



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
Luis Guillermo Ibarra Ibarra  
ESPECIALIDAD EN:  
**OFTALMOLOGÍA**

**“DETERMINACIÓN DE IONES INORGÁNICOS  
EN CRISTALINOS CON CATARATA”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
**OFTALMOLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

*Juan Francisco Ahumada Pérez*

PROFESOR TITULAR

*Dra. Francisca Domínguez Dueñas*

DIRECTOR DE TESIS

*Dra. Francisca Domínguez Dueñas*



Ciudad de México

Febrero 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
Luis Guillermo Ibarra Ibarra  
ESPECIALIDAD EN:  
***OFTALMOLOGÍA***

**“DETERMINACIÓN DE IONES INORGÁNICOS  
EN CRISTALINOS CON CATARATA”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
***OFTALMOLOGÍA***

**P R E S E N T A:**

*Juan Francisco Ahumada Pérez*

PROFESOR TITULAR

*Dra. Francisca Domínguez Dueñas*

DIRECTOR DE TESIS

*Dra. Francisca Domínguez Dueñas*

Ciudad de México

Febrero 2022

**“DETERMINACIÓN DE IONES INORGÁNICOS  
EN CRISTALINOS CON CATARATA”**

---

**DRA. FRANCISCA DOMÍNGUEZ DUEÑAS**  
PROFESOR TITULAR

---

**DRA. FRANCISCA DOMÍNGUEZ DUEÑAS**  
DIRECTOR DE TESIS

---

**DRA. FRANCISCA DOMÍNGUEZ DUEÑAS**  
ASESOR DE TESIS

**“DETERMINACIÓN DE IONES INORGÁNICOS  
EN CRISTALINOS CON CATARATA”**

---

**DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL**  
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

---

**DR. HUMBERTO VARGAS FLORES**  
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

---

**DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL**  
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE  
POSGRADO

## **PARTICIPANTES**

Nombre	Juan Francisco Ahumada Pérez
Cargo	Médico residente de tercer año de Oftalmología
Servicio de adscripción	Oftalmología
División a la cual pertenece	Oftalmología
Extensiones telefónicas	18175
Dirección electrónica	juanf.ap1991@gmail.com
Grado máximo de estudios	Licenciatura en Médico Cirujano
Disciplina	Oftalmología
Especialidad	Oftalmología

Nombre	Francisca Domínguez Dueñas
Cargo	Subdirectora de Oftalmología
Servicio de adscripción	Oftalmología
División a la cual pertenece	Oftalmología
Extensiones telefónicas	18175
Dirección electrónica	fran_dd@yahoo.com
Grado máximo de estudios	Doctorado en Ciencias Médicas
Disciplina	Oftalmología

Especialidad	Oftalmología
Pertenece al Sistema interinstitucional de Investigación	No
Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores	Sí

Nombre	Giovanna Yaret Montalvo Montelongo
Cargo	Becario de alta especialidad de Retina y Vítreo
Servicio de adscripción	Oftalmología
División a la cual pertenece	Oftalmología
Extensiones telefónicas	18175
Dirección electrónica	yaretmontalvo@gmail.com
Grado máximo de estudios	Especialidad en Oftalmología
Disciplina	Oftalmología
Especialidad	Oftalmología

Nombre	Ana Elsa Núñez Salgado
Cargo	Médico Oftalmólogo especialista en Retina y Vítreo, Enfermedades Inflamatorias Oculares
Servicio de adscripción	Oftalmología
División a la cual pertenece	Oftalmología
Extensiones telefónicas	18175
Dirección electrónica	ana_elsa24@hotmail.com
Grado máximo de estudios	Especialidad en Oftalmología
Disciplina	Oftalmología
Especialidad	Oftalmología

Nombre	Liliana Quintanar Vera
Cargo	Investigadora
Servicio de adscripción	Departamento de Química
División a la cual pertenece	Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Dirección electrónica	lilianaq@cinvestav.mx
Grado máximo de estudios	Doctorado en Ciencias
Disciplina	Química
Especialidad	Química



Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores	Sí
---	----

Nombre	Fanis Missirlis
Cargo	Investigador
Servicio de adscripción	Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias
División a la cual pertenece	Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Dirección electrónica	fanis@fisio.cinvestav.mx
Grado máximo de estudios	Doctorado en Ciencias
Disciplina	Biología Molecular y Genética
Especialidad	Biología Molecular y Genética
Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores	Sí

Nombre	Laura Domínguez Dueñas
Cargo	Investigador
Servicio de adscripción	Instituto de Biotecnología
División a la cual pertenece	Universidad Nacional Autónoma de México
Dirección electrónica	lauradd@unam.mx

Grado máximo de estudios	Doctorado en Ciencias
Disciplina	Bioinformática
Especialidad	Bioinformática
Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores	Sí

Nombre	Beatriz Osorio Carranza
Cargo	Auxiliar de Investigación
Servicio de adscripción	Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias
División a la cual pertenece	Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Dirección electrónica	jefatura@fisio.cinvestav.mx

Nombre	Juan Pablo Reyes Grajeda
Cargo	Investigador
Servicio de adscripción	Laboratorio de Bioquímica de Enfermedades Crónicas
División a la cual pertenece	Instituto Nacional de Medicina Genómica
Dirección electrónica	jreyes@inmegen.gob.mx
Grado máximo de estudios	Doctorado en Ciencias
Disciplina	Proteómica

## **DEDICATORIAS**

A mi madre por apoyarme incondicionalmente en todos mis planes, por ser un pilar en mi vida y en mi formación profesional, por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía y a no temer en las adversidades, que con su amor, paciencia y generosidad me ha permitido llegar a cumplir este sueño.

A mi padre y abuelo por siempre cuidarme desde el cielo, porque un verdadero padre nunca muere, solo cambia de morada.

A mi hermana por estar siempre presente aún en la distancia, que siempre ha creído en mí y a quien aprecio infinitamente.

A mis compañeros y amigos de residencia, por todo lo que compartimos dentro y fuera del Instituto a lo largo de estos tres años, por estar siempre presentes en las buenas y en las malas, amigos de vida que se convierten en hermanos y futuros colegas.

A mi directora de tesis, ejemplo de vida, quien con su amplia experiencia y conocimientos me orientaron al desarrollo y culminación con éxito de este trabajo.

A mis profesores y adscritos del curso de especialización, que con su sabiduría, conocimiento y apoyo me guiaron durante estos tres años para formarme como oftalmólogo, gracias por su paciencia y dedicación, así mismo a mis profesores de mi alma máter que a lo largo de 7 años me formaron como médico.

A mi familia y amigos por sus oraciones, consejos y palabras de aliento y que de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

A ti, por hacer mis días maravillosos, por motivarme siempre a ser mejor persona, apoyarme en todas mis decisiones, por todos los momentos de felicidad y por ser parte de mi formación como oftalmólogo.

Y a todas las personas que de una u otra forma participaron en mi formación y en la realización de este proyecto de tesis.

“Caminante son tus huellas el camino y nada más... Al andar se hace camino y al volver la vista atrás se ve la senda que nunca se ha de volver a pisar... Caminante, no hay camino, se hace camino al andar”.

Antonio Machado

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Francisca Domínguez Dueñas por brindarme su apoyo para la realización, redacción y análisis de datos como asesor clínico y metodológico de este proyecto de tesis.

A las Dras. Yaret Montalvo y Ana Núñez por su apoyo en la recolección de las muestras de catarata.

A la Dra. Liliana Quintanar, Dr. Fanis Missirlis y Juan Pablo Reyes por su apoyo para el procesamiento y análisis de datos de los resultados obtenidos.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología a través del proyecto PN2076 por el apoyo brindado para la realización de este proyecto.

<b>ÍNDICE</b>	
<b>RESUMEN</b>	1
<b>INTRODUCCIÓN</b>	4
<b>OBJETIVOS</b>	5
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	5
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	5
<b>HIPÓTESIS</b>	6
<b>MARCO TEÓRICO</b>	7
<b>CRISTALINO</b>	7
<b>ANATOMIA DEL CRISTALINO</b>	7
CÁPSULA	10
EPITELIO	11
FIBRAS CELULARES	12
<b>EMBRIOLOGIA DEL CRISTALINO</b>	14
<b>BIOQUIMICA DEL CRISTALINO</b>	16
<b>COMPONENTES</b>	16
<b>METABOLISMO DE GLUCOSA</b>	23
<b>METABOLISMO PROTÉICO</b>	24
<b>METABOLISMO DE GLUTATION</b>	25
<b>BALANCE ELECTROLÍTICO</b>	26
<b>CIRCULACIÓN IÓNICA</b>	28
<b>FUNCIÓN DEL CRISTALINO</b>	30
<b>CATARATA</b>	33
<b>EPIDEMIOLOGIA DE CATARATA</b>	34

<b>FACTORES DE RIESGO</b>	36
<b>CLASIFICACIÓN DE CATARATA</b>	37
<b>ESTADIFICACIÓN</b>	41
<b>FISIOPATOLOGÍA DE CATARATA</b>	43
<b>CATARATA RELACIONADA A LA EDAD</b>	46
<b>MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES</b>	47
<b>FACTORES GENÉTICOS</b>	51
<b>DETERMINACIÓN DE IONES INORGÁNICOS Y SU ROL EN LA FORMACIÓN DE CATARATA</b>	52
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	56
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	57
<b>DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES</b>	59
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	61
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA</b>	61
<b>MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE LAS MUESTRAS</b>	62
<b>ANÁLISIS METALÓMICO REALIZADO EN CINVESTAV</b>	63
<b>PERÍODO DE REALIZACIÓN</b>	63
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	64
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	65
<b>CONFLICTO DE INTERÉS</b>	66
<b>RESULTADOS</b>	67
<b>DATOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA</b>	67

<b>CONCENTRACIÓN DE IONES EN PACIENTES CON CATARATA</b>	<b>69</b>
<b>DIFERENCIAS EN CONCENTRACIÓN DE IONES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 E HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA</b>	<b>71</b>
<b>DIFERENCIAS EN CONCENTRACIÓN DE IONES EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE TABAQUISMO</b>	<b>74</b>
<b>DIFERENCIAS EN CONCENTRACIÓN DE IONES EN RELACIÓN CON GRADO DE CATARATA</b>	<b>76</b>
<b>CORRELACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE LOS IONES ANALIZADOS</b>	<b>78</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>91</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>96</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>99</b>





## RESUMEN

La catarata consiste en la pérdida de la transparencia y opacidad del cristalino, es responsable del 40-80% de los 45 millones de casos de ceguera a nivel mundial. Su etiología está asociada al envejecimiento, padecer diabetes mellitus tipo 2, antecedente de tabaquismo, exposición crónica a metales y radiación ultravioleta B. Existen cambios conformacionales en las proteínas del cristalino debido a cambios en las concentraciones de iones inorgánicos metálicos. El objetivo del estudio fue determinar si existen diferencias estadísticamente significativas y correlación entre las diferentes concentraciones de iones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y antecedente de tabaquismo y en relación con el grado de dureza de catarata. Se recolectaron 123 muestras de catarata mediante extracción extracapsular y se determinó la concentración de Manganeso, Cobre, Hierro, Zinc, Magnesio, Calcio, Potasio, Sodio y Fósforo mediante espectrometría de emisión óptica de plasma de acoplamiento inductivo. El promedio de edad de los pacientes fue de  $70 \pm 11.5$  años, siendo un 53.2% (66) femeninos y 46.8% (57) masculinos. De estos un

34.7% (43) contaban con antecedente de tabaquismo. La mediana y rango intercuartil de las cataratas obtenidas mediante la clasificación de LOCS III fue de opalescencia nuclear 5.0 (1.0), coloración nuclear 5.0 (1.0), cortical 5.0 (3.0), subcapsular posterior 5.0 (3.0). De estos el 53.2% (66) presentaban diabetes mellitus tipo II y el 46.0% (57) hipertensión arterial sistémica. Se encontró como ion inorgánico más abundante Zinc ( $42.49 \pm 47.06$  g/g), después Hierro ( $5.50 \pm 20.70$   $\mu$ g/g) y Sodio ( $3.90 \pm 2.02$  mg/g). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las concentraciones de Cobre y Zinc en cuanto a diabetes mellitus tipo 2 ( $p=0.009$  y  $p=0.005$ , respectivamente) y Sodio ( $p=0.008$ ) en pacientes con hipertensión arterial sistémica. No se encontraron diferencias en los grupos con antecedente de tabaquismo. En cuanto al grado de dureza de catarata se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles de Hierro, Zinc, Magnesio, Calcio, Potasio, Sodio y Fósforo ( $p=0.003$ ,  $0.03$ ,  $0.003$ ,  $0.001$ ,  $0.001$ ,  $0.03$  y  $0.03$  respectivamente). Lo anterior es consistente con lo ya reportado en la literatura, en donde se encuentra el Zinc como el ion inorgánico más abundante en los cristalinos con catarata y la presencia de Cobre y Zinc en

pacientes con diabetes mellitus tipo 2, al igual que Sodio en Hipertensión Arterial Sistémica. Lo anterior sienta las bases para elucidar el mecanismo molecular de agregación de las cristalinas en relación con los iones reportados como más abundantes o en los cuales se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el fin de desarrollar terapias con potencial terapéutico que permitan prevenir o retrasar el desarrollo y progresión de cataratas.

Palabras clave: *catarata, iones inorgánicos, concentración, diabetes mellitus tipo 2, cristalinas.*

## INTRODUCCIÓN

La catarata es responsable de la mayoría de los casos de ceguera en el mundo, representa del 40-80% de los 45 millones de casos de ceguera a nivel mundial (1,8).

En México, el 10.6% de la población mayor de 50 años padece catarata y el 1.6% padece ceguera por dicha enfermedad, mermando su calidad de vida y bienestar, además de la economía de la sociedad (14).

La fisiopatología de la catarata esta relacionada a cambios en las concentraciones de iones inorgánicos entre otras, sin embargo no existen reportes con respecto a los cambios en dichos niveles en población mexicana, en relación con padecimientos sistémicos como diabetes mellitus e hipertensión arterial o el antecedente de tabaquismo, así como al grado de dureza de catarata. De ahí que resulte relevante determinar si las concentraciones de dichos iones metálicos difieren de las reportadas previamente o son consistentes con lo ya mencionado en la literatura.

Por lo anterior se determinaron las concentraciones iónicas de cristalinos con catarata obtenidos mediante extracción extracapsular de pacientes que recibieron atención

médica oftalmológica en el servicio del Oftalmología del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si existen diferencias estadísticamente significativas y correlación entre las diferentes concentraciones de iones pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, antecedente de tabaquismo y en relación con el grado de dureza de catarata.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características clínicas, comorbilidades y del cristalino en pacientes con catarata.
- Determinar la concentración de Manganeso, Cobre, Hierro, Zinc, Magnesio, Calcio, Potasio, Sodio y Fósforo de las cataratas obtenidas mediante Espectrometría de Emisión Óptica de Plasma de acoplamiento inductivo (ICP-OES).
- Establecer si existen diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones iónicas entre pacientes

con diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y antecedente de tabaquismo.

- Establecer si existen diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones iónicas en relación con el grado de dureza de catarata.

- Establecer si existe correlación entre las diferentes concentraciones iónicas obtenidas de manera global en los pacientes con catarata.

- Determinar si las concentraciones y diferencias obtenidas son consistentes con los datos ya reportados previamente en la literatura.

## **HIPÓTESIS**

Existen diferencias estadísticamente significativas y correlación entre las diferentes concentraciones de iones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, antecedente de tabaquismo y en relación con el grado de dureza de catarata.

## **MARCO TEÓRICO**

### **CRISTALINO**

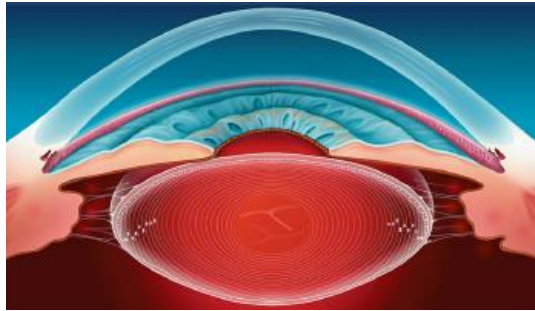
El cristalino es una estructura en forma de lente biconvexa transparente, avascular y sin inervación, localizado posterior al iris y anterior al vítreo. Se encuentra suspendido en su posición por fibras zonulares o la zónula de Zinn que lo adhieren al cuerpo ciliar (Figura 1). Los componentes del cristalino son su cápsula, epitelio, corteza y núcleo. Sus funciones son mantener su transparencia, refracción de la luz y en conjunto con la zónula y el cuerpo ciliar participar en el proceso de acomodación (1).

### **ANATOMIA DEL CRISTALINO**

El cristalino en el ojo desarrollado es un lente biconvexo, transparente, situado inmediatamente por delante del humor vítreo y por detrás del iris. En los jóvenes es generalmente transparente, pero toma una coloración amarillo-ámbar con la edad. En su superficie anterior se encuentra bañado por el humor acuoso, el cual fluye de la cámara posterior, a través de



la pupila, hacia la cámara anterior (1). Al carecer de irrigación e inervación propia, depende en su mayoría del humor acuoso para mantener sus requerimientos metabólicos y remoción de desechos (2).

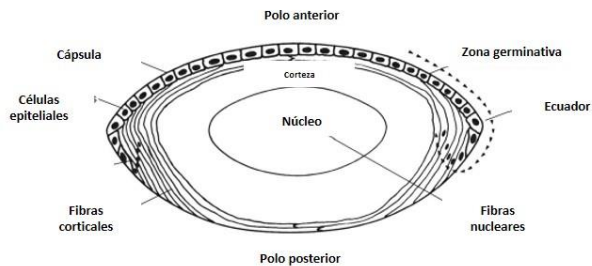


**Figura 1. Representación esquemática del cristalino y su relación con otras estructuras oculares.** Se puede destacar su situación posterior al iris y anterior al vítreo(2).

Su masa celular total se encuentra contenida dentro de una cápsula elástica y se encuentra suspendido en su posición por los ligamentos suspensorios o zónula, fibras elásticas que inician desde el cuerpo ciliar y se insertan en la superficie de la cápsula del cristalino alrededor del ecuador. Además mantiene su soporte por su aposición inmediata al vítreo (2,3).

Su masa celular se encuentra formada por fibras celulares que se multiplican durante toda la vida del individuo, es por esto

por lo que el cristalino crece en tamaño y peso con la edad (Figura 2). Se estima que el grosor del cristalino incrementa aproximadamente 0.02 mm por año. Su dimensión anteroposterior en el recién nacido es de 3-5-4.0 mm, alcanzado 4-75 a 5.0 mm a los 90 años de edad. Su diámetro ecuatorial en la infancia es de 6.5 mm, incrementando a 9.0 mm en la edad adulta. El radio de curvatura de su superficie anterior va de 8 a 14 mm y de su superficie posterior de 4.5 a 7.5 mm, siendo estos radios variables con la edad y la acomodación (2,3).



**Figura 2. Representación esquemática de un corte transversal del cristalino.** Pueden detallarse su núcleo y corteza, además de su capsula. Las cabezas de flecha señalan la dirección de migración de las células del epitelio hacia la corteza (2).

## CÁPSULA

La masa celular total del cristalino se encuentra envuelta por una cápsula elástica transparente acelular. En el adulto, su grosor es de aproximadamente 13  $\mu\text{m}$  en su polo anterior, pero considerablemente más delgada (aprox. 4  $\mu\text{m}$ ) en su polo posterior. Su grosor anterior incrementa con la edad, pero su grosor posterior permanece prácticamente invariable después del nacimiento. Por medio de microscopía electrónica se ha encontrado una estructura fibrilar, con una estructura externa más densa (lamela zonular) en la cual la zónula penetra 0.5 a 1  $\mu\text{m}$  (3). La cápsula del cristalino es un análogo de una membrana basal, está compuesta mayormente por fibras de colágeno tipo IV combinado con aproximadamente 10% de glucosaminoglucanos (2). Ésta es sintetizada por el epitelio del cristalino y por las fibras del cristalino en su superficie posterior. La síntesis de material capsular persiste durante toda la vida en la superficie anterior pero no en la superficie posterior (3).

## EPITELIO

El epitelio del cristalino está compuesta por una monocapa de células situada por debajo de la cápsula en la superficie anterior del cristalino, la cual se extiende hasta la región ecuatorial del cristalino pero no se continúa hasta la superficie posterior. A excepción de las células ecuatoriales, generalmente tienen una forma cuboidea, de aproximadamente 5.5 a 8  $\mu\text{m}$  de altura y 7 a 11  $\mu\text{m}$  de ancho. En su superficie lateral se encuentran ampliamente interdigitadas. Hacia el ecuador tienen a tomar una forma más cilíndrica. Una población pequeña de células epiteliales posteriores al ecuador corresponde con la zona germinativa, las cuales representan en único grupo celular en el cristalino maduro que mantiene su capacidad de mitosis. Es en esta zona donde las células se dividen y se diferencian en nuevas fibras celulares (3).

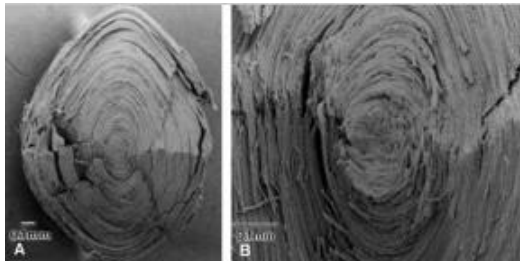
En los aspectos lateral y apical del epitelio se encuentran uniones celulares de tipo desmosoma, además de uniones tipo gap las cuales facilitan la comunicación intercelular entre las células epiteliales adyacentes. Todas las células poseen un núcleo, citoplasma granular, mitocondrias, aparato de Golgi, ribosomas, retículo endoplásmico rugoso y filamentos

pequeños, consistentes con su función metabólica. Además de su función de división, el epitelio es también responsable de muchos de los procesos de transporte activo de solutos en el cristalino, contando con bombas de sodio-potasio adenosina trifosfatasa ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa) en sus superficies lateral y apical (3).

## FIBRAS CELULARES

La masa celular del cristalino está formada por fibras altamente compactas. Las más superficiales corresponden a fibras recién formadas, las cuales contienen núcleos y organelos similarmente a las células del epitelio anterior (Figura 3). A medida que estas fibras celulares envejecen y son desplazadas hacia el centro del cristalino, se llega a un estado en el cual el núcleo y organelos se fragmentan y desaparecen (2). Las fibras completamente diferenciadas carecen de núcleo y organelos, por lo cual este citoplasma libre de partículas en las fibras maduras contribuye a la transparencia del cristalino. Estas fibras tienen un corte hexagonal, son alargadas y delgadas, en la región cortical miden de 8 a 12  $\mu\text{m}$  de largo, 7  $\mu\text{m}$  de anchura y 4.5  $\mu\text{m}$  de grosor. Se encuentran densamente compactadas, formando

una estructura con un arreglo en panal de abejas con una distancia intercelular de aproximadamente solo 20 nm. Una fibras recién formada tiene su centro aproximadamente en el ecuador y termina hacia los polos anterior y posterior del cristalino. No todas las fibras llegan hasta el mismo lugar, éstas se encuentran en patrones complejos llamados suturas. En el cristalino embrionario se encuentran suturas en “Y” (“λ” anterior; “Y” posterior), en el cristalino adulto existe una sutura más compleja en estrella de cuatro puntos (3).



**Figura 3. Microfotografías mediante microscopía electrónica de barrido donde se muestra la masa altamente compacta de fibras celulares que componen el cristalino humano. A. Magnificación en un cristalino de un paciente de 45 años. B. Magnificación mayor en un cristalino de un paciente de 38 años (3).**

## **EMBRIOLOGIA DEL CRISTALINO**

La formación del cristalino humano inicia tempranamente en la embriogénesis. Aproximadamente a los 25 días de gestación, dos evaginaciones laterales, llamadas vesículas ópticas se forman del diencéfalo. A medida que estas vesículas ópticas se alargan y se extienden lateralmente se adhieren al ectodermo superficial (una monocapa de células cuboideas situadas en 2 parches a cada lado de la cabeza). Las células ectodérmicas que se encuentran suprayacentes a las vesículas ópticas se tornan columnares a los 27 días de gestación. A esta área de células engrosadas se conoce como placoda cristaliniana (4).

A los 29 días de gestación una indentación de la placoda cristaliniana forma el “pit” del cristalino, el cual se profundiza y se invagina para formar la vesícula cristaliniana. A medida que el “pit” cristaliniano se invagina, las células adheridas al ectodermo superficial degeneran por apoptosis, con lo cual se separan las células del cristalino del ectodermo superficial, la esfera resultante, una monocapa de células cuboideas encapsuladas en una membrana basal (cápsula) es llamada vesícula cristaliniana (4).

Las células en la capa posterior de la vesícula detienen su división y empiezan a elongarse, las cuales corresponden con las fibras primarias del cristalino. A medida que estas fibras maduran, pierden su núcleo y sus organelos conforman el núcleo embrionario que ocupará la zona central del cristalino adulto. Aquellas fibras que se forman a partir de las células epiteliales ecuatoriales forman las fibras secundarias del cristalino. Las fibras secundarias formadas entre los 2-8 meses de gestación formarán el núcleo fetal. A medida que las fibras se extienden anterior y posteriormente, estas se interdigitan formando estructuras conocidas como suturas. A las 8 semanas de gestación se reconocen suturas en "Y" anterior y "Y" invertida posterior. En el ojo adulto forman estructuras más complejas estelares. Al mes de gestación, la arteria hialoidea forma capilares en la superficie posterior del cristalino, estructura conocida como túnica vascularis lentis, las cuales se anastomosan con otra red de capilares llamada membrana pupilar anterior, aproximadamente a los 9 meses de gestación esta desaparece antes del nacimiento. En ocasiones un remanente de la túnica vascularis lentis persiste como una



opacidad pequeña llamada punto de Mittendorf en la superficie posterior del cristalino (4).

La zónula de Zinn es secretada por el epitelio ciliar, empiezan a formarse a partir del tercer mes de gestación, la manera en cómo se insertan en la cápsula del cristalino es desconocida (4).

## **BIOQUIMICA DEL CRISTALINO**

### **COMPONENTES**

#### **AGUA**

El cristalino presenta un bajo contenido en agua (65%) y un extraordinario alto contenido proteico (33%). Casi todo el peso seco del cristalino corresponde a proteínas. El bajo contenido de agua y alta concentración de proteínas refractiles son esenciales para una óptima función óptica del cristalino. Lípidos, iones inorgánicos, fosfato orgánico, ácidos nucleicos y varios metabolitos comprenden solo el 2% del total de componentes sólidos del cristalino (Tabla 2) (3).

<b>Agua</b>	66% de peso seco
<b>Proteínas</b>	33% de peso seco
<b>Lípidos</b>	28 mg/g peso seco
<b>Na+</b>	17 mM*
<b>Cl-</b>	26 mM
<b>K+</b>	125 mM
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	0.3 mM
<b>Glucosa</b>	0.6 mM
<b>Ácido láctico</b>	14.0 mM
<b>Glutación</b>	12.0 mM
<b>Ácido ascórbico</b>	1.0 mM
<b>Inositol</b>	5.9 mM

\*Las concentraciones de solutos se muestran como mmol/kg H<sub>2</sub>O.

**Tabla 1. Componentes del cristalino y concentración (3).**

La hidratación del cristalino puede incrementar significativamente en ciertas formas de catarata. Una regulación precisa del estado de hidratación es crítica para mantener la transparente del cristalino (3).

## PROTEÍNAS

### CRISTALINAS

Las cristalinas son las proteínas más abundantes en el cristalino, son responsables de mantener su transparencia y son el principal componente proteico agregado en las cataratas. Éstas comprenden más del 90% de las proteínas totales del cristalino y se clasifican como alfa-cristalinas (AC), beta-cristalinas (BC) y gamma-cristalinas (GC), siendo las AC las más abundantes en el cristalino humano (5).

Las AC comprenden hasta el 40% del total del contenido proteico del cristalino, representa un complejo de agregados que son miembros de la familia de proteínas pequeñas de choque térmico (sHsp) y funcionan como chaperonas moleculares que previenen la agregación de proteínas desnaturalizadas. En el humano son codificadas por dos genes: el de alfaA-cristalina que se expresa solamente en el cristalino, y el de la alfaB-cristalina, que se expresa en otros tejidos como músculo, cerebro y corazón. Los polipéptidos de alfaA y alfaB-cristalina tienen una masa molecular de aproximadamente 20 kilodaltons (kDa). En su forma tridimensional las cadenas polipeptídicas de la AC están formadas por laminas beta, con una

distribución helicoidal. La secuencia de aminoácidos entre la alfaA y la alfaB cristalinas tienen una homología del 55%. En modelos murinos se ha encontrado que la delección de la alfaA-cristalina causa catarata (5). Con la edad se forman agregados grandes de alfa-cristalina que se tornan insolubles en agua y con una tendencia a unirse a la membrana plasmática de las fibras (3,5).

Las BC son proteínas diméricas que son clasificadas en BC ácidas y básicas. En mamíferos se encuentran siete subclases de BC: tres de ellas con carácter básico (B1, B2 y B3) y cuatro con carácter ácido (A1, A2, A3 y A4) (3,5).

De acuerdo con la bibliografía consultada, en algunos estudios se ha encontrado que son las cristalinas más abundantes, representando hasta un 54% del contenido de proteínas solubles. Su peso molecular va desde  $4 \times 10^4$  a  $2.5 \times 10^5$  Da. La configuración tridimensional de éstas es principalmente de láminas beta (3).

Las GC son las proteínas menos abundantes, representan solo del 1-2% del total de proteínas del cristalino. Se encuentran en una forma monomérica con un peso molecular que va de los 20,000 a 27,000 Da. Su configuración tridimensional es

principalmente de láminas beta. Si la temperatura disminuye las GC sufren cambios conformacionales que resultan en opacificación del cristalino, con el aumento de la temperatura, este efecto se revierte (3,5).

### PROTEÍNAS DE MEMBRANA

Las proteínas asociadas a las membranas celulares del cristalino representan del 20-30% de la fracción insoluble en agua proteica del cristalino. Se clasifican en intrínsecas o extrínsecas. Aquellas intrínsecas forman parte integral de las membranas celulares y las extrínsecas estas asociadas solamente con la superficie de la membrana. La principal proteína intrínseca es MIP-26, un polipéptido de 26,000 Da la cual se encuentra solo en las fibras celulares, es miembro de la familia de las acuaporinas y forma canales hídricos. Dentro de las proteínas extrínsecas encontramos a la fibronectina (MP 220-225), la cual participa en la interacción entre la superficie celular y la matriz extracelular (3).

## PROTEÍNAS DEL CITOESQUELETO

Dentro de estas encontramos a aquellas que conforman los microfilamentos del citoesqueleto, compuestos de activa en sus formas beta y gamma, además de en su forma globular; los filamentos intermedios compuestos de la proteína vimentina y los microtúbulos compuestos por dos subunidades de tubulina (3).

## PROTEÍNAS DEL CRISTALINO Y ENVEJECIMIENTO

Con la edad la cantidad de la fracción soluble proteica se mantiene constante, pero al fracción insoluble incrementa continuamente. En los individuos jóvenes, la fracción insoluble contribuye con 1% del total del peso seco, contrariamente con los individuos de 70 años o mayores en los cuales representa más del 50%; lo anterior es resultado de la formación de agregados proteicos, lo cual condiciona la transparencia del cristalino (3).

## LIPIDOS

El contenido lipídico del cristalino corresponde al 1-2% del peso seco. Principalmente corresponde a lípidos asociados a membranas celulares. Incluyen colesterol, fosfolípidos y glucoesfingolípidos. El fosfolípido con mayor concentración en el

cristalino humano es la dihidroesfingomielina. El contenido de colesterol es muy alto y corresponde con el 50% del total de los lípidos del cristalino, lo cual es consistente con la membranas celulares rígidas de las fibras del cristalino (5,6).

### ÁCIDO ASCÓRBICO

En humanos y otras especies, el contenido de ácido ascórbico es muy alto en el cristalino, incluso mayor que en el humor acuoso. No es sintetizado en su interior, por lo que existe evidencia de su transporte del fluido circundante. Su rol es debatido, por lo que se cree que funciona removiendo radicales libres, paradójicamente también es pro-oxidante en presencia de luz y iones metálicos, participa además en la glucosilación proteica y el desarrollo de cromóforos (3,6).

### GLUTATIÓN

Participa en el metabolismo lenticular. Se han reportado niveles de 64  $\mu\text{mol/g}$  de peso seco en el epitelio celular y concentraciones menores en la corteza y núcleo. Sus niveles bajan considerablemente en la formación de catarata (3).

## INOSITOL Y TAURINA

Los niveles de inositol y mioinositol en el cristalino humano son altos. El mioinositol se acumula a partir del humor acuoso. Es usado como osmolito para balancear la osmolaridad citoplásmica. El inositol es requerido como precursor de componentes de las membranas plasmáticas. La Taurina es otro osmolito importante con propiedades antioxidantes en el cristalino. Se transporta activamente hacia el cristalino y se produce en el cristalino a partir de metionina (3,6).

## **METABOLISMO DE GLUCOSA**

El cristalino para su correcto funcionamiento debe tener un aporte constante de ATP. Este ATP es usado para proveer energía a procesos como el transporte activo de solutos, síntesis de proteínas y lípidos, y división celular. El mayor consumo de ATP se da en el epitelio. Dentro de las vías por las cuales el cristalino obtiene ATP encontramos a la glucólisis anaerobia, la cual produce dos tercios del ATP del cristalino, aproximadamente el 80% de la glucosa que entra el cristalino es convertida en ácido láctico por medio de este proceso; este es



metabolizado por el ciclo de Krebs o se difunde al humor acuoso circundante. Por el mecanismo aerobio, es decir, mediante el ciclo de Krebs es metabolizada el 3% de la glucosa del cristalino, lo cual genera hasta el 20% del ATP. Otras dos vías participan en este metabolismo: la vía de la hexosa monofosfato y la vía del sorbitol. La vía de la hexosa monofosfato utiliza la glucosa-6-fosfato como sustrato inicial y utiliza el NADPH como cofactor esencial. La vía del sorbitol convierte glucosa en sorbitol y después en fructosa, en condiciones fisiológicas, no más del 5% de la glucosa se metaboliza por esta vía, situación que se invierte en casos de estrés osmótico en hiperglicemia, lo cual juega un papel primordial en la formación de cataratas en pacientes con diabetes mellitus (3).

## **METABOLISMO PROTÉICO**

La síntesis de proteínas se realiza en el epitelio del cristalino y su corteza superficial. Es un proceso lento. Algunas de estas proteínas como las cristalinas son sintetizadas en diferentes momentos durante el desarrollo del cristalino. Alfa-cristalina es expresada en la morfogénesis temprana y característicamente aparece en todas las células del cristalino.

Beta- y gamma-cristalinas aparecen después en la morfogénesis y solo se sintetizan en algunas fibras del cristalino. La expresión de acuaporinas y conexinas son sintetizadas en las fibras y el epitelio. Estas proteínas en las fibras celulares maduras permanecen durante toda la vida del individuo, por lo que la agregación proteica toma un papel importante en el mecanismo de formación de cataratas debido a que agregados de alto peso molecular, aunado a cambios oxidativos y otras reacciones bioquímicas como fosforilación y glucosilación enzimática pueden condicionar la transparencia del cristalino. La digestión de proteínas dañadas u obsoletas es catalizada por endopeptidasas o por el complejo de proteasoma (3).

## **METABOLISMO DE GLUTATION**

El glutatión juega un papel primordial en diversos mecanismos de oxidación-reducción. Una de sus principales funciones es mantener los niveles de grupos sulfhidrilo en estado reducido. La oxidación de estos grupos conlleva a entrecruzamiento proteico, resultante en agregación y pérdida de la transparencia del cristalino. Cuando el sistema funciona de

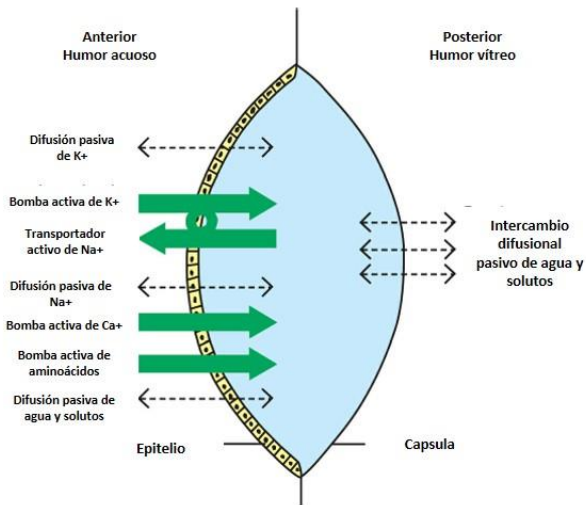
manera normal, es el glutatión el que se oxida en lugar de las proteínas del cristalino (3,6).

## **BALANCE ELECTROLÍTICO**

Dentro de las funciones del cristalino, quizás la más importante es su mecanismo para mantener un control en el balance hídrico y de electrolitos, lo cual es crítico para mantener su transparencia. Debido a que la transparencia es altamente dependiente de los componentes estructurales y macromoleculares, cambios en la hidratación pueden llevar rápidamente a opacificación (3).

En el epitelio del cristalino se lleva a cabo el transporte activo de solutos. El cristalino mantiene una hidratación baja y niveles de iones de potasio altos y aminoácidos en comparación con el humor acuoso y vítreo adyacente. Por el contrario, existen menores niveles de iones de sodio, cloro y agua. El balance catiónico entre el cristalino y el humor acuoso y vítreo circundantes es mantenido tanto por las propiedades de permeabilidad que presenta a nivel de la membrana celular y la actividad de bombas de sodio-potasio dependientes de ATP (Figura 4) (3).

La combinación del transporte activo y la permeabilidad de la membrana es conocida por la teoría de bomba-fuga. De acuerdo con esta teoría, el potasio y otras moléculas como aminoácidos, son transportados activamente hacia dentro del cristalino vía el epitelio anterior, para después difundirse hacia afuera debido al gradiente de concentración a través de la superficie posterior, donde no existen mecanismos de transporte activo. De igual manera, el sodio se difunde hacia adentro a través de la superficie posterior debido al gradiente de concentración y después es intercambiado activamente por potasio a través del epitelio (3).

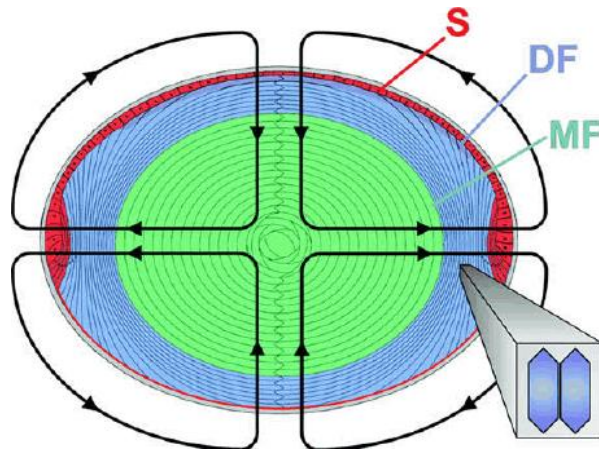


**Figura 4. Hipótesis de bombas y vías de transporte en el cristalino.** El sitio de mayor transporte activo se encuentra en el epitelio anterior, la difusión pasiva se da en ambas superficies (7).

## CIRCULACIÓN IÓNICA

Existen dos teorías de la circulación iónica propuestas por Mathias y colaboradores en el cristalino, una hacia el exterior en el ecuador del cristalino y una hacia el interior en los polos anterior y posterior (Figura 5). Las corrientes surgen debido a la

distribución desigual de los canales de potasio, uniones gap y  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  (3).



**Figura 5. Diagrama representativo del flujo eléctrico en el cristalino.** Flujo hacia el exterior en el ecuador y hacia el interior en los polos anterior y posterior. Las corrientes surgen por la distribución desigual de canales de potasio, uniones gap y  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ , S: superficie, DF: fibras diferenciadas, MF: fibras maduras (8).

## COMUNICACIÓN INTERCELULAR

Debido a que las fibras del cristalino maduras carecen de núcleo, mitocondrias y otros organelos, éstas son incapaces de existir por sí mismas. Sobreviven mediante su habilidad de la

masa total de fibras del cristalino de funcionar a manera de sincitio, permitiendo que el epitelio y las fibras nucleadas de su superficie provean de soporte a las fibras no nucleadas por debajo de ellas. Esto es posible mediante uniones gap que se encuentran entre las fibras y posiblemente por la fusión ocasional de fibras adyacentes. Por lo anterior, los solutos pueden pasar de una célula a otra. Cada hemicanal de estas uniones gap está formado por un ensamblaje de conexinas, siendo la conexina-46 y la conexina-50 las más abundantes en mamíferos, en aquellas uniones en el epitelio y la conexina-43 entre las fibras del cristalino (3).

## **FUNCIÓN DEL CRISTALINO**

Las funciones del cristalino son mantener su transparencia, refracción de la luz y en conjunto con la zónula y el cuerpo ciliar participar en el proceso de acomodación. El cristalino es capaz de refractar la luz dado su índice de refracción (normalmente de 1.4 central y 1.36 periférico), diferente al del humor acuoso y vítreo. En su estado no acomodativo, el cristalino contribuye con aproximadamente 20.00 dioptrías (D)

de las 60.00 D de poder refractivo del ojo humano promedio; la interface aire-córnea provee el resto de éste o 40.00-45.00 D (1).

## TRANSPARENCIA

La transparencia del cristalino es posible por un número de factores que incluyen la disposición regular de sus fibras, su citoplasma libre de partículas y la distribución uniforme y estado de las proteínas cristalinas dentro de las células (3).

Además del estado de las proteínas cristalinas y la disposición regular de sus fibras, el balance de iones y agua juega un papel importante al mantener la transparencia del cristalino. Consecuentemente, el desarrollo de agregados proteicos, la degeneración de la membrana celular, la aparición de vacuolas y la distorsión de la estructura del cristalino pueden correlacionarse con la formación de cataratas (3).

## ACOMODACIÓN

La acomodación, el mecanismo mediante el cual el ojo enfoca imágenes a la distancia y de manera cercana ocurre por cambios en la forma del cristalino por acción de músculo ciliar en las fibras zonulares. El cristalino es más moldeable en la



infancia y progresivamente pierde su habilidad de cambiar de forma y enfocar con la edad, situación clínicamente conocida por presbicia (1).

De acuerdo con la teoría de Helmholtz de acomodación, su cambio más importante en este mecanismo ocurre en su superficie anterior. La capsula central anterior es más delgada que la periférica y las fibras zonulares se insertan con mayor proximidad al eje visual que las fibras zonulares posteriores, con lo cual durante la acomodación el cambio principal se da en su superficie anterior, resultando en un incremento principalmente en su longitud axial central (1).

Cuando el músculo ciliar se contrae, el diámetro del anillo muscular se reduce, relajando la tensión en las fibras zonulares y permitiendo que el cristalino se torne más esférico, incrementando su longitud axial, disminuyendo su diámetro ecuatorial y aumentando su poder dióptrico, resultando en la acomodación. Cuando el músculo ciliar se relaja, la tensión zonular incrementa, el cristalino se aplana y el poder dióptrico disminuye (1).

La amplitud de acomodación es la cantidad de cambios en el poder refractivo del ojo que es producido por

acomodación. Disminuye con la edad y se ve afectada por varios medicamentos o enfermedades. Los adolescentes generalmente presentan 12-00-16.00 D de acomodación, al contraste con los adultos a los 40 años con 4.00-8.00 D. Después de los 50 años, la acomodación disminuye a menos de 2.00 D, situación que en la práctica clínica se conoce como presbicia (1).

## **CATARATA**

La catarata consiste en la pérdida de la transparencia y opacidad del cristalino, se considera la principal causa de ceguera en el mundo, siendo responsable del 40-80% de los 45 millones de casos de ceguera a nivel mundial (1,9).

A medida que el cristalino envejece, incrementa su masa y su grosor y disminuye su poder de acomodación. Al formarse nuevas capas de fibras corticales de manera concéntrica, el núcleo del cristalino se comprime y endurece formando lo que se conoce como esclerosis nuclear. Modificaciones bioquímicas y escisión proteolítica de las cristalinas, resultan en formación de agregados proteicos de alto peso molecular que causan cambios en el índice de refracción del cristalino, reduciendo su

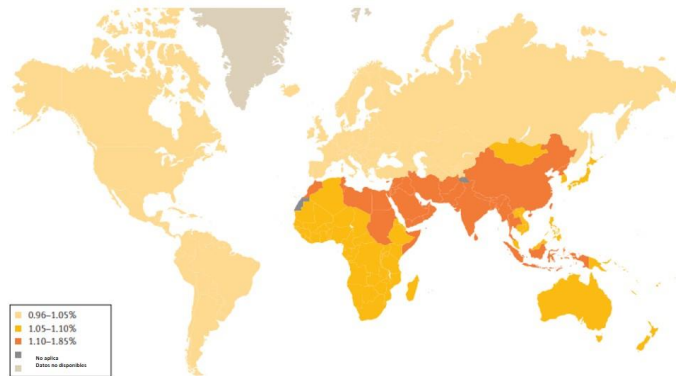
transparencia (10). El cristalino además toma un color amarillo-parduzco con la edad. Otras modificaciones relacionadas a la edad incluyen una disminución en la concentración de glutatión y potasio y un incremento en las concentraciones de sodio y calcio (1).

La etiología de catarata está fuertemente asociada al envejecimiento, y su prevalencia aumenta drásticamente para la población mayor de 50 años (10). Sin embargo, otros factores de riesgo para el desarrollo de catarata incluyen el padecimiento de diabetes, la exposición crónica a metales y a radiación ultravioleta B (11,12). Una de las consecuencias más comunes de la diabetes es la afectación ocular por retinopatía y catarata (11). Por otro lado, la incidencia de catarata se ve aumentada en trabajadores de la industria metalúrgica que están expuestos de manera crónica a metales y radiación UV (12).

## **EPIDEMIOLOGIA DE CATARATA**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 39 millones de personas en el mundo padecen de ceguera y 246 millones de individuos presentan

discapacidad visual moderada a severa. La catarata es la principal causa de ceguera a nivel mundial, siendo responsable de hasta un 51% de los casos de ceguera reportador y un tercio de los casos de discapacidad visual (Figura 6). De acuerdo con el Estudio de Carga de Enfermedad de 2010 las tasas de ceguera y discapacidad visual moderada a severa en población mayor de 50 años en América Latina van del 1.1-7.5% (9,14).



**Figura 6. Prevalencia global de discapacidad visual debido a catarata.** La falta de acceso a sistemas de salud y limitaciones en recursos económicos son factores decisivos en el desarrollo de ceguera debido a catarata en países en desarrollo, sobre todo en el sureste asiático y África (13).

En México, aproximadamente el 10.6% de la población mayor de 50 años vive con catarata, y el 1.6% es ciega por esta enfermedad. El padecer catarata influye no solo en la pérdida de la calidad de vida y bienestar del paciente, sino además impacta significativamente en la economía de la sociedad. Se estima que la ceguera causa costos substanciales en la economía anual México siendo de aproximadamente 11 mil millones de pesos anuales, incluyendo gastos de cuidados para la salud, pérdida de productividad del individuo y costos informales, atribuyéndose un 39% de este estimado a individuos con catarata (14).

## **FACTORES DE RIESGO**

El principal factor de riesgo para desarrollar catarata en la vida adulta es la edad. Este proceso es acelerado por condiciones metabólicas sistémicas como diabetes mellitus. Los individuos diabéticos desarrollan cataratas aproximadamente 20 años antes que los individuos sanos. Otras condiciones metabólicas que causan catarata son la hipocalcemia, la enfermedad de Wilson y la distrofia miotónica. Se asocia además a síndrome de pseudoexfoliación y dermatitis atópica. Otros factores relacionados incluyen el uso de corticoesteroides,

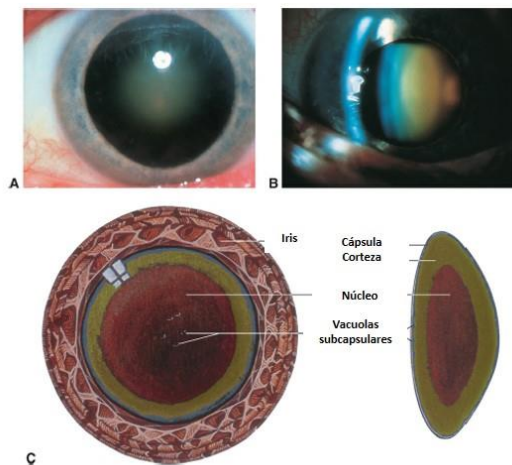
fenotiazinas, mióticos, amiodarona y estatinas. Se ha asociado a trauma, exposición a radiación ionizante, radiación infrarroja o condiciones oculares como uveítis, retinosis pigmentaria, cirugías intraoculares (13).

La exposición ultravioleta B, el tabaquismo, el consumo de alcohol o la exposición crónica a metales en la industria metalúrgica pueden acelerar el desarrollo de catarata. Además de estos factores adquiridos puede existir desarrollo de catarata congénita por presencia de variantes patogénicas en genes relacionados al desarrollo de dicha entidad (13).

## **CLASIFICACIÓN DE CATARATA**

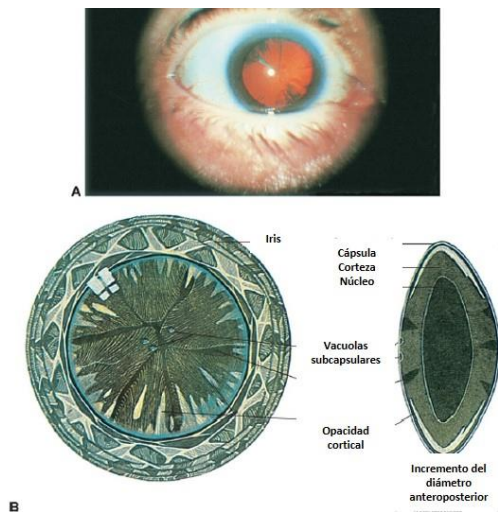
Para fines prácticos podemos clasificar a la catarata de acuerdo con su etiología en relacionada a la edad, relacionada a trastornos metabólicos como diabetes mellitus, relacionada a ingesta de fármacos como corticoesteroides, relacionada a trauma, entre otras. Dentro de las cataratas relacionadas a la edad existen tres tipos: nuclear, cortical y subcapsular posterior. Generalmente están presentes en los pacientes una combinación de las tres (15).

La esclerosis nuclear existe una opacidad a nivel central de coloración amarillo-parduzca a nivel del núcleo del cristalino, es común pacientes mayores de 50 años (Figura 7). Estas causan mayor afección de la visión lejana, además de asociarse a un cambio miópico en la refracción del paciente por un aumento en el índice de refracción del cristalino. Generalmente los pacientes refieren visión borrosa, diplopía, pobre discriminación del color y visión disminuida en condiciones escotópicas. En casos muy avanzados en los que el núcleo toma un color opaco y completamente parduzco se conoce como catarata brunescense (15).



**Figura 7. Catarata nuclear.** A. Iluminación difusa. B. Hendidura. C. Representación esquemática de una catarata nuclear (15).

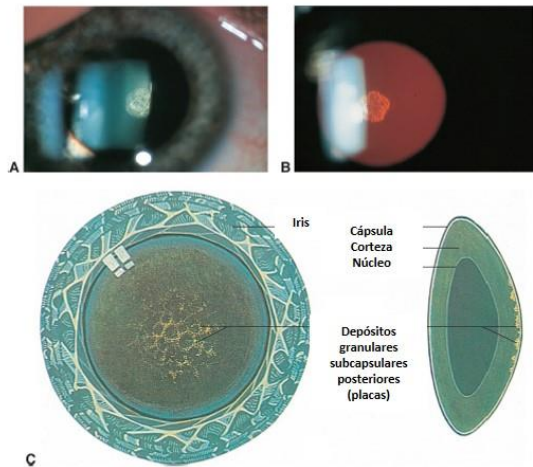
Las cataratas corticales están asociadas a una disrupción local de la estructuras de fibras celulares maduras. Corresponden a opacidades localizadas a nivel de la corteza o periferia del cristalino que inicialmente pueden observarse como vacuolas (Figura 8). Los pacientes refieren un deslumbramiento importante y pueden llegar a causar diplopía monocular (15).



**Figura 8. Catarata cortical.** A. Retroiluminación. B. Representación esquemática de una catarata cortical inmadura (15).



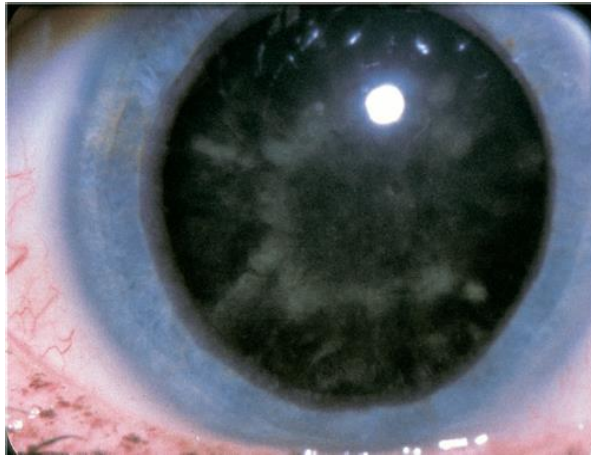
Las cataratas subcapsulares posteriores se localizan a nivel de la capa posterior cortical del cristalino, ocasionando una pérdida visual importante cuando involucran el eje visual, afectando mayormente la visión cercana (Figura 9) (15).



**Figura 9. Catarata subcapsular posterior.** A. Hendidura. B. Iluminación indirecta. C. Representación esquemática de una catarata subcapsular posterior (15).

La catarata metabólica relacionada a diabetes mellitus es resultado de un incremento en los niveles de glucosa en el cristalino, lo cual se relaciona a un acúmulo de sorbitol.

Generalmente se presenta de manera bilateral como opacidades subcapsulares posteriores, las cuales evolucionan rápidamente a cataratas maduras. Además de este tipo de cataratas los pacientes además desarrollan catarata relacionada a la edad (15).



**Figura 10. Catarata diabética o metabólica.** Opacidades grisáceas subcapsulares posteriores (15).

## **ESTADIFICACIÓN**

El Sistema de Clasificación de Opacidad del Cristalino, por sus siglas en inglés LOCS en su última versión III es un sistema estandarizado para clasificar los cristalinos de acuerdo con su aspecto clínico bajo biomicroscopia (16).

Fue introducida en 1989 y posteriormente fue validada por otros investigadores en 1990. Contiene una serie de fotografías estandarizadas elegidas del Estudio Longitudinal de Catarata del Centro de Investigación clínica de Boston, los parámetros evaluados son opalescencia nuclear (NO), coloración nuclear (NC) basándose en 6 imágenes tomadas en lámpara de hendidura, y para la opacidad cortical (C) y subcapsular posterior (P) otras 5 imágenes mediante transiluminación (Figura 11). Se gradúan en escala decimal y esta puede ir de 0.1 como puntaje máximo y hasta 6.9 en la opalescencia y coloración del núcleo y hasta 5.9 en opacidad cortical y subcapsular posterior (16).

Ha sido utilizada en diferentes estudios epidemiológicos para el estudio de catarata relacionada con la edad avanzada. Su objetivo es correlacionar la opacidad de cristalino con la afección visual que produce al paciente. Su practicidad y su reproducibilidad en la práctica clínica permite una valoración interobservador más similar (16).

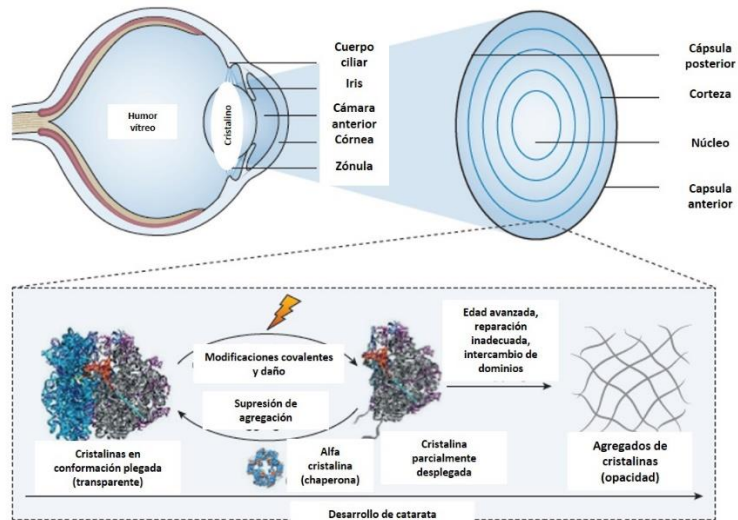


**Figura 11. Sistema de Clasificación de Opacidad del Cristalino III.** Describe una serie de fotografías para clasificar los 4 parámetros de catarata: opalescencia y coloración nuclear, opacidad cortical y opacidad subcapsular posterior (16).

## FISIOPATOLOGÍA DE CATARATA

La fisiopatología de la catarata es multifactorial, siendo resultado de una combinación de factores genéticos y ambientales, asociados a la formación de agregados proteicos en las proteínas del cristalino. La pérdida de su estructura nativa hace a las cristalinas susceptibles a la agregación en complejos de alto peso molecular, los cuales resultan en catarata (Figura

12). Las fibras del cristalino están formadas por dos familias de proteínas, las Beta y Gamma-cristalinas, las Alfa-cristalinas representan chaperonas que suprimen la agregación proteica (13).



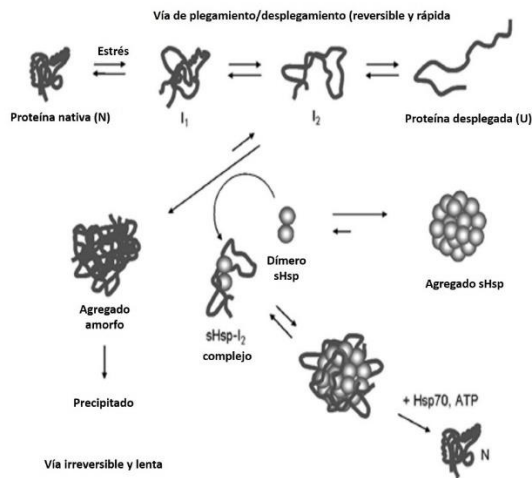
**Figura 12. Modelo de patogénesis de catarata de inicio en la edad adulta.** Las proteínas cristalinas sufren daño a través de varios factores (radiación ultravioleta, oxidación, radicales libres). Este daño conlleva a desdoblamiento parcial de las proteínas. Si las proteínas dañadas fallan para en sus mecanismo de redoblamiento o no son secuestradas por chaperonas, éstas

se agregan y en una última instancia llevan a la formación de catarata (13).

Bajo condiciones fisiológicas, después de su expresión, una proteína existe en su forma nativa no plegada y formará su forma plegada vía una serie de plegamientos intermedios. Cuando las proteínas están expuestas a factores estresores, existe una disrupción en el plegamiento lo que favorece que las proteínas se mantengan en estados intermedios de plegamiento por un periodo mayor de tiempo. Además el estrés fisiológico como temperaturas elevadas, cambios en el pH o exposición a agentes oxidantes, además de alteraciones químicas, exposición a iones metálicos o disrupción de la estructura cuaternaria, permitirán que las proteínas se mantendrán en sus estados de plegamiento intermedio por más tiempo, lo cual facilitará la interacción con otras proteínas parcialmente plegadas lo cual resultará en agregación proteica (17).

Esta agregación puede tomar dos formas: una altamente desordenada y amorfa y otra altamente ordenada en fibrillas amiloides (17).

Las proteínas pequeñas de choque tóxico son un grupo de chaperonas moleculares que previenen la agregación proteica bajo condiciones de estrés y dentro de estas encontramos a las Alfa-cristalinas (Figura 14) (17).



**Figura 14.** Interacción de las proteínas pequeñas de choque tóxico (sHSP) con las proteínas en estado desdoblado y formación de agregados amorfos (17).

## CATARATA RELACIONADA A LA EDAD

Con el envejecimiento normal, el peso y volumen del cristalino aumenta, la síntesis proteica y otros procesos metabólicos cesan en las células del cristalino envejecidas. La

agregación proteica y otros cambios moleculares que ocurren con la edad contribuyen al deterioro lento de la calidad óptica. Entre los factores de riesgo relacionados se encuentran la exposición a radiación ultravioleta, radiación ionizante, toxicidad química por medicamentos, diabetes mellitus, hipertensión arterial, historia familiar de catarata o errores innatos del metabolismo.

El desarrollo de catarata nuclear y cortical no es el mismo. La catarata nuclear está relacionada con aumento en la coloración, pero la composición de electrolitos permanece sin cambios.

En contraste, en el desarrollo de catarata cortical está casi siempre relacionado a un cambio drástico en las concentraciones de electrolitos y el balance hídrico. Los niveles de sodio y calcio aumentan dramáticamente mientras que los niveles de potasio disminuyen; este desbalance causa un incremento en la hidratación celular.

## **MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES**

La falta de expresión o recambio de las proteínas del cristalino permite una tendencia mayor a sufrir y acumular



cambios postraduccionales que alteran tanto la estructura y función de estas proteínas, las cuales han sido caracterizadas con espectrometría de masas, las más comunes incluyen desamidación, racemización, oxidación, glucosilación y truncación (17).

### DESAMIDACIÓN

La desamidación representa una de las modificaciones postraduccionales más común en el cristalino. La desamidación modifica residuos de asparagina y glutamina por hidrolización de la cadena amida, produciendo un residuo de ácido carboxílico. Esta modificaciones introduce una carga negativa en un sitio neutral de la proteína lo cual desestabiliza la estructura proteica de las proteínas circundantes (17).

La desamidación afecta todas las proteínas de los cristalinos envejecidos en diferente proporción. Por ejemplo, la BetaB2-cristalina sufre desamidación en solo un sitio y solo en 3% por arriba de los 60 años, la GammaS-cristalina sufre hasta 20% de desamidación en algunos residuos como Asn76 tan tempranamente como a los 15 años, lo cual incrementa hasta un 60% en los cristalinos con catarata (17).

## RACEMIZACIÓN

La conversión de L-aminoácidos a su forma D es común en cristalininos con catarata, lo cual se conoce como racemización. Es un mecanismo lento que depende de factores externos como temperatura o exposición a radiación. Las cristalininas en cristalininos sanos sufren racemización en un 4.5% de todos los residuos de serina y 9% en los residuos de asparagina. Los cristalininos con catarata muestran racemización en residuos de serina, ácido aspártico, asparagina y treonina. Se ha encontrado específicamente racemización de ASp151 en la AlfaA-cristalina relacionada a daño por radiación UV-B y gamma(17).

## OXIDACIÓN

La oxidación es una modificación común en cristalininos con catarata, especialmente en cataratas nucleares. Para protegerse de los mecanismos de oxidación el cristalino contiene altas concentraciones de antioxidantes, particularmente glutatión y posee diversos mecanismos de defensa y reparación para mantener un balance redox. A medida que el cristalino envejece, estos mecanismos de defensa pierden su efectividad y

las concentraciones de antioxidantes disminuyen, resultando en un incremento en la oxidación. Los aminoácidos triptófano, cisteína y metionina son comúnmente sujetos a oxidación, en una proporción de un 50 a 90%. Esta oxidación promueve la formación de enlaces covalentes y acumulación de especies mixtas de disulfito (17).

### TRUNCACIÓN

Las cristalinas sufren una serie de truncaciones en sus extremos C- y N-terminal lo cual afecta su estabilidad y solubilidad. Algunas de estas truncaciones se atribuyen a actividad proteasa o mecanismos no enzimáticos en el núcleo del cristalino<sup>17</sup>. Un ejemplo de este mecanismo de escisión espontánea involucra un cambio N,O-acilo en residuos de serina con una subsecuente hidrólisis de la cadena peptídica, el cual es común en cristalinos envejecidos o con catarata. Escisiones comunes en cristalinos envejecidos incluyen una ruptura en Ser199 en la BetaA3-cristalina y Ser167 en la GammaS-cristalina. Se propone que estas modificaciones resultan en una pérdida de la solubilidad y disrupción de la estructura local, lo cual aumenta la probabilidad de agregación proteica y precipitación (17).

## OTRAS MODIFICACIONES

Las cristalinas tienden a sufrir una amplia gama de modificaciones postraduccionales como fosforilación, metilación o glucosilación. La fosforilación es común en las AlfaA y AlfaB-cristalinas lo cual puede aumentar o reducir su actividad chaperona de acuerdo con el sitio donde se lleve a cabo (17).

Los residuos de cisteína son susceptibles a metilación, en algunos sitios específicos esta metilación juega un papel importante en el mecanismo de la catarogénesis (17).

La glucosilación aparece principalmente en proteínas asociadas a cataratas metabólicas relacionadas a diabetes mellitus (17).

## FACTORES GENÉTICOS

Generalmente relacionados a cataratas congénitas, con patrones de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al X, existen más de 50 genes identificados relacionados al desarrollo de catarata, aproximadamente el 50% de las cataratas no sindrómicas son causadas por variantes

patogénicas en los genes de las cristalinas y 15% en genes de las conexinas (13).

Existen además dos genes *HSF4* y *EPHA2* que codifica para la proteína 4 del factor de choque térmico y el receptor 2 de la efrina tipo A respectivamente, que contribuyen al desarrollo de catarata relacionada a la edad, a través de interacciones ambientales. Además existen polimorfismos en distintas poblaciones en los genes de *KCNAB1* (subunidad beta-1 del canal de potasio asociado a voltaje) y *CRYAA* ( $\alpha$ A-cristalina) con el desarrollo de catarata relacionada a la edad (13).

## **DETERMINACIÓN DE IONES INORGÁNICOS Y SU ROL EN LA FORMACIÓN DE CATARATA**

En el desarrollo de catarata, existe la teoría de que las proteínas del cristalino sufren alteraciones conformacionales debido a la intrusión o extrusión de metales por medio de intercambio iónico. En un reporte de Shukla y cols., se determinaron niveles de Plomo, Zinc, Calcio, Potasio, Cobre y Sodio de cristalinos transparente y con catarata de dos regiones ambientalmente diferentes (industrializada vs no industrializada), encontrando niveles altos de Plomo (media 111

mg/kg peso muerto) y Zinc (media 165 mg/kg peso muerto) con una correlación inversa entre Zinc y Plomo ( $r = -0.83$ ;  $y = -1.636x + 456.87$ ) además una correlación inversa entre Calcio y Potasio ( $r = -0.71$ ,  $y = -0.34x + 3.619$ ) en cristalinos con catarata, sin diferencias estadísticamente significativas entre los lugares de residencia de los participantes (18).

Cekic y cols., determinaron los niveles de Cobre, Plomo y Cadmio en cristalinos de cadáveres de pacientes con tabaquismo, encontrando depósitos de estos tres elementos en catarata estadísticamente significativos (Cobre 2.11\*, Cadmio 0.99\*, Plomo 5.17\* microgramos/gramo peso muerto), encontrando niveles aún mayores en pacientes con tabaquismo. Encontrando una correlación positiva entre Cadmio con Plomo y Cobre en cristalinos con catarata, concluyendo que el acúmulo de Cadmio cuya fuente de origen probable son los cigarrillos promueve la precipitación de Cobre y Plomo en el cristalino (19).

En otro estudio, Dilsiz y cols., determinaron las concentraciones de Calcio, Sodio, Potasio y Magnesio en cristalinos sanos y con catarata encontrando diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Calcio (9.31 micromoles/gramo,  $p < 0.0001$ ), Sodio (136.1 micromoles/gramo,

$p < 0.002$ ), Magnesio (3.60 micromoles/gramo,  $p < 0.002$ ) y Potasio (9.33 micromoles/gramo,  $p < 0.01$ ). Específicamente las concentraciones de Calcio y Sodio fueron mayores, mientras que las de Potasio y Magnesio fueron menores comparado con el grupo control, lo cual apoya la hipótesis que el daño a las membras celulares del cristalino afecta el intercambio iónico en cataratas relacionadas a la edad, consistente con lo reportado previamente en la literatura donde en la formación de catarata existe un incremento significativo en los niveles citosólicos de Calcio y Sodio y una disminución en los niveles de Potasio (20).

Dichos niveles pueden además variar si los pacientes cursan con comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2. En un estudio de Aydin y colaboradores, se realizó la determinación de Hierro, Zinc y Cobre en humor acuoso y suero en pacientes diabéticos y no diabéticos, además de su relación con catarata. Se encontraron niveles altos de Cobre en pacientes diabéticos en comparación con no diabéticos ( $p = 0.02$ ), pero sin diferencias estadísticamente significativas con los otros elementos (Zn, Fe;  $p = 0.28$ ,  $p = 0.74$ , respectivamente). En cuanto a los niveles en humor acuoso y séricos no se encontraron resultados estadísticamente significativos. Con lo anterior se demostró que

niveles incrementados de Cobre en el cristalino podrían tener una mayor asociación en el desarrollo de opacidad del cristalino en pacientes diabéticos (21).

De igual manera se han encontrado diferencias en dichas concentraciones relacionadas al hábito tabáquico. Langford-Smith y cols. determinaron los niveles de 14 iones metálicos en 32 cristalinos sin catarata post mortem de donadores de 11 a 82 años, además de los cambios en 10 individuos fumadores y 14 no fumadores. Encontrando un incremento significativo en los niveles de selenio, cadmio, aluminio y vanadio, y una disminución en los niveles de cobre. Concluyendo que estos cambios pueden estar relacionados al proceso de envejecimiento asociado a tabaquismo, los cuales contribuirían a la formación de catarata vía estrés oxidativo, modulación de la matriz extracelular y toxicidad celular (22).



## JUSTIFICACIÓN

La fisiopatología de la catarata se encuentra relacionada al envejecimiento, el padecimiento de enfermedades sistémicas como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica o el antecedente de tabaquismo, además de cambios en las concentraciones de iones inorgánicos y su interacción con las proteínas cristalinas, formando agregados. No existen reportes con respecto a los niveles de dichos iones en población mexicana, en relación con padecimientos sistémicos como diabetes mellitus e hipertensión arterial o el antecedente de tabaquismo, o el grado de dureza de catarata. De ahí que resulte relevante determinar si las concentraciones de dichos iones metálicos difieren de las reportadas previamente o son consistentes con lo ya mencionado en la literatura.

Elucidar el mecanismo molecular de agregación de las cristalinas sentará las bases para el desarrollo de terapias que permitan prevenir o retrasar el desarrollo y progreso de cataratas, para en un futuro facilitar el diseño racional por métodos computacionales de moléculas con potencial terapéutico en el tratamiento de la enfermedad de cataratas.

Por lo anterior se determinaron las concentraciones iónicas de cristalinicos con catarata obtenidos mediante extracción extracapsular de pacientes que recibieron atención médica oftalmológica en el servicio de Oftalmología del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La catarata es la principal causa de ceguera en el mundo, siendo responsable del 40-80% de los 45 millones de casos de ceguera a nivel mundial (1,8).

En México, aproximadamente el 10.6% de la población mayor de 50 años vive con catarata, y el 1.6% es ciega por esta enfermedad. El padecer catarata influye tanto en la pérdida de la calidad de vida y bienestar del paciente, como en la economía de la sociedad (14).

La fisiopatología de la catarata está relacionada fuertemente al envejecimiento, y su prevalencia aumenta drásticamente para la población mayor de 50 años (10). Sin embargo, otros factores de riesgo para el desarrollo de catarata

incluyen el padecimiento de diabetes, la exposición crónica a metales, radiación ultravioleta B y el tabaquismo.

Existen cambios conformacionales en las proteínas del cristalino debido a cambios en las concentraciones de iones inorgánicos metálicos, como se ha reportado previamente en cataratas relacionadas a la edad, en individuos con diabetes mellitus o con antecedente de tabaquismo (18,19,20,21,22).

Sin embargo no existen reportes con respecto a los cambios en dichas concentraciones en población mexicana, en relación con padecimientos sistémicos como diabetes mellitus e hipertensión arterial o el antecedente de tabaquismo, así como el grado de dureza de catarata. De ahí que resulte relevante determinar si las concentraciones de dichos iones metálicos difieren de las reportadas previamente o son consistentes con lo ya mencionado en la literatura.

¿Existen diferencias estadísticamente significativas y correlación entre las concentraciones de iones en catarata en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, antecedente de tabaquismo y en relación con el grado de dureza de catarata?

## DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Años cumplidos de vida al momento de entrar al estudio.	Cuantitativa continua.	Años
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Dicotómico.	Masculino Femenino
Antecedentes personales patológicos	Enfermedades sistémicas que padece el paciente Diabetes mellitus tipo 2 Hipertensión Arterial Sistémica	Categoría.	Enfermedad
Tabaquismo	Antecedente de hábito tabáquico en los pacientes.	Dicotómica	Si No
Tipo de catarata	Clasificación de la catarata	Ordinal	Clasificación internacional LOCS III

Presión intraocular	Fuerza ejercida por el humor acuoso y vítreo sobre la superficie del ojo.	Cuantitativa continua	mmHg
Fondo de ojo	Hallazgos en el polo posterior del paciente.	Categoría.	Normal Anormal No valorable
Patologías oculares	Enfermedades oftalmológicas del paciente.	Categoría	Enfermedad
Concentración de iones inorgánicos	Concentración de Manganeso, Cobre, Hierro, Zinc, Magnesio, Calcio, Potasio, Sodio y Fósforo.	Cuantitativa continua	Concentración en $\mu\text{g/g}$ de peso seco (Manganeso, Cobre, Hierro), $\text{g/gramo}$ de peso seco (Zinc), $\text{mg/gramos}$ de peso seco (Magnesio, Calcio, Potasio, Sodio y Fósforo)

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

- Tipo de estudio.
- Observacional, descriptivo, transversal, comparativo.
- Descripción del universo de trabajo.
  - Cristalinos con catarata obtenidos de pacientes que son operados de catarata mediante extracción extracapsular en el servicio de Oftalmología del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes mayores de 40 años.
  - Sexo indistinto.
  - Disminución de la capacidad visual clínicamente significativa menor de 20/40.
  - Diagnóstico clínico de catarata senil en uno o ambos ojos.
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes que hayan tenido cirugías oculares previas o tratamientos con láser.

- Pacientes con alguna otra patología ocular asociada a catarata.
- Criterios de eliminación:
  - Pacientes en los que en el evento quirúrgico no pueda tomarse la muestra de catarata.
- Tamaño de muestra:
  - A conveniencia.

## **MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE LAS MUESTRAS**

Todos los pacientes fueron valorados en una revisión inicial que incluye anamnesis completa, toma de agudeza visual, toma de refracción con autorrefractómetro, biomicroscopia con lampara de hendidura, microscopía especular, topografía corneal, cálculo de lente intraocular (ecografía modo A o interferometría IOL 500) y toma de fotografías clínicas.

La cirugía de catarata se realizó por la técnica de extracción extracapsular de catarata por médico residente, oftalmólogo en entrenamiento u oftalmólogo adscrito al servicio. Se recolecto la muestra de cristalino en jeringa de 3 o 5 ml para su posterior almacenamiento a 4°C. Para su posterior

división en dos partes y almacenamiento a  $-80^{\circ}\text{C}$  para su posterior análisis en CINVESTAV o INMEGEN.

## **ANÁLISIS METALÓMICO REALIZADO EN CINVESTAV**

Los cristalinos fueron congelados en seco por 8 horas para remover el agua residual, posteriormente las muestras secas fueron pesadas y digeridas en 800 microlitos de ácido nítrico Suprapur<sup>®</sup> concentrado (65%) libre de metales (Merck, Kenilworth, NJ, USA) a  $200^{\circ}\text{C}$  por 15 minutos en el Sistema de digestion MARS6 (CEM Corporation, Matthews, NC, USA). Las muestras digeridas se diluyeron en agua Milli-Q a un volumen final de 3 mL y las concentraciones de metales se determinaron contra curvas de calibración y una digestión en PerkimElmer Optima 8300 (Shelton,CT,USA) mediante Espectrometría de Emisión Óptica de Plasma de acoplamiento inductivo (ICP-OES).

## **PERÍODO DE REALIZACIÓN**

El estudio se realizó como parte del proyecto “Análisis Molecular de las Proteínas Cristalinas: de la Clínica al Diseño Racional de Fármacos para el Tratamiento de la



Enfermedad de Catarata”, a cargo de la Dra. Francisca Domínguez Dueñas, el cual recibió apoyo por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología con el número de proyecto PN2076, del cual se inició el período de recolección de muestras desde el año 2017, culminando en marzo 2020, para su posterior análisis de febrero 2020 a agosto 2021.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para resumir las variables clínicas de los pacientes.

Previa demostración de la normalidad y homogeneidad de varianzas de los datos por medio de las pruebas de Kolmogorov-Smirnoff o Shapiro Wilk de acuerdo con el número de datos, además de la prueba de homogeneidad de Levene 11, se determinaron las diferencias de medias mediante pruebas paramétricas (T de Student, ANOVA) para variables con distribución normal y no paramétricas (U de Mann-Whitney,

Kruskal Wallis) para variables que no sigan una distribución normal.

Se determinaron las correlaciones entre los niveles de iones orgánicos mediante correlación de Pearson con reporte del coeficiente de Pearson para variables con distribución normal y correlación de Spearman y Rho de Spearman para variables que no sigan una distribución no normal.

El nivel de significancia se estableció en 0.05 y se realizó el programa estadístico IBM SPSS 25.0.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Como parte del consentimiento informado de cirugía de catarata, se invita a los pacientes en la participación a protocolos de investigación, por lo que se entrevistó y se invitó a los pacientes a participar. Durante la entrevista se explicó de forma sencilla y comprensiva la naturaleza del estudio.

Este estudio se realizó bajo los principios establecidos por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y bajo la aprobación de los comités de ética de las instituciones participantes.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Este estudio no presentó ningún conflicto de interés, debido a que no recibe financiamiento de la industria farmacéutica o relacionada al campo de la oftalmología. Los recursos humanos y materiales utilizados para la realización de éste han sido financiados por los centros de investigación en donde se llevó a cabo. Ninguno de los participantes representa a alguna casa de interés comercial o representa algún interés fuera del propio conocimiento adquirido.

## **RESULTADOS**

### **DATOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA**

Se recolectaron 123 muestras de catarata mediante extracción extracapsular de catarata. El promedio de edad de los pacientes fue de  $70 \pm 11.5$  años, siendo un 53.2% (66) femeninos y 46.8% (57) masculinos. De estos un 34.7% (43) contaban con antecedente de tabaquismo. La mediana y rango intercuartil de las cataratas obtenidas mediante la clasificación de LOCS III fue de opalescencia nuclear 5.0 (1.0), coloración nuclear 5.0 (1.0), cortical 5.0 (3.0), subcapsular posterior 5.0 (3.0). De estos el 53.6% (66) presentaban diabetes mellitus tipo II y el 46% (57) hipertensión arterial sistémica. Los valores promedio de glucosa, nitrógeno ureico, urea, creatinina y ácido úrico se muestran en la tabla 2.

	<b>n = 123</b>
<b>Edad (promedio ± DS, años)</b>	70.0 (±11.5)
<b>Género, femenino (n, %)</b>	66 (53.2)
<b>masculino (n, %)</b>	57 (46.8)
<b>Tabaquismo (n, %)</b>	43 (34.7)
<b>Clasificación de LOCS III</b>	
<b>Opalescencia nuclear (mediana, rango intercuartil)</b>	5.0 (1.0)
<b>Coloración nuclear (mediana, rango intercuartil)</b>	5.0(1.0)
<b>Catarata cortical (mediana, rango intercuartil)</b>	5.0(3.0)
<b>Subcapsular posterior (mediana, rango intercuartil)</b>	5.0(3.0)
<b>Comorbilidades</b>	
<b>Diabetes mellitus tipo II (n, %)</b>	66 (53.2)
<b>Hipertensión (n, %)</b>	57 (46.0)
<b>Niveles séricos</b>	
<b>Glucosa (media ± DS, mg/dL)</b>	114.6 (±44.1)
<b>Nitrógeno ureico (media ± DS, mg/dL)</b>	20.2 (±12.3)
<b>Urea (media ± DS, mg/dL)</b>	43.1 (±26.7)
<b>Creatinina (media ± DS, mg/dL)</b>	1.0 (±1.1)
<b>Ácido úrico (media ± DS, mg/dL)</b>	5.7 (±1.6)

**Tabla 2. Características generales de la población de estudio.**

## **CONCENTRACIÓN DE IONES EN PACIENTES CON CATARATA**

La determinación de la concentración de Manganeseo se realizó solo en 13 pacientes, con una media de  $0.36 \pm 0.21 \mu\text{g/g}$ , , la de Cobre en 39 pacientes, con una media de  $1.99 \pm 2.08 \mu\text{g/g}$  y Hierro en 115 pacientes,  $5.50 \pm 20.70 \mu\text{g/g}$ . El resto de los iones analizados Zinc, Magnesio, Calcio, Potasio, Sodio y Fósforo se determinó en el total de los pacientes analizados, su media, desviación estándar, mediana y rango intercuartil se muestra en la tabla 3.

	<b>Concentración media <math>\pm</math> DS</b>	<b>Mediana (rango intercuartil)</b>
<b>Manganeso</b>	0.36( $\pm$ 0.21) $\mu\text{g/g}$	0.31(0.26) $\mu\text{g/g}$
<b>Cobre</b>	1.99( $\pm$ 2.08) $\mu\text{g/g}$	1.34(2.21) $\mu\text{g/g}$
<b>Hierro</b>	5.50( $\pm$ 20.70) $\mu\text{g/g}$	2.62(2.54) $\mu\text{g/g}$
<b>Zinc</b>	42.49( $\pm$ 47.06) $\text{g/g}$	34.38(19.0) $\text{g/g}$
<b>Magnesio</b>	0.31( $\pm$ 0.09) $\text{mg/g}$	0.29(0.09) $\text{mg/g}$
<b>Calcio</b>	1.77( $\pm$ 1.22) $\text{mg/g}$	1.60(0.88) $\text{mg/g}$
<b>Potasio</b>	2.37( $\pm$ 2.32) $\text{mg/g}$	1.35(1.22) $\text{mg/g}$
<b>Sodio</b>	3.90( $\pm$ 2.02) $\text{mg/g}$	3.69(2.21) $\text{mg/g}$
<b>Fósforo</b>	1.13( $\pm$ 0.33) $\text{mg/g}$	1.10(0.35) $\text{mg/g}$

**Tabla 3. Concentración de iones analizados, media, desviación estándar, mediana y rango intercuartil.**

## **DIFERENCIAS EN CONCENTRACIÓN DE IONES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 E HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA**

Se determinaron la concentración de los iones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, su media y desviación estándar se muestra en las tablas 4 y 5. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las concentraciones de Cobre y Zinc en cuanto a diabetes mellitus tipo 2 ( $p=0.009$  y  $p=0.005$ , respectivamente). En cuanto a los pacientes con hipertensión arterial sistémica se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de Sodio ( $p=0.008$ ).



<b>IÓN</b>	<b>DIABETES MELLITUS TIPO 2 (n=66)</b>	<b>SIN DIABETES MELLITUS TIPO 2 (n=57)</b>	<b>p</b>
<b>Manganeso</b>	0.34(±0.08) µg/g (n=5)*	0.37(±0.27) µg/g (n=8)*	<i>p=0.71</i>
<b>Cobre</b>	2.86(±2.46) µg/g (n=20)*	1.07(±0.98) µg/g (n=19)*	<i>p=0.009</i>
<b>Hierro</b>	7.14(±27.88) µg/g (n=62)*	3.57(±4.56) µg/g (n=53)*	<i>p=0.25</i>
<b>Zinc</b>	49.22(±60.64) g/g	34.62(±20.94) g/g	<i>p=0.005</i>
<b>Magnesio</b>	0.29(±0.06) mg/g	0.31(±0.12) mg/g	<i>p=0.89</i>
<b>Calcio</b>	1.60(±0.88) mg/g	1.76(±1.58) mg/g	<i>p=0.66</i>
<b>Potasio</b>	2.10(±2.00) mg/g	2.69(±2.64) mg/g	<i>p=0.19</i>
<b>Sodio</b>	4.08(±2.09) mg/g	3.69(±1.94) mg/g	<i>p=0.29</i>
<b>Fósforo</b>	1.07(±0.26) mg/g	1.19(±0.40) mg/g	<i>p=0.11</i>

**Tabla 4. Concentración de iones analizados, media, desviación estándar y valor p en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.**

<b>IÓN</b>	<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA (n=57)</b>	<b>SIN HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA (n=66)</b>	<b>p</b>
<b>Manganeso</b>	0.42(±0.24) µg/g (n=4)*	0.33(±0.21) µg/g (n=9)*	p=0.51
<b>Cobre</b>	2.86(±2.46) µg/g (n=14)*	1.43(±1.42) µg/g (n=25)*	p=0.06
<b>Hierro</b>	2.72(±1.96) µg/g (n=53)*	7.87(±28.03) µg/g (n=62)*	p=0.44
<b>Zinc</b>	43.03(±63.99) g/g	42.01(±25.06) g/g	p=0.26
<b>Magnesio</b>	0.28(±0.57) mg/g	0.32(±0.11) mg/g	p=0.09
<b>Calcio</b>	1.34(±0.75) mg/g	1.96(±1.51) mg/g	p=0.05
<b>Potasio</b>	2.52(±2.26) mg/g	2.24(±2.38) mg/g	p=0.27
<b>Sodio</b>	3.43(±1.89) mg/g	4.30(±2.05) mg/g	p=0.008
<b>Fósforo</b>	1.08(±0.22) mg/g	1.16(±0.41) mg/g	p=0.50

**Tabla 5. Concentración de iones analizados, media, desviación estándar y valor p en pacientes con hipertensión arterial sistémica.**

## **DIFERENCIAS EN CONCENTRACIÓN DE IONES EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE TABAQUISMO**

Se determinaron la concentración de los iones en pacientes con antecedente de tabaquismo, su media y desviación estándar se muestra en la tabla 6. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

<b>IÓN</b>	<b>TABAQUISMO (n=43)</b>	<b>SIN TABAQUISMO (n=80)</b>	<b>p</b>
<b>Manganeso</b>	0.46(±0.29) µg/g (n=5)*	0.30(±0.14) µg/g (n=8)*	<i>p=0.31</i>
<b>Cobre</b>	2.43(±2.58) µg/g (n=13)*	1.77(±1.79) µg/g (n=26)*	<i>p=0.60</i>
<b>Hierro</b>	3.10(±2.10) µg/g (n=41)*	6.82(±25.73) µg/g (n=74)*	<i>p=0.74</i>
<b>Zinc</b>	49.70(±74.77) g/g	38.60(±20.10) g/g	<i>p=0.93</i>
<b>Magnesio</b>	0.31(±0.11) mg/g	0.30(±0.08) mg/g	<i>p=0.94</i>
<b>Calcio</b>	1.78(±1.30) mg/g	1.62(±1.23) mg/g	<i>p=0.39</i>
<b>Potasio</b>	2.12(±2.04) mg/g	2.50(±2.47) mg/g	<i>p=0.29</i>
<b>Sodio</b>	4.19(±2.19) mg/g	3.74(±1.91) mg/g	<i>p=0.25</i>
<b>Fósforo</b>	1.09(±0.27) mg/g	1.15(±0.36) mg/g	<i>p=0.95</i>

**Tabla 6. Concentración de iones analizados, media, desviación estándar y valor p en pacientes con antecedente de tabaquismo.**

## **DIFERENCIAS EN CONCENTRACIÓN DE IONES EN RELACIÓN CON GRADO DE CATARATA**

Se estudiaron las concentraciones de los iones entre un grupo de pacientes con catarata avanzada (grados de opalescencia nuclear y coloración nuclear de LOCS 5-6) y aquellos pacientes en los cuales la indicación de la extracción extracapsular de catarata fue debido a un conteo endotelial corneal bajo (cataratas con mayor componente cortical y subcapsular posterior de LOCS). Se encontraron 111 pacientes con catarata avanzada y 12 pacientes cuya indicación quirúrgica fue por conteo endotelial bajo. Su media y desviación estándar se muestran en la tabla 7. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles de Hierro, Zinc, Magnesio, Calcio, Potasio, Sodio y Fósforo ( $p=0.003$ ,  $0.03$ ,  $0.003$ ,  $0.001$ ,  $0.001$ ,  $0.03$  y  $0.03$  respectivamente).

<b>IÓN</b>	<b>CATARATA AVANZADA (n=111)</b>	<b>CATARATA NO AVANZADA, CONTEO ENDOTELIAL BAJO (n=12)</b>	<b>p</b>
<b>Manganeso</b>	0.34(±0.20) µg/g (n=9)*	0.40(±0.27) µg/g (n=4)*	p=0.82
<b>Cobre</b>	2.11(±2.12) µg/g (n=36)*	0.58(±0.40) µg/g (n=3)*	p=0.17
<b>Hierro</b>	5.95(±21.84) µg/g (n=103)*	1.57(±1.07) µg/g (n=12)*	p=0.003
<b>Zinc</b>	44.01(±49.25) g/g	28.33(±7.70) g/g	p=0.03
<b>Magnesio</b>	0.31(±0.09) mg/g	0.24(±0.05) mg/g	p=0.003
<b>Calcio</b>	1.79(±1.25) mg/g	0.65(±0.67) mg/g	p=0.001
<b>Potasio</b>	2.11(±2.13) mg/g	4.81(±2.72) mg/g	p=0.001
<b>Sodio</b>	4.01(±2.01) mg/g	2.83(±1.89) mg/g	p=0.03
<b>Fósforo</b>	1.11(±0.33) mg/g	1.30(±0.31) mg/g	p=0.03

**Tabla 7. Concentración de iones analizados, media, desviación estándar y valor *p* en pacientes con catarata avanzada y no avanzada.**

## **CORRELACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE LOS IONES ANALIZADOS**

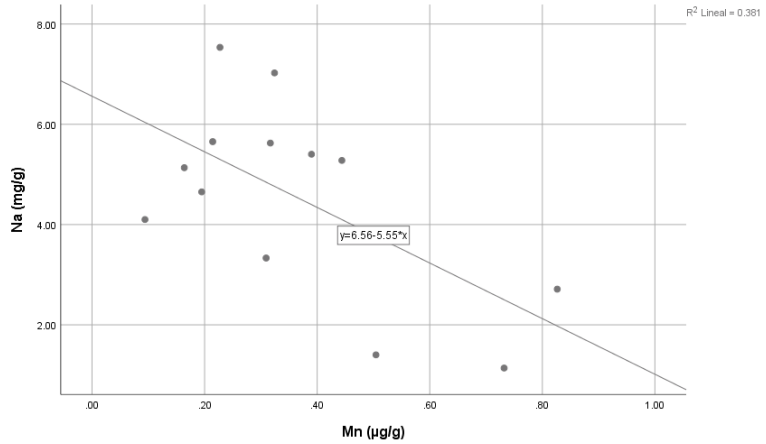
Se realizaron correlaciones entre las concentraciones de los iones analizados de manera global en todos los pacientes con catarata incluidos. Aquellas que se encontraron estadísticamente significativas se muestran en la tabla 8. La representación gráfica y  $R^2$  de las correlaciones encontradas se observan en las figuras 15-32. En su mayoría se encontraron correlaciones moderadas (coeficiente de correlación 0.3-0.5), destacando dos correlaciones fuertes, una negativa entre magnesio y sodio ( $r=-0.617$ ) y entre cobre y glucosa sérica ( $r=0.545$ ).

<b>IONES</b>	<b>COEFICIENTE DE CORRELACIÓN</b>	<b>VALOR p</b>	<b>Total de pacientes</b>
<b>MANGANESO-SODIO</b>	Pearson: -0.617	p=0.025	n=13
<b>COBRE-ZINC</b>	Pearson: 0.332	p=0.039	n=39
<b>COBRE-GLUCOSA SÉRICA</b>	Pearson: 0.545	p=0.0001	n=39
<b>COBRE-UREA SÉRICA</b>	Pearson: 0.356	p=0.026	n=39
<b>COBRE-NITRÓGENO UREICO SÉRICO (BUN)</b>	Pearson: 0.355	p=0.027	n=39
<b>ZINC-CALCIO</b>	Spearman: 0.460	p=0.0001	n=123
<b>ZINC-POTASIO</b>	Spearman: -0.266	p=0.003	n=123
<b>ZINC-SODIO</b>	Spearman: 0.222	p=0.014	n=123
<b>ZINC-NITRÓGENO UREICO SÉRICO (BUN)</b>	Spearman: 0.189	p=0.039	n=123
<b>MAGNESIO-CALCIO</b>	Spearman: 0.493	p=0.0001	n=123
<b>MAGNESIO-SODIO</b>	Spearman: 0.220	p=0.015	n=123
<b>MAGNESIO-NITRÓGENO</b>	Spearman: 0.211	p=0.021	n=123

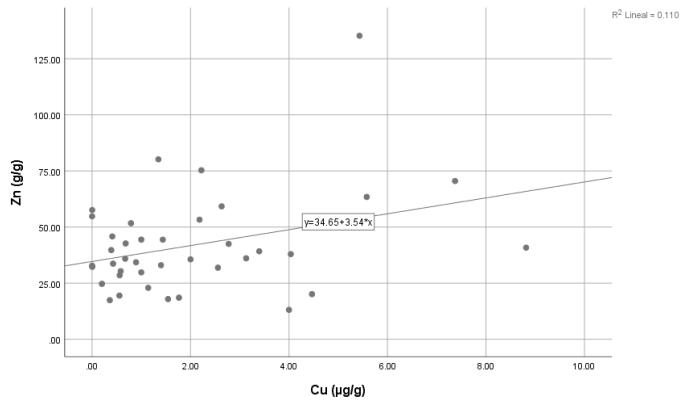


<b>UREICO SÉRICO (BUN)</b>			
<b>CALCIO-POTASIO</b>	Spearman: - 0.483	p=0.0001	n=123
<b>CALCIO-SODIO</b>	Spearman: 0.344	p=0.0001	n=123
<b>POTASIO-SODIO</b>	Spearman: - 0.326	p=0.0001	n=123
<b>POTASIO-FÓSFORO</b>	Spearman: 0.455	p=0.0001	n=123
<b>SODIO-FÓSFORO</b>	Spearman: - 0.325	p=0.0001	n=123
<b>SODIO-ÁCIDO ÚRICO SÉRICO</b>	Spearman: 0.213	p=0.019	n=123

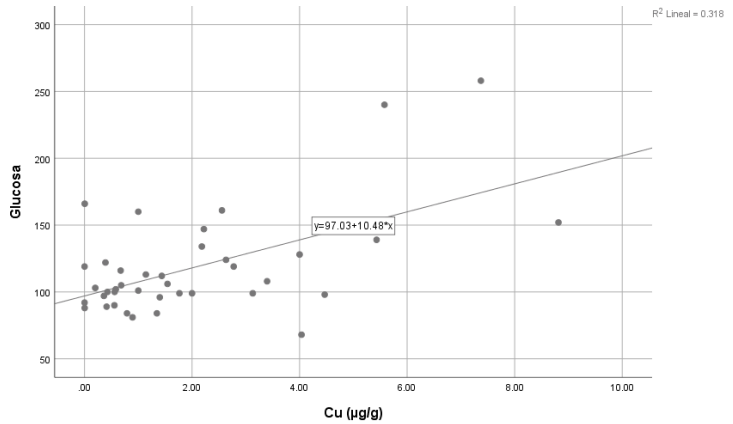
**Tabla 8. Correlaciones estadísticamente significativas encontradas en los diferentes iones analizados.**



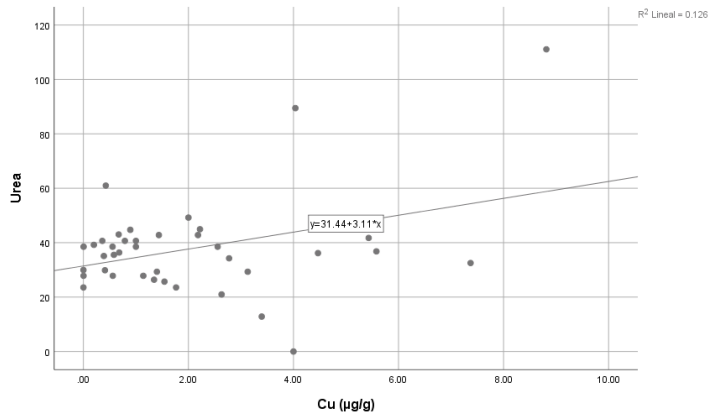
**Figura 15. Correlación Manganeso – Sodio,  $R^2= 0.381$ , coeficiente de correlación:  $-0.617$ ,  $p=0.025$ ,  $n=13$ .**



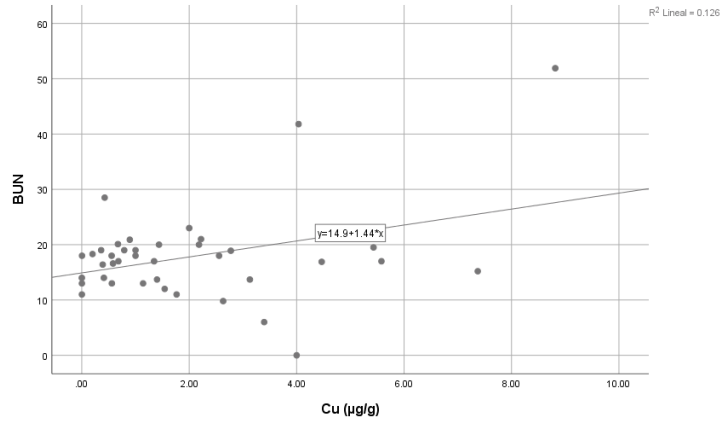
**Figura 16. Correlación Cobre - Zinc,  $R^2= 0.110$ , coeficiente de correlación:  $0.332$ ,  $p=0.039$ ,  $n=39$ .**



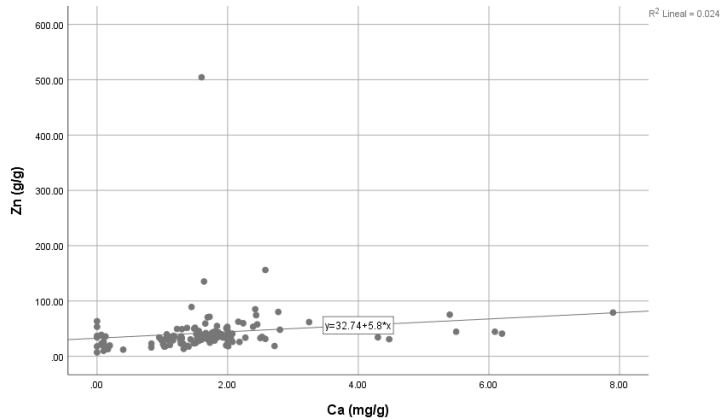
**Figura 17. Correlación Cobre-Glucosa sérica,  $R^2= 0.318$ , coeficiente de correlación: 0.545,  $p=0.0001$ ,  $n=39$ .**



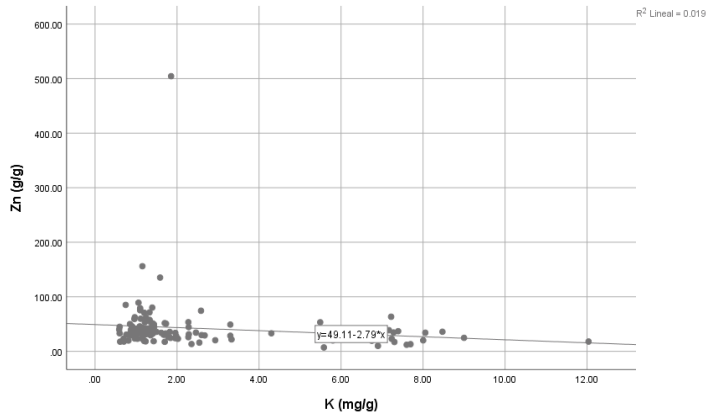
**Figura 18. Correlación Cobre-Urea sérica,  $R^2= 0.126$ , coeficiente de correlación: 0.356,  $p=0.026$ ,  $n=39$ .**



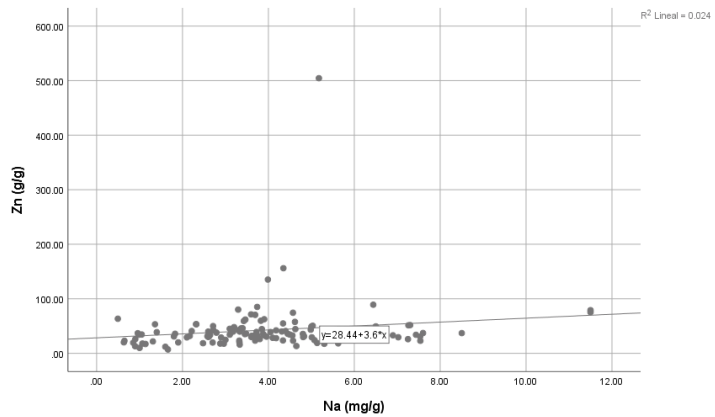
**Figura 19. Correlación Cobre – Nitrógeno Ureico sérico,  $R^2=0.126$ , coeficiente de correlación: 0.355,  $p=0.027$ ,  $n=39$ .**



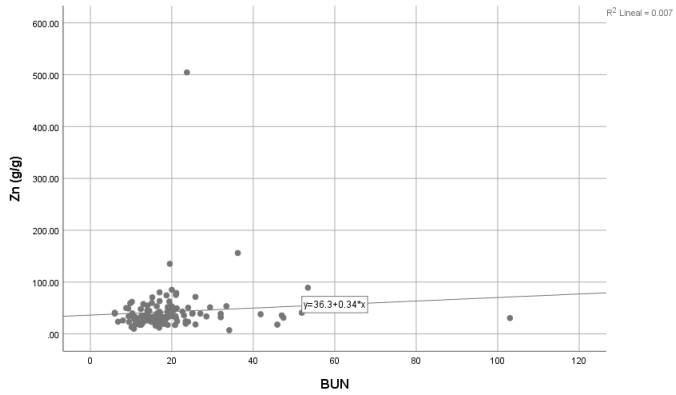
**Figura 20. Correlación Zinc - Calcio,  $R^2=0.024$ , coeficiente de correlación: 0.460,  $p=0.0001$ ,  $n=123$ .**



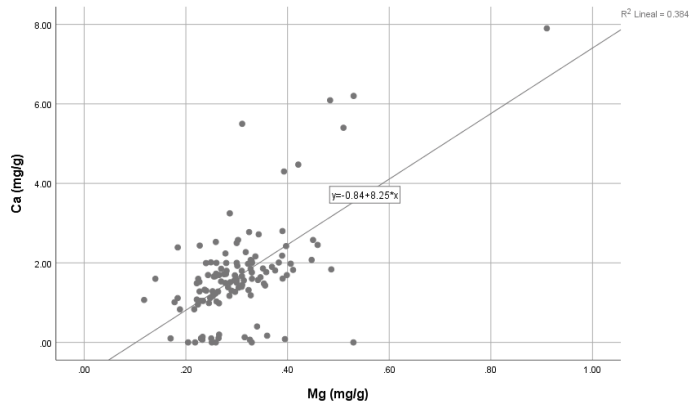
**Figura 21. Correlación Zinc - Potasio,  $R^2= 0.019$ , coeficiente de correlación:  $-0.266$ ,  $p=0.003$ ,  $n=123$ .**



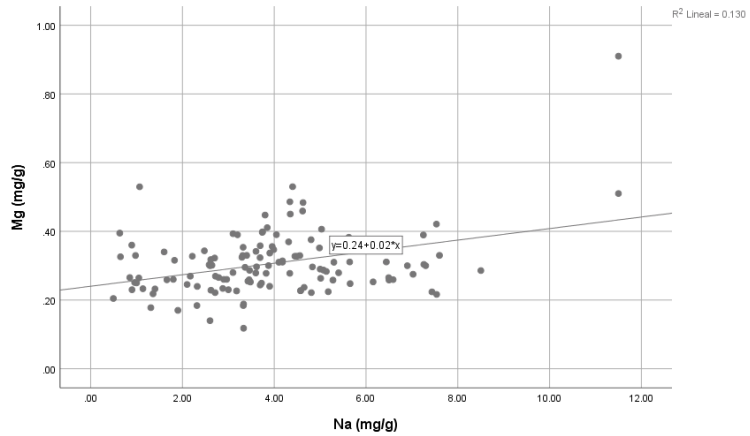
**Figura 22. Correlación Zinc - Sodio,  $R^2= 0.024$ , coeficiente de correlación:  $0.222$ ,  $p=0.014$ ,  $n=123$ .**



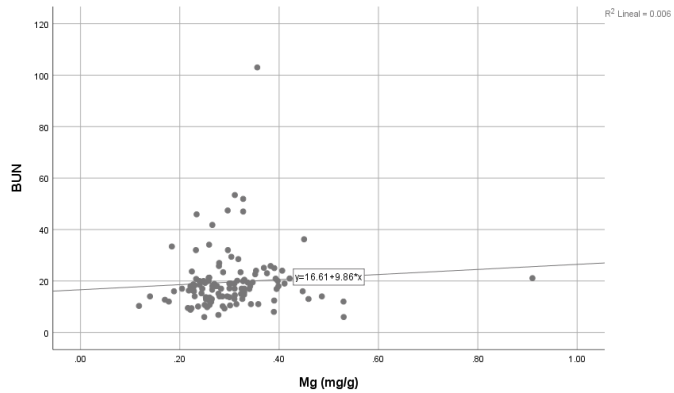
**Figura 23. Correlación Zinc – Nitrógeno ureico sérico,  $R^2= 0.007$ , coeficiente de correlación: 0.189,  $p=0.039$ ,  $n=123$ .**



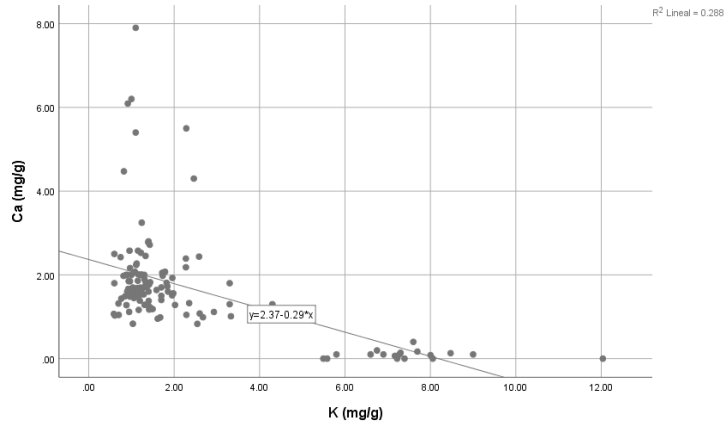
**Figura 24. Correlación Magnesio - Calcio,  $R^2= 0.384$ , coeficiente de correlación: 0.493,  $p=0.0001$ ,  $n=123$ .**



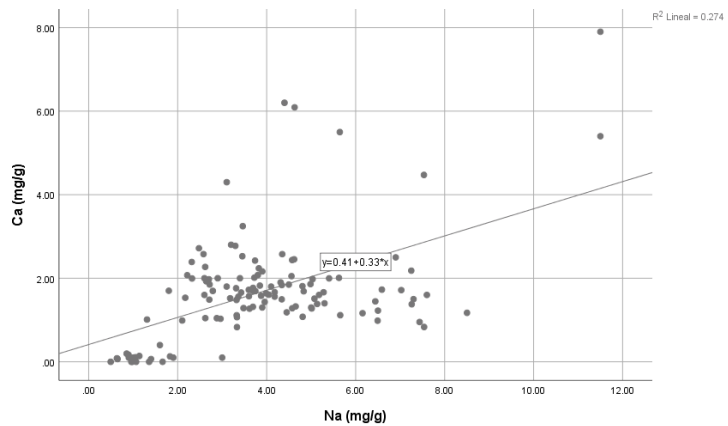
**Figura 25. Correlación Magnesio – Sodio,  $R^2= 0.130$ , coeficiente de correlación: 0.220,  $p=0.015$ ,  $n=123$ .**



**Figura 26. Correlación Magnesio – Nitrógeno ureico sérico,  $R^2= 0.006$ , coeficiente de correlación: 0.211,  $p=0.021$ ,  $n=123$ .**

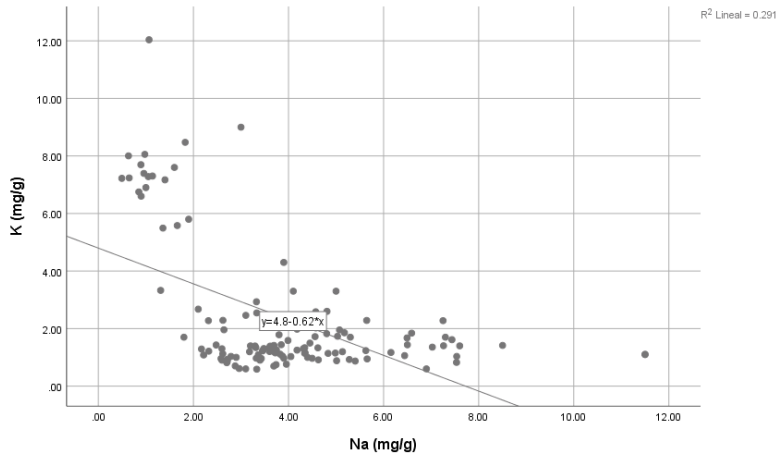


**Figura 27. Correlación Calcio - Potasio,  $R^2 = 0.288$ , coeficiente de correlación:  $-0.483$ ,  $p = 0.0001$ ,  $n = 123$ .**

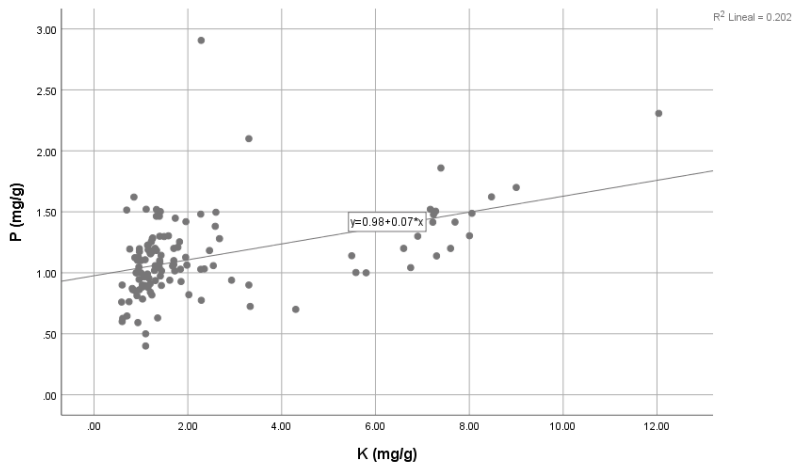


**Figura 28. Correlación Calcio – Sodio,  $R^2 = 0.274$ , coeficiente de correlación:  $0.344$ ,  $p = 0.0001$ ,  $n = 123$ .**

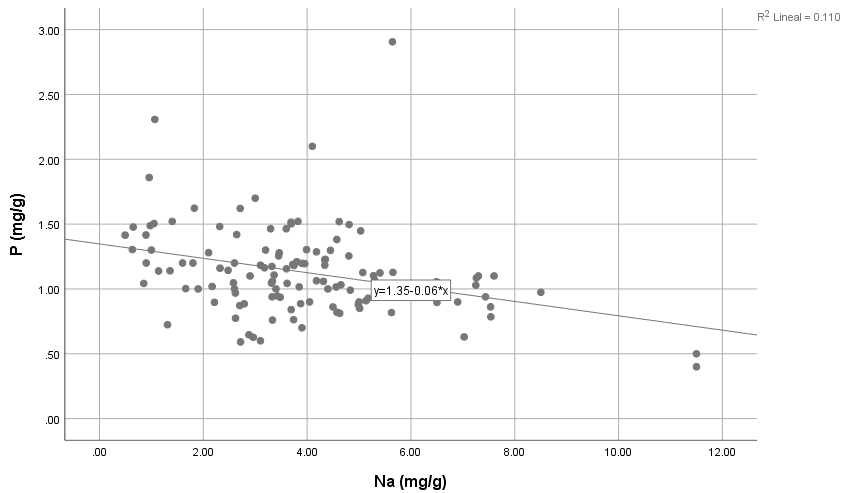




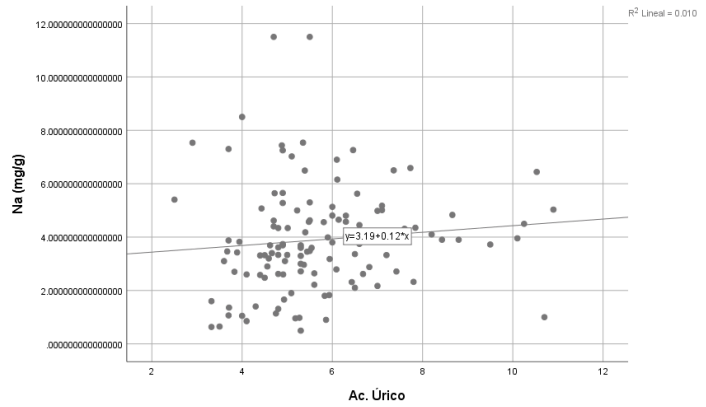
**Figura 29. Correlación Potasio – Sodio,  $R^2 = 0.291$ , coeficiente de correlación:  $-0.326$ ,  $p = 0.0001$ ,  $n = 123$ .**



**Figura 30. Correlación Potasio - Fósforo,  $R^2= 0.202$ , coeficiente de correlación:  $0.455$ ,  $p=0.0001$ ,  $n=123$ .**



**Figura 31. Correlación Sodio - Fósforo,  $R^2= 0.110$ , coeficiente de correlación:  $-0.325$ ,  $p=0.0001$ ,  $n=123$ .**



**Figura 32. Correlación Sodio – Ácido Úrico sérico,  $R^2= 0.010$ , coeficiente de correlación: 0.213,  $p=0.019$ ,  $n=123$ .**

## DISCUSIÓN

La catarata siendo la principal causa de ceguera en el mundo, es responsable del 40-80% de los 45 millones de casos de ceguera a nivel mundial (1,8).

En México, aproximadamente el 10.6% de la población mayor de 50 años vive con catarata, y el 1.6% es ciega por esta enfermedad (14). Su fisiopatología está relacionada fuertemente al envejecimiento(10), sin embargo, otros factores de riesgo para el desarrollo de catarata incluyen el padecimiento de diabetes, la exposición crónica a metales, radiación ultravioleta B y el tabaquismo, además de cambios conformacionales en las proteínas del cristalino secundarios a diferencias en las concentraciones de iones inorgánicos metálicos(18,19,20,21,22).

Lo anterior se explica dado que existe la teoría de que las proteínas del cristalino sufren alteraciones conformacionales debido a la intrusión o extrusión de metales por medio de intercambio iónico.

Como fue reportado por Shukla y cols., quienes determinaron niveles de Plomo, Zinc, Calcio, Potasio, Cobre y

Sodio de cristalinis transparente y con catarata de dos regiones ambientalmente diferentes (industrializada vs no industrializada), encontrando niveles altos de Plomo (media 111 mg/kg peso muerto) y Zinc (media 165 mg/kg peso muerto) con una correlación inversa entre Zinc y Plomo ( $r = -0.83$ ;  $y = -1.636x + 456.87$ ) además una correlación inversa entre Calcio y Potasio ( $r = -0.71$ ,  $y = -0.34x + 3.619$ ) en cristalinis con catarata, sin diferencias estadísticamente significativas entre los lugares de residencia de los participantes (18). En nuestro estudio se encontró como ion inorgánico más abundante de manera global las concentraciones de Zinc, y en segundo lugar Hierro.

Cekic y cols., determinaron los niveles de Cobre, Plomo y Cadmio en cristalinis de cadáveres de pacientes con tabaquismo, encontrando depósitos de estos tres elementos en catarata estadísticamente significativos (Cobre 2.11\*, Cadmio 0.99\*, Plomo 5.17\* microgramos/gramo peso muerto), encontrando niveles aún mayores en pacientes con tabaquismo. Encontrando una correlación positiva entre Cadmio con Plomo y Cobre en cristalinis con catarata, concluyendo que el acúmulo de Cadmio cuya fuente de origen probable son los cigarrillos promueve la precipitación de Cobre y Plomo en el cristalino (19).

Langford-Smith y cols. determinaron los niveles de 14 iones metálicos en 32 cristalinos sin catarata post mortem de donadores de 11 a 82 años, además de los cambios en 10 individuos fumadores y 14 no fumadores. Encontrando un incremento significativo en los niveles de selenio, cadmio, aluminio y vanadio, y una disminución en los niveles de cobre. Concluyendo que estos cambios pueden estar relacionados al proceso de envejecimiento asociado a tabaquismo, los cuales contribuirían a la formación de catarata vía estrés oxidativo, modulación de la matriz extracelular y toxicidad celular (22).

En nuestro estudio no se realizaron determinaciones de metales pesados, sin embargo dentro de los iones inorgánicos analizados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En otro estudio, Dilsiz y cols., determinaron las concentraciones de Calcio, Sodio, Potasio y Magnesio en cristalinos sanos y con catarata encontrando diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Calcio (9.31 micromoles/gramo,  $p < 0.0001$ ), Sodio (136.1 micromoles/gramo,  $p < 0.002$ ), Magnesio (3.60 micromoles/gramo,  $p < 0.002$ ) y Potasio (9.33 micromoles/gramo,  $p < 0.01$ ). Específicamente las

concentraciones de Calcio y Sodio fueron mayores, mientras que las de Potasio y Magnesio fueron menores comparado con el grupo control, lo cual apoya la hipótesis que el daño a las membranas celulares del cristalino afecta el intercambio iónico en cataratas relacionadas a la edad, consistente con lo reportado previamente en la literatura donde en la formación de catarata existe un incremento significativo en los niveles citosólicos de Calcio y Sodio y una disminución en los niveles de Potasio (20). Consistente con lo encontrado en nuestro estudio.

Dichos niveles pueden además variar si los pacientes cursan con comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2. En un estudio de Aydin y colaboradores, se realizó la determinación de Hierro, Zinc y Cobre en humor acuoso y suero en pacientes diabéticos y no diabéticos, además de su relación con catarata. Se encontraron niveles altos de Cobre en pacientes diabéticos en comparación con no diabéticos ( $p=0.02$ ), pero sin diferencias estadísticamente significativas con los otros elementos (Zn, Fe;  $p=0.28$ ,  $p=0.74$ , respectivamente), siendo lo anterior consistente con lo encontrado en nuestro estudio. En cuanto a los niveles en humor acuoso y séricos no se encontraron resultados estadísticamente significativos. Con lo anterior se

demostró que niveles incrementados de Cobre en el cristalino podrían tener una mayor asociación en el desarrollo de opacidad del cristalino en pacientes diabéticos (21).



## CONCLUSIONES

La catarata es la primera causa de ceguera en México. De hecho, el 67% de los casos de ceguera en personas mayores de 50 años se deben a la enfermedad de catarata. La ceguera por catarata impone un costo económico muy importante. Un estudio realizado por Deloitte Access Economics (DAE) en 2013 estimó que el costo económico anual para México que resulta de enfermedades visuales es de 9274 millones de pesos mexicanos, de los cuales el 39% está relacionado con la enfermedad de catarata. Este cálculo incluye costos directos en el sistema de salud, pérdidas por productividad laboral y costos indirectos de cuidados del paciente. El costo económico anual para México por la enfermedad de catarata asciende a los 3636 millones de pesos.

Dentro de las etiologías en la formación de catarata, se encuentra el envejecimiento como la más importante. Además, entre el 10 y el 25 % de la población mexicana mayor de 40 años vive con diabetes, cuya consecuencia más común es la afectación ocular por retinopatía y catarata.

Modificaciones postraduccionales en las proteínas cristalinas participan en el proceso de formación de cataratas, algunas de estas modificaciones, como la desamidación, son ocasionadas por procesos normales de envejecimiento, mientras que otras pueden estar asociadas a condiciones específicas del paciente, como: exposición excesiva a radiación UV, exposición ocupacional o ambiental a metales, cambios bioquímicos asociados a la enfermedad de diabetes, tabaquismo, entre otras. Se ha mostrado que metales como cobre y zinc pueden inducir pérdida de plegamiento y estabilidad estructural, causando la agregación no amiloide de la gammaD-cristalina.

En este estudio se encontró como ion inorgánico más abundante el Zinc, en segundo lugar Hierro y en tercer lugar Sodio. Lo anterior es consistente con lo ya reportado en la literatura, en donde se encuentra el Zinc como el ion inorgánico más abundante en los cristalinos con catarata.

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de Cobre y Zinc en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y de Sodio en los pacientes con hipertensión arterial sistémica, similar a lo ya reportado por otros autores.

En los pacientes con antecedente de tabaquismo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto al grado de dureza de catarata se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Hierro, Zinc, Magnesio, Calcio, Potasio, Sodio y Fósforo.

En cuanto a las correlaciones encontradas se encontraron dos correlaciones fuertes, una negativa entre magnesio y sodio y entre cobre y glucosa sérica.

Lo anterior sienta las bases para elucidar el mecanismo molecular de agregación de las cristalinas en relación con los iones reportados como más abundantes o en los cuales se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el fin de desarrollar terapias mediante métodos computacionales de estas moléculas con potencial terapéutico que permitan prevenir o retrasar el desarrollo y progresión de cataratas.

## REFERENCIAS

1. American Academy of Ophthalmology (AAO). Chapter 2. The Eye. En: Brar VS, Law S, Lindsey JL, et al. (eds.) *Section 2. Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. Basic and Clinical Science Course 2019-2020. 1 ed. USA: AAO; 2019. p. 74-144.
2. American Academy of Ophthalmology (AAO). Chapter 2. Anatomy. En: Jick SL, Beardsley TL, Brasington CR, et al. (eds.) *Section 11. Lens and Cataract*. Basic and Clinical Science Course 2019-2020. 1 ed. USA: AAO; 2019. p. 28-32.
3. Delamere NA. Chapter 10. The Lens. En: Tasman W, Jaeger EA. (eds.) *Duane's Ophthalmology*. 2013 ed. USA: Lippincott Williams. p. 1-29.
4. American Academy of Ophthalmology (AAO). Chapter 4. Embryology and Developmental Defects. En: : Jick SL, Beardsley TL, Brasington CR, et al. (eds.) *Section 11. Lens and Cataract*. Basic and Clinical Science Course 2019-2020. 1 ed. USA: AAO; 2019. p. 42-62.
5. Graw, J. Genetics of crystallins: Cataract and beyond. *Exp Eye Res*. 2009;88(2): 173-189.

6. American Academy of Ophthalmology (AAO). Chapter 3. Biochemistry and Physiology. En: Jick SL, Beardsley TL, Brasington CR, et al. (eds.) *Section 11. Lens and Cataract*. Basic and Clinical Science Course 2019-2020. 1 ed. USA: AAO; 2019. p. 33-41.
7. Peterson CA, Delamere NA. The lens. En: Hart WM (ed.) *Adler's Physiology of the Eye*. 9 ed. USA: Mosby; 1992. p. 365.
8. Baldo GJ, Gong X, et al. Gap junctional coupling in lenses from Alpha (8) connexin knockout mice. *J Gen Physiol*. 2001;118(5):447-456.
9. Batlle, J. F., Lansingh, V. C., Silva, J. C., Eckert, K. A., et al. The cataract situation in Latin America: Barriers to cataract surgery, *Am J Ophthalmol*. 2014;158(2): 242-250.
10. Moreau, K. L., and King, J. A. Protein misfolding and aggregation in cataract disease and prospects for prevention. *Trends in Mol Med*. 2012;18(5): 273-282.
11. Pollreisz, A., and Schmidt-Erfurth, U. Diabetic cataract - Pathogenesis, Epidemiology and Treatment. *J Ophthalmol*. 2010;608751. Disponible en:

<https://downloads.hindawi.com/journals/joph/2010/608751.pdf>. [Consultado 1 de diciembre 2020].

12. Dillon, J. UV-B as a pro-aging and pro-cataract factor. *Doc Ophthalmol.* 1994;88(3): 339-344.

13. Lam D., Rao S., Ratra V., et al. Cataract. *Nature Reviews Disease Primers.* 2015;1(1): 1-15.

14. Deloitte Access Economics (ed.). *The economic cost and burden of eye diseases and preventable blindness in Mexico.* Deloitte Access Economics. Reporte:1, 2014.

15. American Academy of Ophthalmology (AAO). Chapter 5. Pathology. En: Jick SL, Beardsley TL, Brasington CR, et al. (eds.) *Section 11. Lens and Cataract.* Basic and Clinical Science Course 2019-2020. 1 ed. USA: AAO; 2019. p. 63-93.

16. Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Archives of Ophthalmology.* 1993;111(6):831-836.

17. Ray NJ. (2015) Biophysical chemistry of the ageing eye lens. *Biophys Rev.* 2015;7(4):353-368.

18. Shukla N, Moitra et al. Determination of Lead, Zinc, Potassium, Calcium, Copper and Sodium in human cataract

lenses. *The Science of the Total Environment*. 1996;181(2):161-165.

19. Cekic O. Effect of cigarette smoking on Copper, Lead, and Cadmium accumulation in human lens. *British Journal of Ophthalmology*. 1998;82(2):186-188.

20. Dilsiz N, Olcucu A, Atas M. Determination of Calcium, Sodium, Potassium and Magnesium concentrations in human senile cataractous lenses. *Cell Biochem Funct*. 2000;18(4):259-262.

21. Aydin E, et al. Levels of Iron, Zinc and Copper in Aqueous Humor, Lens, and Serum in Non diabetic and Diabetic Patients. Their Relation to Cataract. *Biological Trace Element Research*. 2005;108(1)33-41.

22. Langford-Smith A, Tilakaratna V, Lythgoe PR, et al. Age and smoking related changes in metal ion levels in human lens: Implications for cataract formation. *PLoS ONE*. 2016;11(1):1-16.