden explicar estas discordancias. La ecuación CG es en realidad una estimación del aclaramiento de creatinina⁽¹⁰⁾.

Tabla.1 Parámetros antropométricos y características de los pacientes con creatinina normal según la F.G. mayor o menor de 60ml/min/1.73m²

Parámetro	>60	< 60	P
Edad (años)	70+/- 12	52+/-18	<0.001
Sexo(fem)	86.5%	62.4 %	<0.001
Talla (m)	1.55+/-9.54	1.61+/-10.9	<0.001
Peso (kg)	68.5+/-11	69.9+/-14.4	0.349
S.C (m ²)	1.67+/-0.16	1.73+/-0.19	0.005
IMC (kg/m ²)	28.4+/-4.6	26.6+/-4.6	<0.001
Creat. (mg/dl)	1.1+/-0.1	0.8+/-0.1	<0.001
Urea (mg/dl)	47+/-12	36+/-4	<0.001
Hb (g/dl)	13.8+/-1.3	14.2+/-1.6	0.001
Hto(%)	41.7+/-4	42.8+/-3.8	0.006
HTA (%)	46.1	23.6	<0.001
AINEs (%)	2.8	4.3	0.483
DM (%)	17.3	14.6	0.477

La funcionalidad renal en sangre puede ser valorada a través de la determinación de urea, que es el producto terminal del metabolismo proteico, formada en el hígado a partir del amoniaco y posteriormente eliminada por el riñón ([Wittwer y Böhmwald, 1986](#)), así como a través de la determinación de creatinina, que es un producto del desdoblamiento no enzimático espontáneo de la fosfocreatina en el músculo ([Chew y Dibartola, 1992](#)), siendo excretada sin cambios a través del riñón; en la mayoría de las especies esto ocurre sólo por filtración, tomándose los niveles de creatinina en el plasma como una medida de la tasa de filtración glomerular

([Macdougall, 1991](#)). Sin embargo, algunos factores extrarenales pueden afectar transitoriamente el nivel de la creatinina como la mionecrosis masiva o el ejercicio extenuante prolongado ([Chew y Dibartola, 1992](#)).

Debido a que en muchas ocasiones no se dispone de una muestra de sangre premortem ([Appleby y col., 1990](#)) y a que la descomposición y contaminación de la sangre ocurre rápidamente después de la muerte, se han utilizado como alternativas fluido cerebroespinal y fluido intraocular para determinar algunos parámetros ([Palmer y col., 1985](#); [Scott y col., 1995](#)); esto se debe a que el globo ocular es una estructura aislada y bien protegida anatómicamente (Lane y Lincoln, 1985), permitiendo que el humor acuoso y el humor vítreo se mantengan estables en su composición y bien preservados por algunas horas después de la muerte (Lane y Lincoln, 1985, [Meyer y Hardvey, 2000](#)).

Ambas cámaras contienen el humor acuoso, éste es un líquido claro, transparente y de consistencia acuosa ([Bloog y Coles, 1970](#)), producido en el epitelio ciliar de los procesos ubicados en el cuerpo ciliar en la cámara posterior, a través de un proceso que combina difusión pasiva, transporte activo y ultrafiltración ([Junqueira y Carneiro, 1996](#)). Desde la cámara posterior el fluido avanza a través de la pupila y circula en la cámara anterior ([Rathbone, 1995](#)).

El humor acuoso está compuesto por: agua, aminoácidos, enzimas proteolíticas, histamina, cloro, bicarbonato, lactato, ascorbato, fosfato, piruvato, sodio, potasio, magnesio, prealbúminas, albúminas, globulinas

([Bloog y Coles, 1970](#)), urea y creatinina (Lane y Lincoln, 1985), LDH y CK ([Stewart y col., 1985](#)). Es importante mencionar que las proteínas presentes en el humor acuoso, están en mucho menor cantidad que en el plasma, representando alrededor del 0.5% ([Slatter, 1990](#)). La composición del humor acuoso es modulada por un mecanismo de permeabilidad selectiva denominado barrera hematoacuosa (Isumisawa y Kotani, 1991), la que se ubica entre la sangre de los capilares del estroma ciliar y el humor acuoso de la cámara posterior ([Slatter, 1990](#); [Rathbone, 1995](#)).

Las funciones del humor acuoso son mantener la forma y funcionalidad del ojo ([Izumisawa y Kotani, 1991](#)), llevando nutrientes a los tejidos que baña como el iris y la córnea, recibiendo los desechos del metabolismo de estos tejidos ([Slatter, 1990](#)), además, preserva la transparencia de la córnea ([Bloog y Coles, 1970](#)) y mantiene la presión intraocular relativamente constante ([Rathbone, 1995](#)).

El análisis del humor acuoso ha sido utilizado como diagnóstico en seres humanos ([Stewart y col., 1985](#)), existiendo también estudios en animales tanto de humor acuoso como de humor vítreo (Lane y Lincoln, 1985; [Urcullú, 1991](#))⁽¹¹⁾. En animales, la concentración de Ca, Mg, P, K y creatinina, son bajas en concentraciones en humor acuoso en comparación con la sangre; concentraciones de Na y urea son similares en sangre y humor acuoso. Ca, P y concentraciones de creatinina son bajas en humor vítreo. Existe una alta correlación mostrada entre la concentración de urea sanguínea con la del humor acuoso y vítreo⁽¹²⁾.

[Stewart y col. \(1985\)](#), realizaron una evaluación de las concentraciones de proteínas, CK y LDH en humor acuoso de perros, gatos, caballos y vacas sanas. También se han analizado los niveles de urea *postmortem* en caninos como un indicador de urea *antemortem* ([Palmer y col., 1985](#)), en gatos se han determinado las correlaciones entre los niveles de urea en humor acuoso y el diagnóstico *postmortem* ([Appleby y col., 1990](#)). Por su parte, [Izumisawa y Kotani \(1991\)](#), determinaron concentraciones de proteínas totales e inmunoglobulinas en humor acuoso en caninos^(11,12).

[Palmer y col. \(1985\)](#), establecieron una relación en caninos que presentaban elevados niveles de urea en suero *premortem* con varias lesiones renales diagnosticadas *postmortem*, las cuales correspondieron a cambios degenerativos e inflamatorios en variados estados y de distinta duración⁽¹¹⁾.

La urea es un compuesto cristalino presente en la orina y, en pequeña cantidad, en la sangre, la linfa, etc. Constituye la vía de excreción fundamental del amoníaco (ciclo de la citrulina) que se origina durante el catabolismo de los aminoácidos. El análisis del contenido de urea en sangre puede ser utilizado en la evaluación de la función renal o en el seguimiento de la eficiencia de la hemodiálisis⁽³⁾.

Una buena correlación de urea entre la sangre y su contenido en lágrima, en una población sana se ha descrito anteriormente, y cuando un estudio similar se realizó en una población menor de pacientes sometidos a hemodiálisis, una buena correlación entre lágrimas y la sangre se encontró en el caso de ambas muestras antes y postdializadas (Kang et al., 1988).

Sin embargo, este estudio no tuvo en cuenta el hecho de que la importante actividad de la arginasa con frecuencia se puede detectar en muestras de lágrima (Kaha'n y Hajas, 1973; Kaha'n et al, 1979). En consecuencia, la buena correlación entre la sangre y lágrimas no es un fenómeno general por lo que se encuentra en gran expectativa la seria correlación que puede haber de urea en sangre con respecto al humor acuoso^(1,3).

La diabetes mellitus tiene un efecto perjudicial significativo en la morfología, fisiología, y el aspecto clínico de la córnea. La formación, la acumulación, y la resultante toxicidad de los tejidos de los AGEs (producto avanzados de glicosilación final) están fuertemente asociados con el desarrollo de muchas complicaciones patológicas de la diabetes y el envejecimiento normal corneal (aumento en el entrecruzamiento de las fibras del colágeno que da lugar a un deterioro de la función del tejido)^(2,3). Las alteraciones de la córnea en los pacientes diabéticos, como disminución de la sensibilidad o defectos epiteliales ya han sido documentados. La córnea diabética es reconocida como una córnea de alto riesgo, éste es el resultado de la inestabilidad endotelial lo cual produce una alta susceptibilidad al estrés quirúrgico y otros desordenes oculares⁽¹⁾.

Un análisis de datos muestra que el endotelio corneal de pacientes diabéticos difiere en el promedio de células endoteliales de pacientes no diabéticos. La densidad celular es más baja en diabéticos tipo 1 con respecto a tipo 2 y el pleomorfismo y polimegatismo es incrementado, predominando en tipo 1⁽¹⁾. Por lo consiguiente, el pleomorfismo, polimegatismo y bajo conteo endotelial, están relacionados con el daño del endotelio corneal; y estudios recientes han informado que la arginasa tipo II (isoenzima extrahepática) se puede encontrar en concentraciones aumentadas en proporción con respecto a la urea en humor acuoso, por lo que es de interés principal estudiar la correlación de urea con la presencia de endotelio patía.

Es importante tener presente las siguientes definiciones:

- A. *La Nefropatía Diabética (ND)*: presencia de microalbuminuria (20–200 µg/min o 30–300 mg/día, o un índice albúmina/creatinina de 30-300 mg/g), en ausencia de otros signos de enfermedad renal.
- B. *Insuficiencia Renal Terminal Tratada (IRT)*: pacientes con insuficiencia renal crónica que reciben tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis o trasplante⁽⁹⁾.

OBJETIVO

Identificar los valores de normalidad de concentración de urea en humor acuoso y su correlación con la concentración plasmática

GENERAL

Concentraciones normales de urea plasmática y de humor acuoso vs concentraciones anormales

PARTICULAR

Establecer relación de la concentración plasmática de urea con respecto a su concentración en humor acuoso y los cambios morfológicos y de conteo celular en la microscopía especular

HIPÓTESIS

Valorar la concentración de urea con respecto a la endoteliopatía diabética

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y experimental con pacientes del servicio de Segmento Anterior, Retina y Glaucoma de la Fundación Hospital “Nuestra Señora de la Luz” I.A.P., durante el periodo de marzo a octubre del 2011, a quienes se les realizó una paracentesis de cámara anterior. Se incluyeron pacientes sanos (grupo control) y pacientes con Insuficiencia Renal, cual fuere la causa de ésta; que contaran con exámenes de laboratorio de glucosa, urea y creatinina plasmática, microscopía especular; sin patologías oculares asociadas y que hubieran aceptado participar en la realización de nuestro estudio firmando un consentimiento informado.

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes del grupo control sin ninguna patología oftálmica o sistémica asociada, para comparar los resultados con pacientes nefrópatas de la misma edad
- b) Pacientes con insuficiencia renal crónica (causa variable) que se encuentren en descontrol de urea y creatinina plasmática
- c) Edad comprendida entre la segunda y sexta década de vida
- d) Evaluación de la densidad de las células endoteliales y la morfología, de éstos pacientes (Microscopio Especular de no contacto TOPCON SP 22)

Criterios de exclusión

- a) Patología oftálmica previa o presente (corneal)

- b) Cirugía oftálmica previa: cirugía refractiva, implantación de LIO intraocular primaria o secundaria
- c) Aplicación de medicamento tópico oftálmico, excepto lubricantes

Toma de muestra de humor acuoso

En pacientes sanos que se sometieron a cirugía de catarata.

1. Asepsia y antisepsia ocular, antibiótico tópico, campos estériles, opsite y blefarostato
2. Se realizó paracentesis en el meridiano de M10 con jeringa de insulina de con aguja ultrafina de 30G
3. Se tomaron 100-150 microlitros de humor acuoso de cámara anterior, previa a la aplicación de azul de trípango
4. Se mantuvieron en congelación a -80° para su transportación y estudio

Toma de muestra de sangre

Se tomó muestra sanguínea en tubo de tapa amarilla para análisis bioquímico de 6 elementos, la cual fue refrigerada y procesada.

ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE UREA

Existen diversas técnicas para determinar la concentración de urea sérica, los métodos cuantitativos más empleados son:

- a) Determinación con xantidrol, la cual puede realizarse gravimétricamente, colorimétricamente y nefelométricamente; por la cuantificación de nitrógeno por el método de Kjeldahl
- b) Determinación colorimétrica con dimetilgloxima o con p-dimetilaminobenzaldehído.

Actualmente los métodos que utilizan la ureasa (urea-aminohidrolasa E.C.3.5.1.5) son los más utilizados. Ésta enzima hidroliza la urea formando amonio y bióxido de carbono, empleados para cuantificar el contenido de urea en la muestra problema. Uno de los métodos más específico y rápido es el sistema acoplado de ureasa/glutamato deshidrogenasa (GLDH) que se emplea en equipos automatizados⁽⁴⁾.

Valores de referencia en suero: 14-38 mg/dL (2.33-6.32mmol/L)

Método de Berthelot

La urea del suero hidrolizada por ureasa, amoníaco producido se hace reaccionar con fenol-hipoclorito, utilizando como catalizador nitropusiato de sodio, formándose azul de indofenol, el cual se cuantifica fotométricamente a 560nm. El fenol es un reactivo corrosivo que se puede sustituir por salicilato para obtener indofenol verde, el cual absorbe a 570nm⁽⁴⁾.

RANGOS DE REFERENCIA

* Glucosa	70 – 110 mg/dl
* Urea	10 – 50 mg/dl
* Creatinina	0.6 – 1.30 mg/dl

Se realizó el análisis bioquímico con el método enzimático automatizado con el equipo Cobas 1100 (Figura.1).

-SUERO

-HUMOR ACUOSO



Figura.1

PARÁMETROS DE INSUFICIENCIA RENAL

El daño renal se define como anomalías patológicas o marcadores de daño, incluyendo anomalías en las pruebas de sangre o de orina o estudios de imagen.

La presencia de enfermedad renal crónica debe ser establecida, basada en la presencia de daño renal y el nivel de la función de filtración renal (FG), independientemente del diagnóstico.

Entre los pacientes con IRC, el estadio de la enfermedad deben ser asignados en función del nivel de la función renal, independientemente del diagnóstico, de acuerdo a la siguiente Tabla.2:

Tabla.2 Estadios de Función Renal

<i>ESTADIO</i>	<i>DESCRIPCION</i>	<i>NIVEL DE FUNCION RENAL (mL/min/1.73m²)</i>
1	Daño renal con normal o ↑ nivel de F.R.	≥ 90
2	Daño renal con leve ↓ nivel F.R.	60 – 89
3	Moderada ↓ nivel F.R.	30 – 59
4	Severa ↓ nivel F.R.	15 – 29
5	Daño renal	< 15 (o diálisis)

Estimación de la función renal por fórmula

Fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

La Fórmula MDRD estima el IFG usando los niveles de creatinina en plasma y la edad, además de multiplicadores para ajustar la mejor estimación de acuerdo a la raza y el género⁽³⁾.

$$IFG \text{ estimada} = 186 \times \text{Creat. plasmática}^{-1.154} \times \text{Edad}^{0.203} \times 1.21 (\text{afroamericano}) \times 0.742 (\text{mujer})$$

Los laboratorios deben reportar la función renal estimada por fórmulas a todos los pacientes según recomendaciones de Organizaciones internacionales.

- ✓ En pacientes con $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ la diferencia entre FG estimado y medido es de -5.5 a $0.9 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Limitaciones

- La fórmula fue validada en una población de edad media de USA con un grupo importante de pacientes con deterioro de la función renal
- Solamente el 6 % de la población evaluada era diabética
- No es útil para la evaluación de FG en niños, adultos mayores de 75-85 años y pacientes embarazadas
- En pacientes con $FG > 60 \text{ ml/min/ 1.73 m}^2$ la diferencia entre FG estimado y medido es de -29 a $3.3 \text{ ml/ min/1.73 m}^2$

Los rangos normales de IFG, ajustados a la superficie del cuerpo, son⁽⁵⁾:

Varones: $70 \pm 14 \text{ mL/min/m}^2$

Mujeres: $60 \pm 10 \text{ mL/min/m}^2$

El IFG puede disminuir debido a hipoproteinemia y puede aumentar debido a una constricción de la arteriola eferente.

MICROSCOPIA ESPECULAR

Se realizó en cada uno de ellos una microscopía especular de no contacto de la zona central con el Topcon SP22 (figura.2) y posteriormente se analizaron las imágenes en un ordenador con el sistema Imagenet 1.52 para Windows 95. Se evaluaron la densidad celular, el área celular media, el coeficiente de variación y la hexagonalidad celular.



Figura.2 Microscopio Especular TOPCON SP22

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar (DS). Se utilizó el test de Mann Whitney y el método de Spearman y ANOVA para datos comparativos. La correlación entre los diferentes métodos se hizo mediante el coeficiente de Pearson.

Para la comparación de medias se ha utilizado el *test* de Student para datos pareados y no pareados. La comparación de porcentajes se hizo mediante la prueba χ^2 . Los valores de $p < 0,05$ se han considerado estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Se analizaron 65 pacientes, de los cuales 34 pacientes eran del grupo control y 31 de los pacientes con IRC, 36 de sexo femenino y 29 masculinos de los cuales 18 pacientes femeninos y 15 masculinos eran controles; 18 pacientes femeninos y 11 masculinos con patología renal (Tablas 1 y 2). Las edades comprendidas de ambos grupos fluctuaron entre los rangos de 24-89 años con una media de 57.5 años y desviación estándar de 13.47+/- 1.3 años (Gráfica.1).

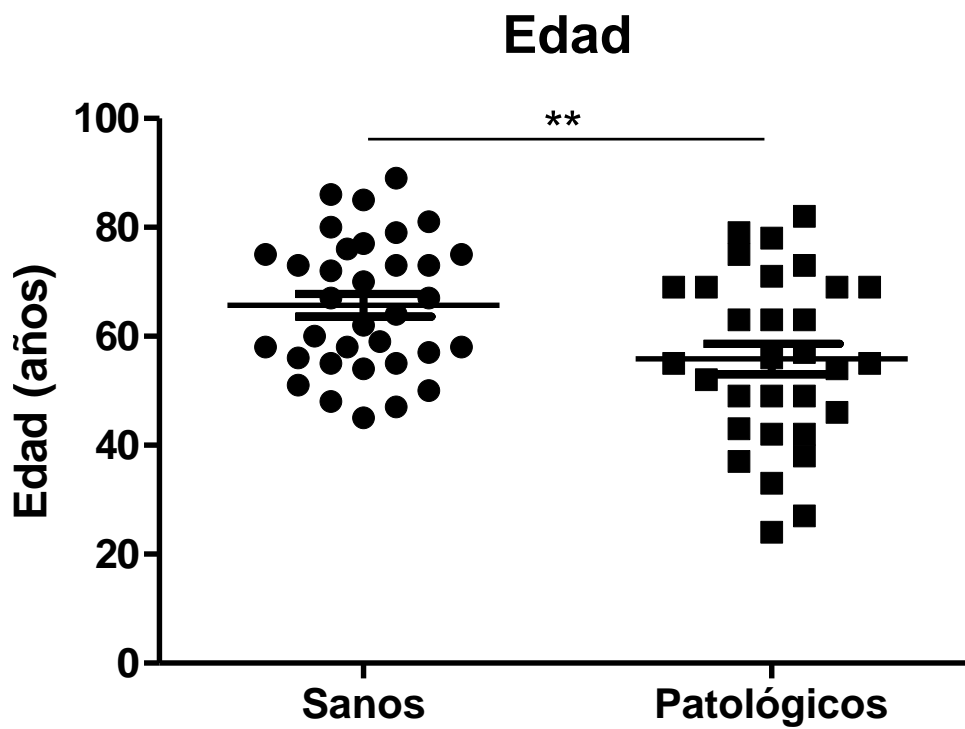
Los resultados obtenidos fueron variables, mostrándonos una gráfica global de datos con correlación negativa con respecto a los pacientes con IRC, ya que existe una relación inversamente proporcional (la concentración de urea aumentada en H.A. disminuye el conteo endotelial en un -26%. Los pacientes control se encuentran en una correlación directamente proporcional en un +4% (Gráfica.7).

Tabla.3 **GRUPOS POR EDADES EN CONTROLES**

	NO.	H	M
40-49	3	1	2
50-59	11	6	5
60-69	5	4	1
70-79	9	2	7
80-89	5	2	3

Tabla.4 **GRUPOS POR EDADES EN IRC**

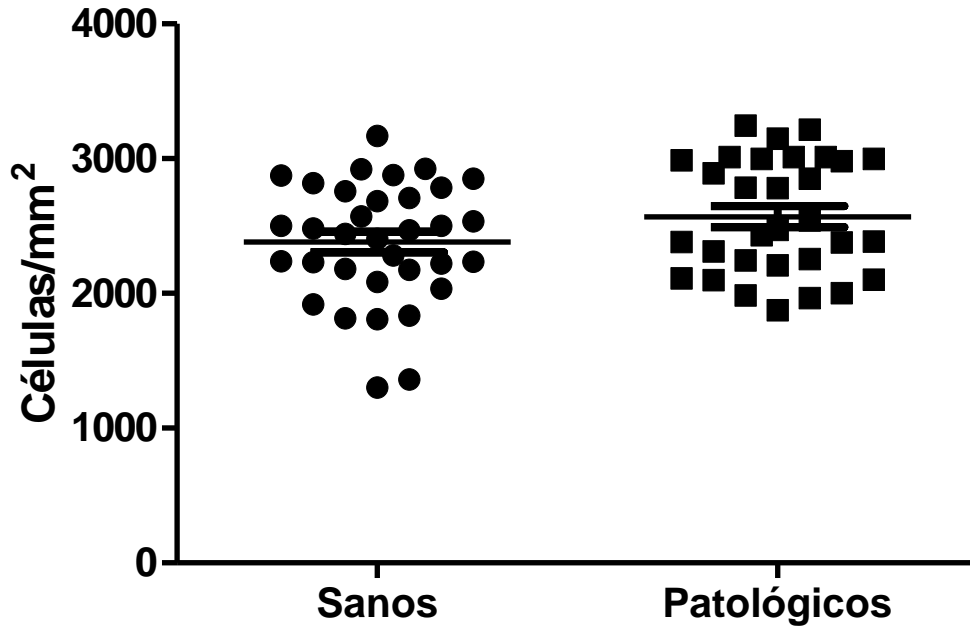
	NO.	H	M
20-29	2	0	2
30-39	3	1	2
40-49	7	3	4
50-59	6	2	4
60-69	7	5	2
70-79	6	3	3
80-89	1	0	1



** p=0.005

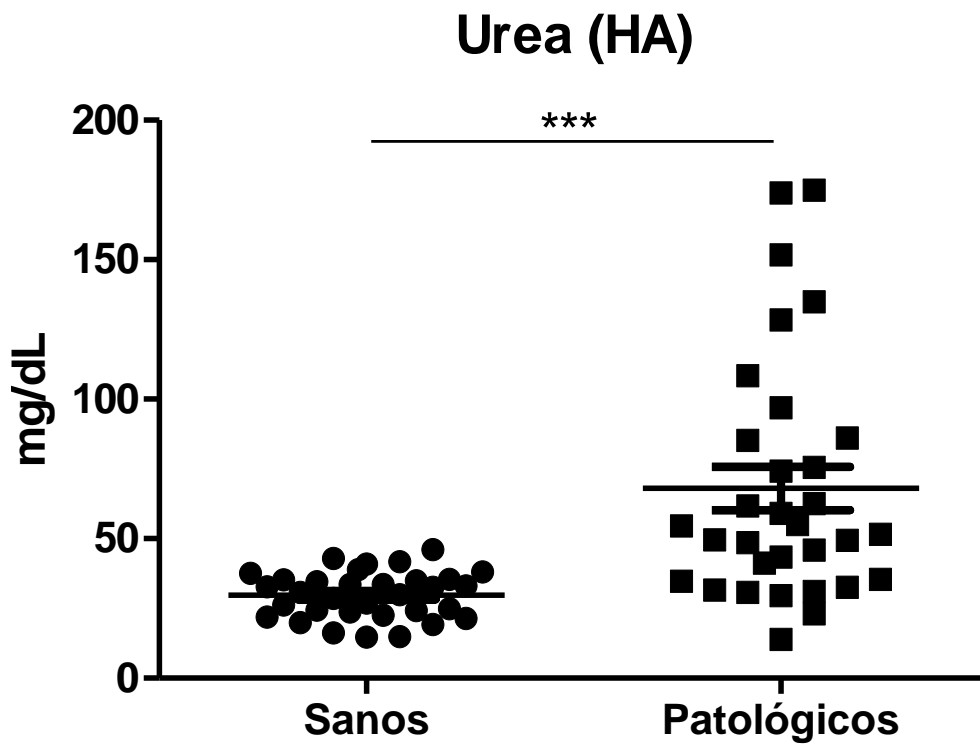
Gráfica.1 **Distribución de edades de pacientes sanos y patológicos:** se obtuvieron edades muy similares, mostrándose que los pacientes con IR fueron más jóvenes que los sanos con una P estadísticamente significativa.

M.E.



** p=0.005

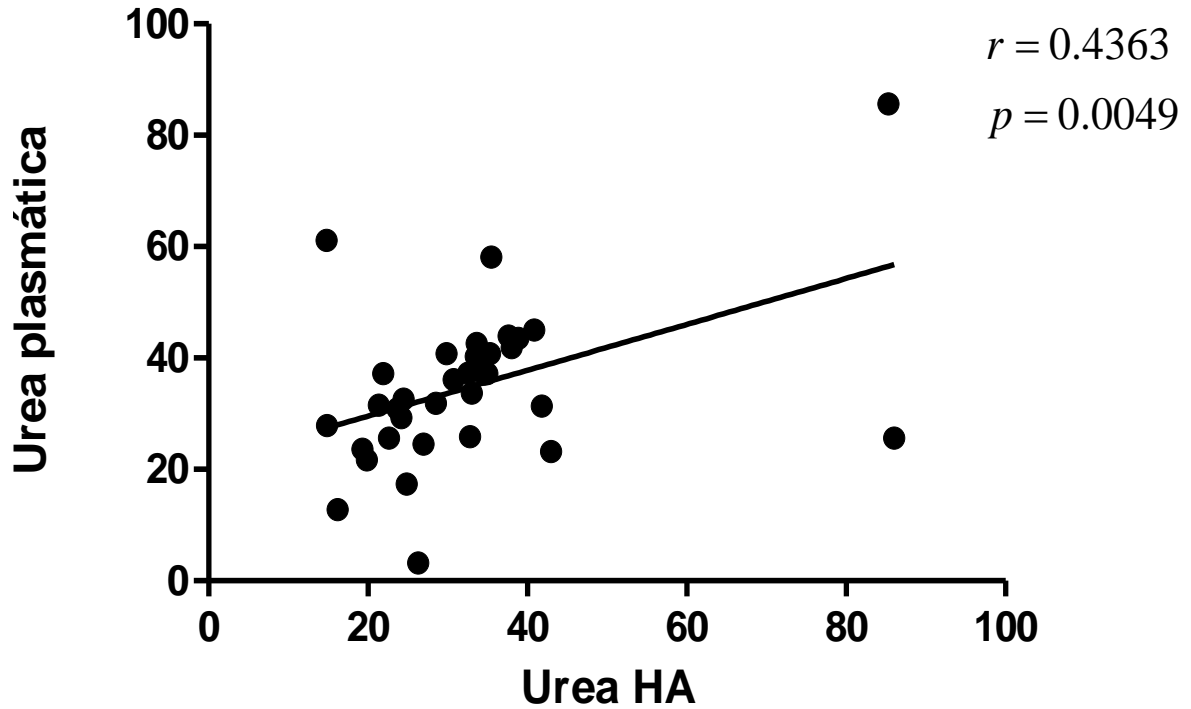
Gráfica.2 **Conteo endotelial de pacientes sanos y patológicos:** la concentración de las células endoteliales de pacientes sanos con respecto a los enfermos, no se encontraron estadísticamente significativa (p = 0,0614).



*** $p < 0.0001$

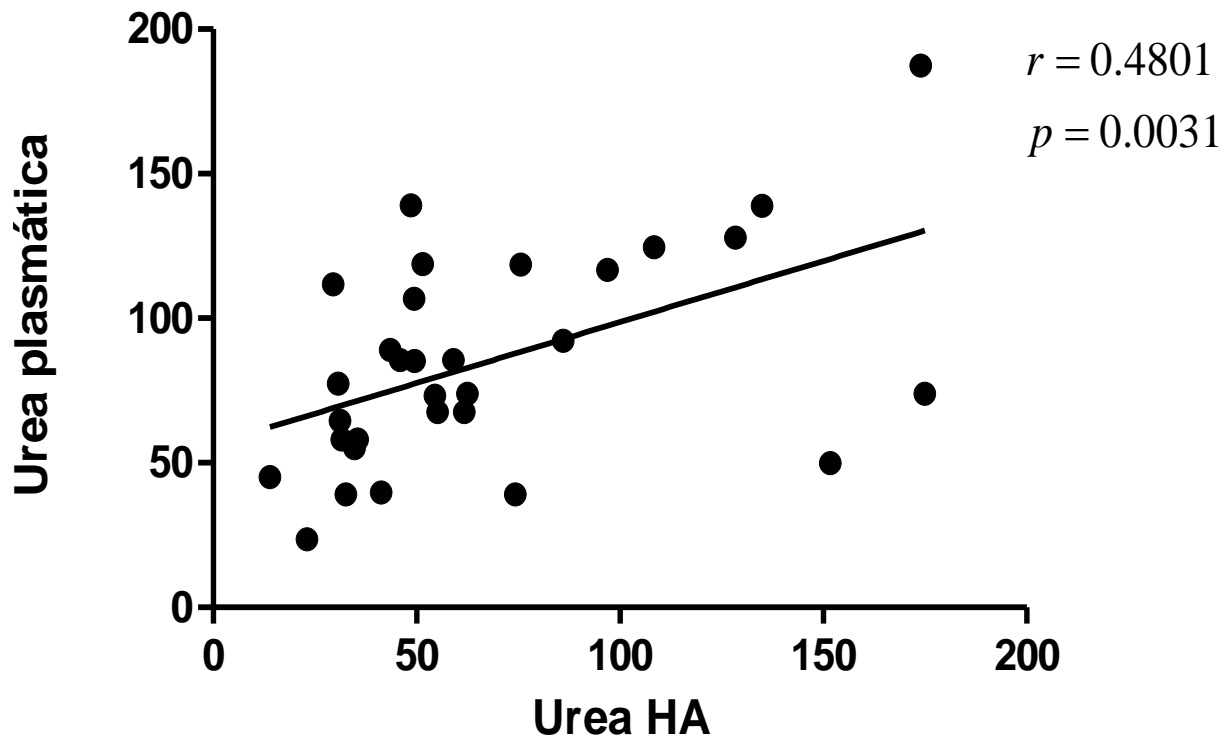
Gráfica.3: **Concentración de Urea en el Humor Acuoso:** es mayor la concentración de urea en H.A. en pacientes con IRC con respecto a los controles.

Urea HA vs Urea Sanos



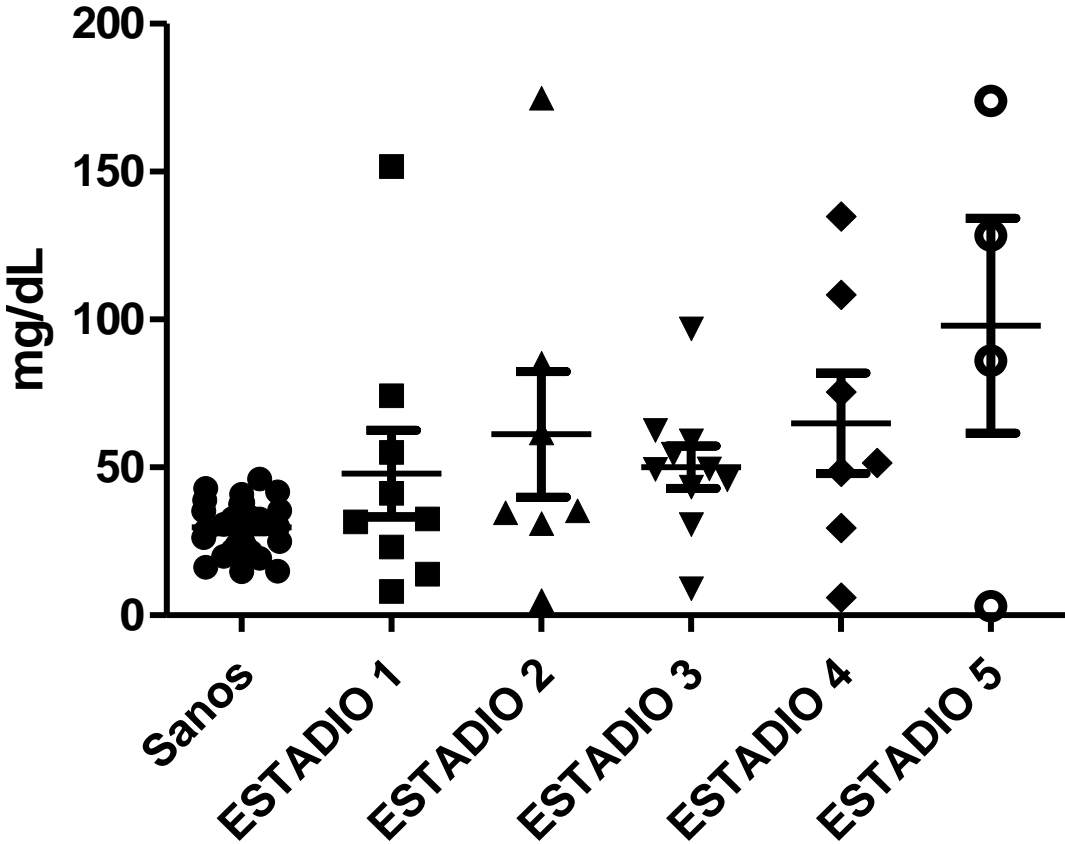
Gráfica.4 **Concentración de Urea en H.A. en relación con la plasmática:** la correlación fue estadísticamente significativa ($p = 0,0049$) y se puede definir que hay una mayor tendencia de daño renal, a una mayor concentración de urea en el humor acuoso.

Urea HA vs Urea Patologicos

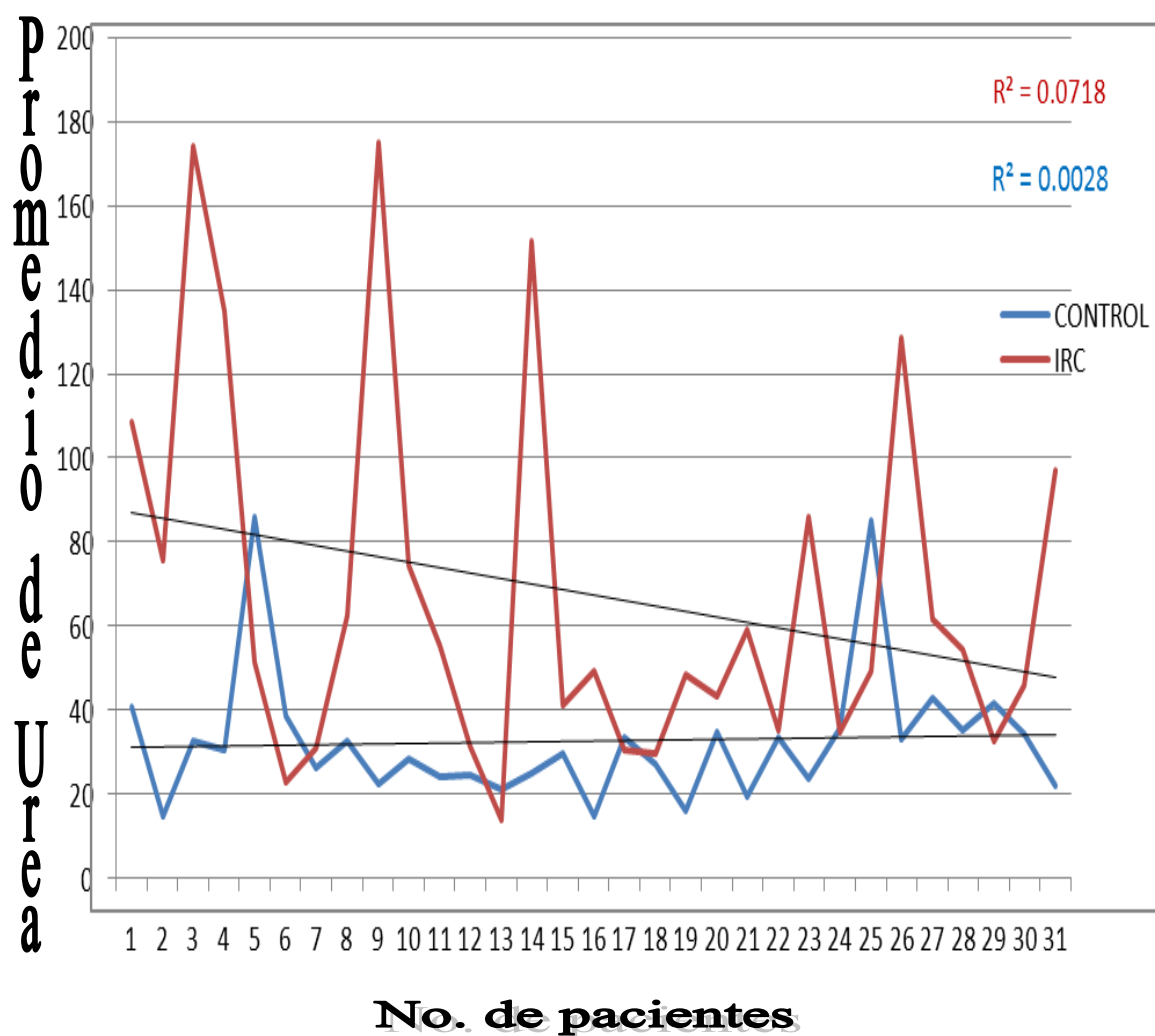


Gráfica.5 Concentración de Urea en H.A. en relación con la plasmática en **pacientes patológicos**: la correlación no es estadísticamente significativa pero si existe una tendencia de que a mayor daño renal, hay una mayor concentración de urea en H.A.

Urea (HA) subgrupos



Gráfica.6 Concentración de Urea en H.A. con respecto al estadio de IFG: existe una correlación ascendente respecto a mayor concentración de urea en H.A. y el avance del estadio de la FG.



Gráfica.7 **Correlación de concentración de urea en H.A. con respecto a la M.E.:** se observa una correlación negativa en los pacientes con IRC, y una correlación (ligeramente) positiva en los pacientes sanos.

Tabla.5 ESTADIOS POR F.G. DE PACIENTES PATOLOGICOS SEGUN SU CONCENTRACIÓN EN H.A.

1	2	3	4	5
23.08	31.15	62.52	108.36	173.99
74.31	174.93	49.5	75.59	86.1
55.15	35.47	30.71	134.91	128.4
31.62	34.69	43.46	51.52	
13.97	61.77	59.03	29.53	
151.7	85.32	49.4	48.66	
41.27		54.55		
32.61		45.96		
		96.96		

Tabla.6 ESTADIOS POR F.G. EN PACIENTES PATOLÓGICOS SEGÚN SU CONCENTRACION PLASMÁTICA.

1	2	3	4	5
23.6	64.6	73.9	124.5	187.4
39.11	73.95	85.3	118.65	92.3
67.61	58.1	77.34	138.9	127.9
58.05	55	89	118.7	
45.05	67.6	85.6	111.7	
49.89	85.64	106.7	139	
39.8		73.3		
39.1		85.6		
		116.7		

DISCUSION

En el presente estudio, realizado en pacientes sanos y enfermos con enfermedad renal crónica, de cualquier estadio, analizamos principalmente el grado de concordancia y correlación existente entre la concentración de urea en el humor acuoso con respecto a la urea plasmática y su relación con el grado de filtración glomerular, así como la edad y el conteo endotelial en la microscopía especular.

Nuestro rango de edad fue amplio, sin enfocarnos específicamente a alguna patología específicas productoras de la insuficiencia renal, por lo que se trato de ampliar a todas las patologías, obteniendo en un 98% producida la IRC por la diabetes mellitus.

Stewart y col. (1985), publicaron un estudio similar al nuestro pero en animales post mortem, analizando la concentración de Ca, Mg, P, K y creatinina, encontrando bajos niveles de concentración en humor acuoso en comparación con la sangre; concentraciones de Na y urea similares en sangre y humor acuoso. Ca, P y concentraciones de creatinina bajas en humor vítreo. Barrot y col., comentaron la existencia de una alta correlación mostrada entre la concentración de urea sanguínea con la del humor acuoso y vítreo.

La normalidad encontrada de concentración de plasmática con relación a la concentración de humor acuoso es 1:0.4363 con un valor de p

<0.0049 como estadísticamente significativo, con el método de Spearman, lo cual no ha sido reportado en previos estudios.

Las concentraciones normales de urea plasmática y de humor acuoso vs concentraciones anormales se encuentran con una relación directamente proporcional al grado de afectación renal con respecto al índice de filtración glomerular, en donde la urea sanguínea se difunde al humor acuoso libremente.

En el conteo endotelial de la microscopía especular, se observaron algunas variantes con respecto a la edad, ya que como se sabe: a mayor edad, existe mayor pérdida del conteo endotelial, que por lo consiguiente, en pacientes por arriba de la sexta década de vida, se puede presentar un gran sesgo en su conteo.

Beddhu y cols.⁽²⁰⁾, han comprobado que el estado nutricional introduce un sesgo importante en la ecuación MDRD. El valor MDRD se correlaciona negativamente con el estado de nutrición: los enfermos bien nutridos tienen valores MDRD desproporcionadamente más bajos que los enfermos con mal estado de nutrición. Estos datos han sido corroborados en nuestro estudio: conforme aumenta el IMC la ecuación MDRD subestima más el valor del filtrado glomerular medido como la media aritmética de los aclaramientos de urea y creatinina. Es decir, en enfermos con el mismo filtrado glomerular el valor MDRD será distinto según sea el IMC. Por todo lo anterior, es importante concientizarnos en estudios antropométricos específicos de cada uno de nuestros pacientes.

Schultz y cols., observaron alteraciones cuantitativas de células endoteliales en pacientes mayores con diabetes tipo 1. Algunos autores sugieren que el mecanismo de alteraciones morfológicas y funcionales de las células endoteliales se debe por acumulación del sorbitol intracelular que actúa como agente osmótico. El edema secundario de las células endoteliales es determinado por un enlentecimiento en el ciclo de Krebs lo cual ocasiona una consecuente reducción en la producción del ATP, necesaria para el funcionamiento de la bomba endotelial^(1,18).

De acuerdo a la hipótesis planteada, que a mayor concentración de urea, mayor daño corneal, esto no se ha podido establecer ya que se requiere de un seguimiento más prolongado de cada paciente con insuficiencia renal por diabetes mellitus y así, poder hacer una valoración más concreta del comportamiento de la urea con respecto a la endoteliopatía.

CONCLUSIONES

Existe una estrecha correlación entre la concentración de urea y el número de células endoteliales de los pacientes con IRC.

Con las limitaciones propias del número de casos analizados, podemos concluir que en nuestra población con insuficiencia renal crónica y su respectiva concentración de urea en humor acuoso, se tiene que aumentar el factor “n” de los pacientes para poder establecer una mayor correlación patológica, por lo que se continuará el estudio del protocolo.

Nuestro estudio es interesante por que no existe ningún estudio previo de la relación de urea en el humor acuoso en humanos y su relación con la patología ocular, por lo que tenemos que analizar otras variables para determinar el daño endotelial relacionado a la concentración de urea.

BIBLIOGRAFIA

1. Roszkowska Anna M., G. Tringali Carmelo, Colosi Pietro, A. Squeri Carlo, Ferreri Giuseppe; **“Corneal Endothelium Evaluation in Type I and Type II Diabetes mellitus”**; Institute of Ophthalmology, University of Messina, Italy; *Ophthalmologica* 1999;213:258–261
2. Kotecha Achal, Oddone Francesco, Sinapis Christos, Elsheikh Ahmed , Sinapis Dimitros, Sinapis Angelos, Garway-Heath David F.; **“Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus”**; *J Cataract Refract Surg Q 2010 ASCRS and ESCRS*; volumen 36:1822–1828
3. Ágnes Farkasa, Vámosa Rita, Bajorb Tamás, Müllnerc Nándor, Ágnes Lázaro, András Hrabác; **“Utilization of lacrimal urea assay in the monitoring of hemodialysis: conditions, limitations and lacrimal arginase characterization”**; 2nd Department of Ophthalmology II, Semmelweis University, Budapest, Hungary bKaba-Elzett Corp., Budapest, Hungary; Department of Medical Chemistry, Molecular Biology and Pathobiochemistry, Semmelweis University of Medicine, Budapest, Hungary; *Experimental Eye Research* 76 (2003) 183–192
4. Estrada Alva, León Barrera, Tovar Colín, Fuentes Mancilla, Ibañez Hernández, Lozano García; **“Fisiopatología diabética”**; Instituto Politécnico Nacional, 12va Edición; pág. 31-35

5. Egeblad y Werb; **“Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification”** National Kidney Foundation Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl 1):S1-S266.

6. Smith V. A.,Cook S.A.**“The Kidney Handbook”**; Academic press. Third edition. P 1-35

7. Pelletier CC. Lambert JL. Borchert M. **“Determination of glucose in human aqueous humor using Raman spectroscopy and designed-solution calibration”** Journal Article Research Support Applied Spectroscopy.2005 Aug. 59(8):1024-31

8. M. P. Rodrigo y M. R. Andrés; **“Detección de insuficiencia renal oculta en consulta de atención primaria mediante la aplicación de la ecuación MDRD-abreviada:análisis de 1.000 pacientes”**; Nefrología, Centro de Salud «Plaza del Ejército». Valladolid. Centro de Salud «Pintor Oliva». Palencia. Volumen 26. Número 3. 2006; pág. 339-343

9. V. Lorenzo y B. Martín Urcuyo; **“Análisis epidemiológico del incremento de insuficiencia renal terminal asociada a diabetes mellitus tipo 2”**; Nefrología Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. Servicio de Nefrología. Hospital Tamaragua. Tenerife. Vol. XX. Suplemento 5. 2000; pág. 77-81

10. J. L. Teruel, J. Sabater, C. Galeano, M. Rivera, J. L. Merino, M. Fernández Lucas, R. Marcén y J. Ortuño; **“La ecuación de Cockcroft-Gault es preferible a la ecuación MDRD para medir el filtrado glomerular en la insuficiencia renal crónica avanzada”**; Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Volumen 27. Número 3. 2007; pág. 313-319

11. J. Montoliu, J.M. Campistol, A. Cases, X.M. Lens y Ll. Revert; **“Mortalidad y factores pronósticos de supervivencia en la insuficiencia renal aguda grave que requiere diálisis”**; Servicio de Nefrología, Hospital Clínico de Barcelona y Departamento de Medicina. Universidad de Barcelona; Vol. IX. Núm.2. 1989; pág. 152-158

12. C. Gallardo, E. Paredes, J. Pérez; **“Histopathological study of canine liver and kidney and their relationship with blood and postmortem aqueous humour samples concentrations of urea, creatinine, proteins and enzymes activities (ALT and SAP)”**; Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias. Instituto de Patología Animal, Universidad Austral de Chile, Casilla 567, Valdivia, Chile. Arch. med. vet. v.35 n.1 Valdivia enero 2003; pág. 12-23

13. F. Wittwer, F. Urcullú, P.A. Contreras, H. Böhmwald; **“Concentraciones post mortem de minerales, urea y creatinina en humor acuoso y vítreo en vacas como indicadores en sus concentraciones sanguíneas pre mortem”**; Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias, Universidad

Austral de Chile, Casilla 567, Valdivia, Chile. Arch. Med. Vet. XXIV, No. 1, 1992; pág. 61-79

14. Cano Juan y Díaz Manuel; **“Diagnóstico desde los fluidos intraoculares”**; Departamento de Inmunología de Verona, Italia; 164, 1206-1225

15. Smith V.A., Khan-Lim D, Anderson L., Cook S. D.; **“Humor Aqueous”**; Proc. Natl. acad. Sci. U.S.A. 86, 3803-3807

16. You L, Ebner S, Kruse FE; **“Glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF)-induced migration and signal transduction in corneal epithelial cells”**; Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 2496-2504

17. Phan TM, Foster CS, Shaw CD, Zagachin LM, Colvin RB; **“Topical fibronectin in an alkali burn model of corneal ulceration in rabbits”**; Arch Ophthalmol 1991; 109: 414-419

18. Nishida T, Nakamura M, Ofuji K, Reid TW, Mannis MJ, Murphy CJ. **“Synergistic effects of substance P with insulin-like growth factor-1 on epithelial migration of the cornea”**; J Cell Physiol 1996; 169: 159-166

19. Geerling G, Daniels JT, Dart JK, Cree IA, Khaw PT; **“Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells”**; Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 948-956
20. Kruse FE, Tseng SC.; **“Serum differentially modulates the clonal growth and differentiation of cultured limbal and corneal epithelium”**; Invest Ophthalmol Vis Sci 1993; 34:2976-2989