





DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
Facultad de Medicina  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

# TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE GLUCOSAMINOGLICANOS  
URINARIOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL  
CON RETINOPATÍA

MARÍA LUISA MONTERO PRADOS  
Granada, 2006



# CERTIFICADOS







# AGRADECIMIENTOS



En primer lugar al profesor Francisco J. Pérez Blanco, director principal y verdadero motor de esta Tesis. De él partió la idea inicial, él aclaró mis dudas y corrigió mis lógicos errores, él me guió cuando me desviaba del camino correcto. Sin él esta Tesis ni siquiera se habría iniciado. Por todo esto y sobre todo por su calidad humana, gracias de todo corazón.

Al profesor Antonio Rodríguez Cuartero, maestro de maestros, investigador indiscutible, destacado docente y asistencial inveterado, cuya ayuda ha contribuido a dar brillantez a este trabajo.

Al profesor Gerardo Moreno Terribas, mi otro director y amigo, que fue capaz de resolver con eficacia los problemas que fueron surgiendo, por su incondicional apoyo, palabras de ánimo, y sobre todo por sus valores humanos.

A Montserrat Avilés Puigvert por su colaboración eficaz en la aportación de datos imprescindibles para el desarrollo de esta Tesis.

A mis padres, que me lo han dado todo, que han depositado tantas ilusiones en mí y que han contribuido con su apoyo y ánimos a llevar a cabo este trabajo. Sin ellos nada de esto habría sido posible.

A todos los que cada día caminan junto a mí por esta difícil senda que es la vida. Muchas gracias.

# DEDICATORIA

*A mi abuela, a la que tanto debo y con la  
que me une una relación muy especial,  
que va a ver cumplido uno de sus  
sueños, verme leer la tesis.*

# ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN .....   | 4  |
| RETINOPATÍA HIPERTENSIVA.....  | 5  |
| I. CIRCULACIÓN RETINIANA .....   | 6  |
| II. FISIOPATOLOGÍA.....  | 8  |
| A. LA VÍA DE LA HIPERTONÍA.....  | 8  |
| 1. La autorregulación de la circulación retiniana: aumento de la<br>resistencia periférica .....   | 8  |
| 2. El funcionamiento vicariante de la autorregulación circulatoria<br>retiniana en la hipertensión arterial: vasoconstricción,<br>hiperplasia de la capa muscular..... | 9  |
| 3. El fracaso de la autorregulación circulatoria: alteración y<br>necrosis fibrinoides .....   | 10 |
| B. LA VÍA DE LA ESCLEROSIS.....  | 12 |
| III. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....  | 17 |
| A. SÍNDROME VASCULAR ESCLERO-HIPERTENSIVO .....  | 17 |
| B. SÍNDROME VASCULAR HIPERTONO-HIPERTENSIVO .....  | 17 |
| C. RETINOPATÍA ESCLERO-HIPERTENSIVA .....  | 17 |
| D. RETINOPATÍA HIPERTONO-HIPERTENSIVA .....  | 18 |
| IV. DIAGNÓSTICO Y EXÁMENES COMPLEMENTARIOS .....   | 20 |
| V. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA SEMIOLOGÍA OFTALMOLÓGICA<br>EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL .....   | 22 |
| MARCADORES BIOQUÍMICOS DE FUNCIÓN RENAL EN LA HTA .....  | 25 |
| I. INTRODUCCIÓN .....  | 26 |
| II. MARCADORES DE DAÑO RENAL .....   | 29 |
| A. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....   | 29 |
| 1. Hiperuricemia.....  | 29 |
| 2. Aclaramiento de creatinina.....   | 29 |
| B. EXCRECIÓN ANORMAL DE PROTEÍNAS .....  | 30 |
| 1. Marcadores de daño glomerular: microalbuminuria .....   | 30 |
| 2. Marcadores de alteración de la capacidad de reabsorción<br>tubular .....  | 30 |
| 3. Marcadores de daño estructural de epitelio proximal tubular .....   | 31 |
| C. MARCADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.....  | 31 |
| III. HIPERURICEMIA .....   | 31 |

|   |           |
|---|-----------|
| IV. MICROALBUMINURIA .....                                    | 33        |
| V. BETA-2 MICROGLOBULINAS.....                                | 34        |
| VI. N-ACETIL BETAGLUCOSAMINIDASA (NAG) .....                  | 35        |
| <b>GLUCOSAMINOGLICANOS.....</b>                               | <b>45</b> |
| I. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICO-ESTRUCTURALES.....              | 46        |
| II. FUNCIÓN, BIOSÍNTESIS Y DEGRADACIÓN .....                  | 49        |
| A. FUNCIÓN.....   | 49        |
| B. BIOSÍNTESIS.....   | 51        |
| C. DEGRADACIÓN .....  | 52        |
| III. GAG URINARIOS EN ENFERMEDADES RENALES Y SISTÉMICAS ..... | 54        |
| A. ENFERMEDADES NEFROUROLÓGICAS.....                          | 54        |
| B. ACCIÓN DE CIERTOS FÁRMACOS Y TÓXICOS .....                 | 58        |
| C. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....                                 | 59        |
| D. OTRAS ENFERMEDADES.....                                    | 60        |
| IV. GLUCOSAMINOGLICANOS EN LA LITIASIS RENAL.....             | 61        |
| <b>OBJETIVOS .....</b>  | <b>73</b> |
| <b>MATERIAL.....</b>  | <b>78</b> |
| I. GRUPO DE ESTUDIO.....                                      | 79        |
| A. GRUPO CONTROL .....  | 79        |
| B. GRUPO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL .....                       | 79        |
| 1. Grado I .....  | 79        |
| 2. Grado II .....   | 79        |
| 3. Grado III .....  | 80        |
| 4. Grado IV.....  | 80        |
| II. PROTOCOLO .....   | 80        |
| A. TIPO DE HIPERTENSIÓN.....                                  | 80        |
| B. GRADO DE RETINOPATÍA.....                                  | 80        |
| C. TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO Y OTROS .....                 | 81        |
| D. ENFERMEDADES CONCOMITANTES.....                            | 82        |
| E. CONTROL BIOQUÍMICO BÁSICO .....                            | 82        |
| F. DETERMINACIONES ESPECIALES.....                            | 82        |
| <b>MÉTODOS.....</b>   | <b>85</b> |
| I. DETERMINACIONES GENERALES DE LABORATORIO .....             | 86        |

|   |         |
|---|---------|
| A. CREATININA SÉRICA .....  | 86      |
| B. ACLARAMIENTO DE CREATININA .....   | 86      |
| II. DETERMINACIONES ESPECIALES.....   | 87      |
| A. MICROALBUMINURIA.....  | 87      |
| B. METÓDICA DE RECOGIDA Y DE MANEJO DE LAS MUESTRAS<br>DE ORINA.....  | 88      |
| C. GLUCOSAMINOGLICANOS.....   | 89      |
| 1. Colección y preparación de la muestra.....   | 89      |
| 2. Principio .....  | 89      |
| 3. Reactivos .....  | 89      |
| III. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO .....  | 93      |
| A. CÁLCULO DE LA MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR Y ERROR<br>ESTÁNDAR DE LA MEDIA EN CADA UNO DE LOS GRUPOS ..... | 94      |
| 1. Observaciones sobre la desviación estándar .....   | 94      |
| 2. Observaciones sobre el error estándar de la media .....  | 94      |
| B. COMPARACIÓN DE LAS MEDIAS DE CADA VARIABLE EN EL<br>GRUPO I, GRUPO II Y SUBGRUPOS A, B, C Y D.....       | 94      |
| C. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN DE LAS DISTINTAS VARIABLES<br>EN CADA UNO DE LOS GRUPOS .....                    | 95      |
| IV. MÉTODO BIBLIOGRÁFICO .....  | 96      |
| A. INTERNACIONAL.....   | 96      |
| B. ÍNDICE MÉDICO ESPAÑOL.....   | 96      |
| V. MÉTODOS DE REDACCIÓN Y ESTILO .....  | 96      |
| VI. SISTEMAS DE UNIDADES DE MEDIDA .....  | 97      |
| <br>RESULTADOS.....   | <br>100 |
| <br>DISCUSIÓN .....   | <br>123 |
| I. ÁCIDO ÚRICO SÉRICO .....   | 133     |
| II. CREATININA SÉRICA.....  | 133     |
| III. ACLARAMIENTO DE CREATININA.....  | 134     |
| IV. MICROALBUMINURIA .....  | 134     |
| V. CREATININA URINARIA.....   | 135     |
| VI. EXCRECIÓN URINARIA DE GAG.....  | 135     |
| <br>CONCLUSIONES .....  | <br>146 |

# **INTRODUCCIÓN**

# **Retinopatía hipertensiva**



## I. CIRCULACIÓN RETINIANA (1)

La circulación retiniana es un complejo de arterias, venas y capilares que emergen del nervio óptico para nutrir a la retina interna desde la capa nuclear interna a la capa de fibras del nervio óptico (2).

Histológicamente, la arteria central de la retina en el interior del nervio presenta capa íntima, media y adventicia, así como componentes muscular y elástica bien desarrolladas. Tras pasar por la lámina cribosa escleral pierde las características de verdadera arteria. La lámina elástica interna se hace más delgada y normalmente desaparece tras la primera o segunda bifurcación; la capa muscular se adelgaza y las fibras musculares pierden continuidad. Por lo tanto, la mayoría de los vasos adquieren las características de arteriolas. Los capilares se concentran en la región de la mácula (3).

Las arterias son más estrechas y rectas que las correspondientes venas y pasan sobre las venas creando cruces arteriovenosos.

La circulación retiniana tiene una relativa alta presión con la nutrición de la arteria oftálmica, que conserva la misma que la de la arteria carótida común (4). La presión en las venas es también alta dentro del ojo, mayor que la intraocular para que la sangre pueda salir del ojo.

La barrera hematorretiniana (entre células de los vasos retinianos y el epitelio pigmentario retiniano-EPR) es importante (5), para mantener "in situ" sustancias intravasculares que podrían dañar la neurotransmisión de la retina; ello obliga a la existencia de portadores de nutrientes imprescindibles (glucosa, lactosa) en alta concentración debido a la gran actividad metabólica (6) y circulatoria.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- TERRY ERNEST, J. Macrocirculation and microcirculation of the retina. En: RYAN SJ. Retina. St Louis. Mosby Company. 1989: 65-66.
- 2.- LEBER, T: DIE CIRKULATIONS- UND ERNÄHRUNGSVERHÄLTNISSE DES AUGES. En Saemisch, T, ed: Graefe-Saemisch Handbuch der gesamten Augenheilkunde vol 2, Leipzig, Wilhelm Engelmann. 1903.
- 3.- KIRKENDALL W M. Retinal changes of hypertension. In: The eye in systemic disease, Mausolf FA. Mosby, st Louis, 1975; 212-222.
- 4.- ERNEST, JT, and ARCHER, DB Recovery of visual function during elevation of the intraocular pressure. En: GREVE EL. Proceeding 3rd International Visual Field Symposium. The Hague. Netherlands. W.Junk 1979: 205-210. .
- 5.- GRAYSON, MD, and LATIES, AM: Ocular localization of sodium fluorescein, Arch Ophthalmol 85:600-609, 1971.
- 6.- TORNQUIST, P, ALM, A, and BILL, A: Permeability of ocular vessels and transport across the blood-retinal barrier, Eye 4:303-309, 1990.

## **II.**

## FISIOPATOLOGÍA

Las alteraciones que la hipertensión arterial origina en el árbol vascular y en el parénquima retinianos se originan a través de dos mecanismos principales:

- *aumento del tono de las arteriolas*: cuando tienen lugar un aumento tensional el vaso responde automáticamente aumentando su tono lo que conduce a la vasoconstricción y a la hiperplasia de la capa muscular de las arteriolas,
- *esclerosis reactiva*: que responde al stress mecánico que supone aguantar de modo continuado una presión sanguínea elevada haciendo que la pared de la arteriola responda acumulando un material hialino que la vuelve más rígida y menos sensible a los estímulos vasopresores.

Cualquiera de estos dos mecanismos determinan las manifestaciones de la retinopatía hipertensiva.

### A. LA VÍA DE LA HIPERTONÍA

#### 1. La autorregulación de la circulación retiniana: aumento de la resistencia periférica

No existe control del sistema nervioso sobre la circulación retiniana.

Si por cualquier causa, se produce una elevación de la tensión arterial sistémica, la sangre conducida a través de las grandes arterias (aorta, carotida, oftálmica) llega al árbol retiniano con una presión superior a la normal. Para que ello no ocurra las arterias retinianas disminuyen el calibre de su luz aumentando la resistencia periférica. Este mecanismo se conoce como “autorregulación”, cuya finalidad es el mantenimiento de un flujo sanguíneo constante. El órgano efector de la autorregulación es el músculo liso que a su vez está influenciado por la *tensión tisular de oxígeno*, así que si esta se detecta elevada en los vasos retinianos resulta una vasoconstricción, y un descenso por debajo de lo normal, en una vasodilatación (2,3).

La respuesta autorregulatoria se dispara, por lo tanto, ante cambios agudos en la presión de perfusión y PIO (presión intraocular) (4), produciendo primero una vasoconstricción y en segundo lugar una vasodilatación, parece ser en respuesta a la acumulación de productos metabólicos como dióxido de carbono junto a un descenso

en el pH. Esto se manifiesta clínicamente con una pérdida transitoria de visión que se recupera tras aproximadamente un minuto aunque la elevación tensional se mantenga (5).

La capa de fibras que se nutre de la circulación retiniana tiene un flujo moderado con una alta extracción de oxígeno, a diferencia de la circulación coroidea que a pesar de tener un enorme flujo tiene una mínima extracción de oxígeno, por lo que la autorregulación es poco significativa.

Otro factor añadido que se está observando en estudios recientes es la presencia de alteraciones en la viscosidad sanguínea entre la población hipertensa acompañadas de pocas manifestaciones en la microcirculación (6).

## **2. El funcionamiento vicariante de la autorregulación circulatoria retiniana en la hipertensión arterial: vasoconstricción, hiperplasia de la capa muscular**

Este mecanismo actuando de forma mantenida y durante largo tiempo puede ser la causa de problemas en muchas enfermedades vasculares retinianas, como es la HTA y la diabetes.

También hay que tener en cuenta que la reactividad vascular normal desciende gradualmente con la edad, al contrario de algunas enfermedades vasculares que se aceleran con la misma. (7).

Esta situación conduce a un aumento del grosor de la túnica media (8), (9). Esto se debe a la hiperplasia de las células musculares lisas. La disminución de la luz arteriolar como consecuencia de todo ello produce un aumento mantenido de las resistencia periférica .

Este es el proceso fisiológico fundamental en la fase inicial de la hipertensión arterial esencial (1). El nivel de la tensión arterial no suele ser muy elevado lo que permite el funcionamiento de los mecanismos normales de autorregulación. Pero sólo ocurre en pacientes relativamente jóvenes ya que el envejecimiento produce por sí mismo en la pared de las arteriolas la substitución progresiva de la capa muscular por material hialino (10).

Por esta razón cuando aparece la hipertensión en personas ancianas *no se produce vasoconstricción* ni hiperplasia de la túnica media. En cambio en las hipertensiones secundarias, dado que suelen presentarse en individuos más jóvenes, la vasoconstricción es muy manifiesta, pero como la elevación tensional suele ser brusca e intensa, el mecanismo de autorregulación fracasa rápidamente apareciendo las alteraciones de la hipertensión arterial acelerada o maligna.

La expresión oftalmológica de esta situación es (11):

- *disminución generalizada del calibre vascular*, arterias y arteriolas aparecen estrechas y rectas llegando a hacerse casi invisibles (12),(13).
- *descompensación del calibre arteria-vena a favor de las venas*.
- *estancamiento de la sangre en el lecho venoso*.
- *“mácula hipertensa”* (14): las arteriolas perimaculares acortadas y estrechadas por la vasoconstricción desaparecen a más distancia de la fovea de lo que es habitual mientras que las vénulas dilatadas y tortuosas parecen acercarse a la fovea.

Puesto que el fenómeno principal es la vasoconstricción y es multiorgánico M. Sánchez Salorio (15) ha denominado a esta situación: “síndrome vascular hipertono-hipertensivo”. Esta es la fase inicial de la hipertensión esencial benigna donde el impacto sobre la retina es mínimo puesto que la vasoconstricción sólo aparece en personas relativamente jóvenes .

### **3. El fracaso de la autorregulación circulatoria: alteración y necrosis fibrinoides**

- a) Alteración fibrinoide de la pared vascular: ruptura de la barrera hematoretiniana, exudación, edema, hemorragias superficiales.

Clínica: *retinopatía hipertono-hipertensiva bien establecida*.

- b) Necrosis fibrinoide de la pared vascular. Trombosis intravascular: isquemia, interrupción del flujo axoplásmico (exudados algodonosos, edema papilar).

Clínica: *retinopatía de la hipertensión maligna (corioidopatía y neuropatía óptica hipertensivas)*.

Los cambios que produce la hipertensión arterial son: el aumento brusco e importante de la presión sanguínea en la luz de la arteriola somete a la pared del vaso a un doble stress. Todo ello produce un daño endotelial y un cambio en la estructura normal de la pared vascular que es substituida por un material homogéneo que posee las características histoquímicas de la fibrina que pudiera representar la acumulación de proteínas del plasma que infiltran la pared del vaso debido al daño endotelial. Es lo que se conoce como “alteración fibrinoide”.

La sustancia fibrinoide tiene algunas características histoquímicas comunes al material hialino depositado en la arterioloesclerosis.

En las porciones de los vasos en las que existe alteración fibrinoide se pierde la capacidad de autorregulación: se produce una debilidad de la barrera hematoretiniana cuya ruptura conduce a una mayor permeabilidad que es el substrato de lo que se conoce como la “fase exudativa” de la retinopatía caracterizada por la presencia de:

- edema
  - exudados duros: son depósitos profundos, amarillentos muy brillantes que aparecen tras el edema como resultado de la fagocitosis, de los lípidos y el colesterol contenidos en el fluido exudado (16).
  - hemorragias: debido también a la ruptura de la barrera hematoretiniana se produce una extravasación de los hematíes.

En general, las hemorragias solitarias, periféricas, redondas y localizadas son signo de arterioloesclerosis severa más que de hipertensión, aunque suelen coexistir.

Todas estas manifestaciones constituyen (15) la *retinopatía hipertono-hipertensiva* bien establecida. Desde aquí la evolución puede ser:

- restitución completa a la normalidad: si el tratamiento consigue controlar la presión arterial correctamente.
- desviación hacia la vía de la esclerosis: sin control tensional pero con cifras compatibles con la integridad de la pared vascular.
- progresión hacia la malignización con desarrollo de la necrosis fibrinoide: si la intensidad de la elevación tensional y la rapidez de su instauración o progresión

impiden la adecuada protección vascular que conduce a la denominada “hipertensión acelerada o maligna”. Al depósito de sustancia fibrinoide en la pared vascular se añade la destrucción de la integridad de la misma con necrosis celular, como consecuencia se favorece la aparición de una trombosis intravascular con obstrucción completa de la luz dando lugar a una isquemia y a un daño tisular, así como a la ruptura de la arteriola con sangrado en el interior del tejido. Los signos típicos de esta fase son:

- Exudados algodonosos (17,18): son manchas blanco-amarillentas que aparecen por la ausencia de perfusión capilar debido a la obstrucción de una arteriola terminal.
- Microaneurismas.
- Hemorragias: por ruptura de un vaso importante. Con el control tensional las hemorragias pueden reabsorberse pero si afectan a la mácula quedará un déficit visual importante (19).

A este cuadro es lo que M. Sánchez Salorio (15) denomina: “Retinopatía hipertono-hipertensiva malignizada” o “Retinopatía de la hipertensión acelerada o maligna”. Es en este punto donde la necrosis fibrinoide podría afectar a otros órganos diana como los glomérulos renales (isquemia) estimulándose la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La angiotensina II es el agente vasopresor más potente conocido, instaurándose un círculo vicioso:

isquemia >> angiotensina >> aumenta isquemia, autoagravándose tanto las alteraciones renales como las retinianas

Así, la aparición de un solo exudado algodonoso en un paciente hipertenso es causa de alarma y habría que hacer el diagnóstico diferencial entre una arteriolitis necrotizante y una anemia hemolítica microangiopática (20) e instaurar el tratamiento precozmente.

## **B. LA VÍA DE LA ESCLEROSIS**

Si la hipertensión arterial es moderada y estable como se trata de la hipertensión arterial esencial benigna esta secuencia no se produce.

En estos casos lo que ocurre es la acumulación de un material hialino constituido por glicoproteínas y una pequeña proporción de lípidos en la íntima y en la túnica elástica interna. Este material es sintetizado por las células del endotelio y de la musculatura lisa a cuyas células acaba reemplazando y atrofiando.

A este proceso se le denomina “arterioloesclerosis”, que significa que la arteriola se vuelve rígida y sin capacidad de contraerse. El fenómeno no puede diferenciarse del que ocurre como consecuencia de la edad (10), siendo afectados principalmente los vasos de: la retina, del riñón, del hígado y del páncreas. *Desde el punto de vista clínico la correlación más importante de la alteración retiniana es con la nefroesclerosis crónica* en la que se afectan las arterias aferentes de los glomérulos renales (13).

Cuando la hipertensión arterial se instaura en una persona de edad con arterioloesclerosis involutiva previa no ocurren los fenómenos de la vía de la hipertonia (vasoconstricción, hipertrofia de la capa muscular y cambios fibrinoides) sino que va a aumentar la esclerosis arteriolar.

Como consecuencia de todo ello en la retina de los pacientes hipertensos seniles no aparecen los cambios descritos con anterioridad en la vía de la hipertonia sino los escleróticos divididos en dos fases evolutivas:

– “*Síndrome vascular esclerohipertensivo*”: pues las alteraciones se producen sólo en el árbol vascular permaneciendo normal la perfusión de la retina y se manifiestan como:

- Disminución de la transparencia de la pared vascular

Al depositarse el material hialino en la íntima y en la túnica media ésta pierde su transparencia:

- “arteria en hilo de cobre”: el vaso tiene una apariencia gris metálico
- “arteria en hilo de plata”: la pared pierde completamente su transparencia.

- Envainamientos perivasculares:

Ocurren como consecuencia del acúmulo del material hialino también en el tejido periadventicial creándose un manguito o vaina.



- Cruces arteriovenosos:

Cuando una arteria pasa sobre una vena la oculta y distiende su cabo distal (21).

Es el sello de la retinopatía hipertensiva crónica y un hallazgo altamente específico.

- Este fenómeno se debe a la compresión mecánica y a la hiperplasia del tejido conectivo de la adventicia que comparten la arteria y la vena en el cruce. Se conoce como *signo de Gunn*.
  - También se produce un cambio en la angulación del cruce que normalmente es muy agudo y en la hipertensión puede llegar a formar un ángulo recto dando lugar al “cruce en bayoneta” .
  - Acodamiento de las venas distales a los cruces .
- “*Retinopatía esclero-hipertensiva*”: cuando la alteración vascular es de tal calibre que conduce a un daño tisular retiniano con manifestaciones mucho más evidentes.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- TSO MOM, JAMPOL LM: Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology* 89:1132, 1982.
- 2.- RUSSEL, RW: Evidence for autoregulation in human retinal circulation, *Lancet* 2:1048-1050, 1973.
- 3.- DEUTSCH, RA, READ, JS, ERNEST, JT, and GOLDSTICK TK: Effects of oxygen and carbon dioxide on the retinal vasculature in humans, *Arch Ophthalmol* 101:1278-1280, 1983.
- 4.- GRUNWALD, JE, SINCLAIR, SH, and RIVA, CE: Autoregulation of the retinal circulation in response to decrease of intraocular pressure below normal, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 23:124-127, 1982.
- 5.- ERNEST, JT: Recovery of visual function during elevation of the intraocular pressure. In Greve, EL, ed: *Proceedings 3<sup>rd</sup> International Visual Field Symposium The Hague, The Netherlands, W Junk. 1979: 205-210.*
- 6.- SCHULTE K; WOLF S; KOCH MJ; AREND O; REMKY A; ITTEL TH, REIM M. Retinal hemodynamics in patients with arterial hypertension. *Ophthalmologie* 1993; 90: 479-485.
- 7.- ASHTON, N: Retinal vascularization in health and disease, *Am J Ophthalmol* 44:7-20, 1957.
- 8.- HOGAN MJ; ZIMMERMAN LE; *Ophthalmic Pathology. Ed 2. Philadelphia: Saunders, 1968.*
- 9.- SCHEIE, HG. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis, *Arch Ophthalmol* 49:117-138, 1953.
- 10.-LEISHMAN R. The eye in general vascular disease: Hypertension and arteriosclerosis. *Br J Ophthalmol* 1957; 41: 641-701.
- 11.-STOKOE NL. Fundus changes in hypertension: a long-term clinical study. In: Cant JS, ed. *The William Mackenzie Centenary Symposium on the ocular circulation in health and disease. London: Kimpton; 1969:117-35.*
- 12.-KAGAN, A., AUPELL, E., and TIBBLIN, G.: Signs in the fundus oculi and arterial hypertension. Unconventional assessment and significance, *Bull. W.H.O.* 36:231-241, 1967.

- 13.-RAMALHO, P. S., and DOLLERY, C. T.: Hypertensive retinopathy. Caliber changes in retinal blood vessels following blood pressure reduction and inhalation of oxygen, *Circulation* 37:580-588, 1968.
- 14.-GASS JDM. A fluorescein angiographic study of macular dysfunction secondary to retinal vascular disease. III. Hypertensive retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1968;80:569- 82.
- 15.-SANCHEZ SALORIO, M. Enfermedades cardiovasculares. En: *Manifestaciones oculares de las enfermedades generales.* 1989: 24-25.
- 16.-HOGAN, M. J., ZIMMERMAN, L. E., editors: *Ophthalmic pathology. An atlas and textbook,* ed. 2, Philadelphia, W. B. Saunders Co.1962.
- 17.-HAYREH SS, SERVAIS G, VIRDI PS. Cotton-wool spots (inner retinal ischemic spots) in malignant arterial hypertension. *Ophthalmologica* 198:197-215,1989.
- 18.-ASHTON, N, and HARRY, J: The pathology of cotton wool spots and cytoid bodies in hypertensive retinopathy and other diseases, *Trans Ophthalmol R Soc UK* 83:91-114, 1963.
- 19.-HAYREH SS, SERVAIS G, VIRDI PS: Macular lesions in malignant arterial hypertension. *Ophthalmologica* 198:230, 1989.
- 20.-GAVRAS, H., BROWN, W. C.B., BROWN, J. J., LEVER, A. F., LINTON, A. L., MacADEM, R. F., McNICOL, G. P., ROBERTSON, J., IAN, S., and WARDROS, C.: Microangiopathic hemolytic anemia and the development of the malignant phase of hypertension, *Circ. Res.* 28 (Suppl. II): 127-141, 1971.
- 21.-GUNN M: On ophthalmoscopic evidence of general arterial disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1898, 18:356-381.

### III.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La respuesta vascular retiniana depende de varios factores: el grado de HTA, la forma de instauración y el estado basal de la vasculatura retiniana. Enfermedades concomitantes tales como: diabetes, enfermedad renal o del tejido conectivo, juegan un papel en la severidad y precocidad de aparición de los hallazgos (1). Por ello, nuestro estudio se realiza en hipertensos esenciales, descartando cualquier causa de hipertensión secundaria.

Clasificación clínica y fisiopatológica de la repercusión oftalmológica de esta enfermedad (2):

### **A. SÍNDROME VASCULAR ESCLERO-HIPERTENSIVO**

Este cuadro aparece en una hipertensión esencial moderada en una persona adulta con esclerosis vascular involutiva previa. La vasoconstricción sólo va a aparecer en las porciones vasculares donde no existe esclerosis observándose como “espasmos locales”.

### **B. SÍNDROME VASCULAR HIPERTONO-HIPERTENSIVO**

Es el cuadro que aparece en la hipertensión esencial moderada en una persona de edad media sin esclerosis vascular involutiva previa. La vasoconstricción resultante hace que las arterias y arteriolas se visualicen estrechadas y rectas, siendo difíciles de ver en la periferia. Las venas pueden estar dilatadas. El parénquima retiniano permanece normal. La diferencia con el cuadro anterior es que si la hipertensión arterial se controla o desaparece puede recuperarse la normalidad.

### **C. RETINOPATÍA ESCLERO-HIPERTENSIVA**

Es consecuencia de una hipertensión arterial moderada de larga evolución, y está directamente relacionada con la esclerosis vascular. Las manifestaciones pueden ser:

- obstrucciones venosas (rama o vena central)
- obstrucciones arteriales (arteriolas fibrosadas)
- hemorragias y pequeños infartos aislados en zonas de no perfusión capilar
- zonas de atrofia retiniana y movilización pigmentaria
- microaneurismas

- macroaneurismas (3)

**D. RETINOPATÍA HIPERTONO-HIPERTENSIVA (HIPERTENSIÓN ARTERIAL ACELERADA O MALIGNA) (4, 6)**

A los signos anteriormente descritos hay que añadir:

- vasoconstricción intensa generalizada
- edema macular y retiniano difuso
- exudados lipídicos postedema, con o sin estrella macular
- FIPTs o transudados periarteriolaes intraretinianos focales (4)
- hemorragias retinianas superficiales (es el rasgo más común), pueden ser "en llama" o redondas
- envainamientos arteriales localizados
- microaneurismas
- exudados algodonosos aislados (5)

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- LEISHAMN R: The eye in general vascular disease: Hypertension and arteriosclerosis. Br J Ophthalmol 41: 641, 1957.
- 2.- SÁNCHEZ SALORIO M, PITA SALORIO D. Atlas de retinopatía vasculares. Sandoz. Barcelona. 1972; 2: 13-38
- 3.- GREEN, WR: Systemic diseases with retinal involvement. In Spencer, WH, ed: Ophthalmic pathology: an atlas and textbook, Philadelphia, WB Saunders Co, 1985: 1034-1047.
- 4.- HAYREH SS, SERVAIS G, VIRDI PS: Fundus lesions in malignant hypertension. IV. Focal intraretinal periarteriolar transudates. Ophthalmology 93:60, 1986.
- 5.- de VENECIA, G, and JAMPOL, LM: The eye in accelerated hypertension. II. Localized serous detachments of the retina in patients, Arch Ophthalmol 102:68-73, 1984.
- 6.- PRIOR JS, DAVIES PD, HAMILTON DV. Blindness and malignant hypertension. Lancet 1979; 2: 803.

#### **IV. DIAGNÓSTICO Y EXÁMENES COMPLEMENTARIOS**

El examen del fondo de ojo es un indicador sensible de las consecuencias vasculares del aumento de la presión arterial y es de gran utilidad en el seguimiento de un paciente hipertenso (1). De hecho la última clasificación del JNC incluye la existencia de patología en los órganos diana para valorar el tratamiento de éstos pacientes.

La retinopatía hipertensiva crónica es un diagnóstico clínico que se realiza cuando hallazgos funduscópicos característicos son vistos en un paciente que padece una hipertensión arterial sistémica previa o de reciente diagnóstico.

La angiografía fluoresceínica es una de las exploraciones oftalmológicas de mayor valor diagnóstico para el estudio de los procesos vasculares coriorretinianos. Entre las múltiples ventajas que este método ofrece es su inocuidad. Se trata de la inyección intravenosa del colorante fluoresceínico sódico al 20% en la vena cubital del brazo. Se estudia el tiempo de llegada al globo ocular realizando la secuencia angiográfica. Los rasgos angiográficos incluyen: alteración en la perfusión capilar, tortuosidad vascular, dilatación irregular de capilares, formación de microaneurismas, y escape de colorante de los capilares dilatados y de los microaneurismas (3).

Las más modernas técnicas de imagen, tales como la oftalmoscopia de scanning-láser, permite la cuantificación de la densidad capilar retiniana y la velocidad del flujo en pacientes con hipertensión esencial (2).

En cuanto al síndrome hipertensivo la hipertensión esencial es la causa más frecuente de presión sanguínea crónicamente elevada. El screening para la búsqueda de las causas sistémicas secundarias generalmente no está recomendado a no ser que se presenten otros síntomas o la hipertensión sea resistente al tratamiento. Posibles problemas sistémicos asociados con hipertensión secundaria son entre otros: feocromocitoma, estenosis renovascular e hiperaldosteronismo primario (4).

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- PALATINI P; PENZO M; BONGIOVI S; CANALI C; PESSINA AC. Role of ophthalmoscopy in arterial hypertension : a problem revisited. *Cardiology* 1991; 36: 713- 722.
- 2.- WOLF S, ARIND O, SCHULTE K, ITTEL TH, REIM M. Quantification of retinal capillary density and flow velocity in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1994;23:464-7.
- 3.- GASS JDM. A fluorescein angiographic study of macular dysfunction secondary to retinal vascular disease. III. Hypertensive retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1968;80:569- 82.
- 4.- HAYREH SS, SERVAIS GE, VIRDI PS, MARCUS ML, ROJAS P, WOOLSON RF. Fundus lesions in malignant hypertension. III. Arterial Blood Pressure, Biochemical, and Fundus Changes. *Ophthalmology* 1985; 92: 45-59.

**V.**



## **IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA SEMIOLOGÍA OFTALMOLÓGICA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL (1)**

- 1.- El valor diagnóstico es casi nulo: la exploración oftalmológica no sustituye al esfigmomanómetro en el diagnóstico, así como, el control evolutivo de la hipertensión arterial. Esto es debido a que los cambios observados en el fondo del ojo son, en la mayoría de los casos, poco específicos porque el árbol vascular tiene un número limitado de formas de reaccionar a una gran variedad de estímulos. Sin embargo es bastante habitual descubrir una hipertensión a raíz de una exploración oftalmológica de rutina; o que siendo esta conocida no es controlada y al descubrir alteraciones el paciente toma conciencia del problema. Por lo tanto, no podemos menospreciar los hallazgos en pacientes con enfermedad vascular pues pueden proporcionar información sobre el diagnóstico, la severidad de la enfermedad y la eficacia del tratamiento (2).
  
- 2.- La correlación de las lesiones en el fondo de ojo con las del aparato vascular general no es positiva si tenemos en cuenta que en los accidentes vasculares cerebrales (3) y la cardiopatía isquémica (4,5,6), los vasos afectados son de gran calibre a diferencia de los retinianos; en cambio si podría existir un valor predictivo para la glomeruloesclerosis renal (7).
  
- 3.- Las lesiones de la fase avanzada de la hipertensión como es la necrosis fibrinoide son mucho más significativas pues indican la evolución de la misma hacia la malignización (1). El valor de la detección de estas alteraciones es importante pues obliga a la instauración urgente de un tratamiento para evitar la rápida destrucción de los glomérulos renales.
  
- 4.- Parece ser que tanto el estrechamiento local como generalizado en la hipertensión son cambios reversibles y pueden regresar mientras que progresan los arterioscleróticos (8,9). Así la recanalización de los pequeños vasos sanguíneos con desaparición de la circulación colateral puede ocurrir, lo cual justificaría la importancia del diagnóstico y tratamiento a largo plazo de la misma (9,10,11,12).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- SANCHEZ SALORIO, M. Enfermedades cardiovasculares. En: Manifestaciones oculares de las enfermedades generales. Sociedad Española de Oftalmología 2001:32.
- 2.- KIRKENDALL W M. Retinal changes of hypertension. In: The eye in systemic disease, Mausolf FA. Mosby, st Louis, 1975; 212-222.
- 3.- SHIMADA K, KAWANOTO A, MATASUBAYISHI K, OZAWA T: Silent cerebrovascular disease in the elderly: correlation with ambulatory pressure. Hypertension 1990, 16:692-699.
- 4.- KANNEL WB, WILSON WF. An update on coronary risk factors. Med Clin North Am 1995; 79:951-971.
- 5.- LEVY D. Stratifying the patient at risk from coronary disease: new insights from the Framingham Heart Study. Am Heart J 1990; 119: 712-717.
- 6.- SIERRA C, DE LA SIERRA A. Hipertensión arterial: factor de riesgo cardiovascular. Hipertensión 1999; 16: 52-61.
- 7.- LJUNGMAN S: Microalbuminuria in essential hypertension. Am J Hypertens 1990, 3:956-960.
- 8.- BERENSON GS, SRINIVASAN SR, BAO W, for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N Engl J med 1998; 338: 1650-1656.
- 9.- KIRKENDALL, W. M., and ARMSTRONG, M. L.: Vascular changes in the eye of the treated and untreated patient with essential hypertension, Am. J. Cardiol. 9: 663-668, 1962.
- 10.-SYTKWSKI PA, D'AGOSTINO RB, BELANGER AJ, KANNEL WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. Circulation 1996; 93: 697-703.
- 11.-Hypertension control: Report of a World Health Organization Expert Committee. WHO Technical Report Series nº 862. Geneva (Switzerland) 1996; 1-83.
- 12.-The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, and the National Education Program Coordinating Committee. The

Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560-2572.

**Marcadores bioquímicos  
de función renal  
en la hipertensión arterial**

## I. INTRODUCCIÓN

La nefropatía hipertensiva es una complicación importante de la hipertensión arterial, siendo causa de insuficiencia renal crónica en un número no despreciable de enfermos.

Desde hace años se intenta encontrar un marcador útil de la nefropatía en fases incipientes de la enfermedad. Se hace una revisión de los principales indicadores bioquímicos de lesión renal, prestando especial atención a la hiperuricemia, microalbuminuria y excreción urinaria de Beta-2 microglobulina y N-acetil-beta-glucosaminidasa. Cada uno de ellos expresa alteraciones en el filtrado glomerular, lesión del endotelio capilar o anomalías de la función tubular.

Ninguno ha demostrado ser específico de la nefroangioesclerosis, pero nos orientan sobre las alteraciones estructurales y funcionales que ocurren en los primeros estadios de la nefropatía hipertensiva.

El riñón es el principal órgano diana en la hipertensión arterial, siendo la insuficiencia renal crónica de origen hipertensivo una patología que está adquiriendo de forma creciente un gran protagonismo (1). Se conoce desde hace años que la hipertensión arterial severa produce o acelera la insuficiencia renal crónica (2), pero aún no se ha demostrado, qué niveles de hipertensión arterial son los que pueden desencadenar la alteración renal. En los registros de los pacientes dializados, se ha podido observar que la hipertensión arterial es el segundo factor más importante de insuficiencia renal crónica, después de la diabetes mellitus (2,3).

No olvidemos que además de sufrir las consecuencias de la hipertensión arterial, el riñón puede ser causa de enfermedad hipertensiva, y es difícil discernir si el aumento de las cifras tensionales es causa o consecuencia de una nefropatía establecida (1).

El diagnóstico de nefropatía hipertensiva es de exclusión, ya que hay que descartar ausencia de patología renal previa (4).

Hay autores que defienden la poca importancia que juega la hipertensión arterial en la insuficiencia renal crónica, basados en que es excepcional en pacientes ancianos (5), es independiente del grado de control de la presión arterial (6) y puede no evitarse el

deterioro de la función renal a pesar de seguir un tratamiento correcto antihipertensivo (7, 8). Sin embargo Puttinger et als defienden actualmente lo contrario (9).

Sin embargo son más numerosos los estudios que apoyan la posibilidad de que la hipertensión arterial "per se" pueda producir insuficiencia renal crónica. Se basan en hallazgos anatomopatológicos, como que la nefrosclerosis hipertensiva es la tercera causa de insuficiencia renal crónica después de la nefritis intersticial y la glomerulonefritis rápidamente progresiva (10). El empeoramiento de la función renal fue mayor en ancianos hipertensos que normotensos (11).

El deterioro funcional renal osciló entre el 15% y el 18% en los pacientes con hipertensión esencial (12).

El tratamiento de la hipertensión arterial se acompañó de un descenso de la creatinina sérica y de la tasa de filtrado glomerular en pacientes con insuficiencia renal de causa hipertensiva (9).

Finalmente, Walker y cols. (13), en un amplio estudio en el que se valoraban los factores de riesgo de la hipertensión arterial se comprobó que el tratamiento antihipertensivo frenaba la evolución de la nefropatía por lo menos en los sujetos de raza blanca, y reducía la prevalencia de fallo cardiaco (14). Asimismo el inicio de la terapia con inhibidores del sistema de renina-angiotensina, y la adición de diuréticos puede ayudar a reducir la presión arterial a niveles < 130 mmHg y atenuar la progresión de la nefropatía (15).

De todos estos trabajos se deduce que aunque no está totalmente demostrado que la hipertensión arterial provoque insuficiencia renal crónica, es muy probable que una situación prolongada de cifras tensionales elevadas ocasione insuficiencia renal incipiente, por lo que la detección precoz de las alteraciones renales es uno de los objetivos fundamentales encaminados a evitar la insuficiencia renal crónica.

Antes de que aparezca una insuficiencia renal comúnmente evidenciable por el aumento de la creatinina sérica y descenso del aclaramiento de creatinina, se producen una serie de alteraciones bioquímicas detectables en el laboratorio, que nos ponen en alerta sobre los posibles cambios hemodinámicos y estructurales que ocurren en el riñón del paciente hipertenso (hipertensión glomerular, isquemia renal y alteraciones en los túbulos, intersticio y mesangio).

Nefroangioesclerosis y nefroesclerosis (y/o nefropatía isquémica) son términos usados para definir la enfermedad renal avanzada inducida por la hipertensión arterial. Los cambios histológicos predominantes ocurren en la microvasculatura preglomerular. Presumiblemente la nefroesclerosis es la expresión renal de la aterosclerosis sistémica siendo común la asociación con: varón, mayor de 55-60 años, raza blanca, niveles altos de colesterol y ácido úrico en suero, enfermedad coronaria y arterial periférica y/o cerebrovascular (16).

Los mecanismos por los cuales la hipertensión arterial provoca daño renal son poco conocidos. El hallazgo de un filtrado glomerular normal o elevado conjuntamente con un descenso del flujo sanguíneo renal y aumento de la filtración glomerular (17) sugiere que en la hipertensión arterial se produce una vasoconstricción de la arteriola eferente (18), provocando aumento de la presión intraglomerular (19). La hipertensión glomerular y la hiperfiltración subsiguiente ocasionan hiperflujo de macromoléculas circulantes al mesangio (20) y disfunción de las células endoteliales. La fagocitosis de macromoléculas en las células mesangiales ocasiona además de un aumento de la síntesis de mediadores inflamatorios, radicales libres y factores de crecimiento, una alteración en la matriz mesangial y en la membrana basal (21). Las células endoteliales del capilar glomerular están anatómicamente en contacto directo con el mesangio, de forma que el plasma y las células circulantes pueden acceder al mesangio sin pasar a través de la membrana basal glomerular. Las células mesangiales tienen capacidad para modificar su superficie de filtración por la acción de diferentes sustancias vasoactivas (angiotensina II, tromboxano A<sub>2</sub>, calcitreína y prostaglandina E<sub>2</sub>) así como participar en la síntesis y degradación de la membrana basal del glomérulo (22), ocasionando de este modo obliteración del capilar glomerular y esclerosis (23).

Además, se ha comprobado que en la hipertensión arterial se produce una lesión de las arteriolas preglomerulares, como es una proliferación intimal (23), causando una obstrucción parcial de la luz vascular. Este hecho se traduce en un descenso del flujo sanguíneo renal (nefroesclerosis hipertensiva) (24,25).

Pero estos no son los únicos mecanismos responsables de la insuficiencia renal en la hipertensión arterial, Existen evidencias que indican que los efectos renales adversos de la hipertensión dependen del grado de elevación de la presión sanguínea transmitida a la microvasculatura renal, además la susceptibilidad al daño renal está

incrementada en situaciones de vasodilatación pregomerular y de deterioro de los mecanismos normales protectores de autorregulación renal, como por ejemplo, la enfermedad renal crónica y la diabetes. Por ello se establece como objetivo la reducción de la presión arterial a niveles normales en tales casos (26).

## **II. MARCADORES DE DAÑO RENAL**

Las alteraciones estructurales y funcionales del riñón en el paciente hipertenso, van a dar origen a una serie de modificaciones analíticas, tanto séricas como urinarias, que nos van a orientar sobre la importancia de la lesión renal.

Conocer lo antes posible la repercusión de la hipertensión arterial sobre el riñón, es de gran utilidad de cara al pronóstico y tratamiento, con el fin de retrasar en lo posible la evolución de la insuficiencia renal crónica a la que abocan más de un tercio de los enfermos con hipertensión arterial.

En la nefropatía hipertensiva se producen por tanto una serie de alteraciones analíticas que reflejan el grado de afectación renal y que denominamos "marcadores de daño renal". Algunos de ellos son más precoces y detectan las lesiones renales incipientes.

Estos marcadores pueden ser:

### **A. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS**

#### **1. Hiperuricemia**

Se presenta en el 25-30 % de los pacientes con hipertensión arterial leve no tratada , y puede ser reflejo en la mayoría de los casos de una complicación vascular renal inicial (27). Se ha relacionado el descenso de la filtración glomerular con la alteración vascular renal (8).

#### **2. Aclaramiento de creatinina**

Se sabe que en la progresión de la nefroangioesclerosis la hiperfiltración glomerular es uno de los factores patogénicos fundamentales (17) y que se relaciona con el aclaramiento de creatinina (28). Según LAVILLE M (29), cada incremento de 20 mmHg



en la presión diastólica dobla el riesgo de un incremento significativo en las cifras de creatinina, superándose ello con los niveles de presión sistólica (29).

En el seguimiento a largo plazo de los pacientes con nefropatía hipertensiva, Schmieder y cols. (30) concluyeron que el aclaramiento de creatinina es el único marcador bioquímico que tiene valor predictivo, y en las fases avanzadas de la enfermedad la elevación de la creatinina sérica es fiel reflejo del grado de afectación renal la cual depende de la masa muscular, sexo y edad del individuo y está regulado por la filtración glomerular por lo que no da una estimación correcta de la función renal, así esta medida se debe usar para calcular el aclaramiento de creatinina, un marcador de la filtración glomerular. La fórmula de Cockcroft y Gault tiene en cuenta estas variables biológicas resultando muy útil para establecer el exceso de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos, con fallo cardíaco y programados para cirugía cardíaca (31,32).

## **B. EXCRECIÓN ANORMAL DE PROTEÍNAS**

### **1. Marcadores de daño glomerular: *Microalbuminuria***

En 1974 Parving y cols. (33) describieron que en los pacientes hipertensos esenciales insuficientemente tratados la excreción urinaria de albúmina estaba elevada y que ésta se correlacionaba con los niveles de hipertensión arterial. Estos hallazgos han sido ampliamente confirmados y la prevalencia de microalbuminuria en hipertensos esenciales no tratados puede ser de hasta un 40 % en algunas de las series (34).

Los cambios del endotelio vascular glomerular y en el mesangio van a ocasionar una alteración en la permeabilidad selectiva de los capilares glomerulares, dando origen al aumento de la excreción de albúmina (35).

### **2. Marcadores de alteración de la capacidad de reabsorción tubular**

Las proteínas de baja masa molecular atraviesan con rapidez la membrana glomerular y se reabsorben en el túbulo proximal (beta-2 microglobulina, lisozima, retinol binding protein, cistatina C etc.).

En la nefropatía hipertensiva se ha encontrado una elevación de la beta-2 microglobulina sérica en relación con el grado de filtración glomerular (36). La disfunción tubular

proximal produce elevación de la concentración urinaria de esta proteína, constituyendo un criterio útil para diferenciar tubulopatías proximales de enfermedades glomerulares (37).

### **3. Marcadores de daño estructural de epitelio proximal tubular**

La mayoría de los enzimas urinarios por su alto peso molecular, no se filtran por el glomérulo y se segregan por el túbulo proximal (38). La cuantificación de su actividad urinaria es un buen método para detectar lesiones renales (39,40).

Alanina aminopeptidasa y N-acetil-beta-glucosaminidasa son las que se utilizan con mayor frecuencia por ser las más sensibles al daño tubular renal en las fases tempranas de la nefropatía hipertensiva.

### **C. MARCADORES DE DISFUNCION ENDOTELIAL**

El aumento de la presión capilar glomerular en la hipertensión arterial, condiciona una alteración del endotelio capilar y de las células mesangiales. Como consecuencia se produce una liberación aumentada de algunos factores de crecimiento (factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento de plaquetas y factor  $\alpha$  del PDGF) (41) y de endotelinas, fundamentalmente la ET-1 (42), que indica proliferación mesangial y lesión endotelial en el transcurso de la glomeruloesclerosis.

## **III. HIPERURICEMIA**

El mecanismo de producción de la hiperuricemia ha sido ampliamente estudiado y en los últimos años se ha conocido mejor el manejo del ácido úrico por el riñón. El ácido úrico al llegar al riñón se filtra en el glomérulo y se reabsorbe por el túbulo contorneado proximal casi completamente (reabsorción presecretoria). En el propio túbulo contorneado proximal, se produce la secreción tubular y posteriormente la reabsorción postsecretoria (43).

La dieta contribuye en pequeña proporción a la elevación de la uricemia ya que gran parte de esta deriva del catabolismo de los ácidos nucleicos endógenos.

Hay una serie de cuadros patológicos que llevan asociados hiperuricemia, como ocurre en los procesos de lisis celular masiva, esto es en los síndromes mieloproliferativos, tratamiento con citostáticos, psoriasis, etc.

En la hipertensión arterial se ha demostrado que hay una prevalencia de hiperuricemia cinco veces superior que en la población normal (44,45). Los sujetos hipertensos con hiperuricemia muestran un descenso en el aclaramiento y en la fracción de excreción de ácido úrico mayor que en los sujetos normales (46).

En pacientes hipertensos no tratados, la hiperuricemia puede llegar al 30% de los casos y cuando están sometidos a tratamiento con diuréticos tiacídicos, esta asociación alcanzó el 70-80% (31). Sin embargo una exposición aguda a altas concentraciones de ácido úrico no empeora la función cardiovascular en varones sanos, y por lo tanto, no se establece una relación causal entre hiperuricemia y aterosclerosis (47).

Se ha comprobado en un estudio comparativo, entre hipertensos esenciales y normotensos, a los que se mantuvo sin tratamiento antihipertensivo y con dieta libre tanto de calorías como de sodio, para evitar interacciones que pudieran alterar el estudio, que los sujetos hipertensos presentaban niveles significativamente más elevados de glucemia, colesterol, triglicéridos y ácido úrico (48).

En los pacientes con hipertensión arterial se demostró que la presencia de hiperuricemia estaba relacionada con una presión arterial diastólica mayor que en los pacientes hipertensos normouricémicos (49).

Messerli y cols. (27) argumentan que la hiperuricemia en los pacientes hipertensos reflejaría una afectación vascular renal. Es posible que en los estadios tempranos de la hipertensión arterial haya una disminución del flujo sanguíneo cortical renal que reduce la llegada de urato a los lugares de secreción tubular en el espacio peritubular, reduciendo la secreción de este. La hiperuricemia en estos pacientes, reflejaría en la mayoría de los casos una complicación vascular inicial. Estudios realizados posteriormente concuerdan con la relación entre la caída del flujo plasmático renal y el grado de complicación vascular en el riñón (46,50).

En los trastornos hipertensivos del embarazo, fundamentalmente en la preeclampsia, se ha observado que el aclaramiento de ácido úrico es menor en relación con las

alteraciones morfológicas renales, porque está aumentada su reabsorción tubular (51). Hill (52) demostró una correlación entre la concentración plasmática de ácido úrico y la intensidad de la enfermedad. No obstante, la aparición de hiperuricemia se presenta en fecha relativamente tardía de la evolución de la preeclampsia, por lo que no se considera una prueba útil para el diagnóstico precoz.

Por tanto, a excepción de en la hipertensión del embarazo, en el resto de los procesos hipertensivos esenciales la elevación del ácido úrico puede ser un marcador precoz de glomeruloesclerosis, aunque no se debe olvidar que en la hipertensión arterial grave puede estar alterado el funcionamiento del túbulo proximal, de tal modo que la eliminación del ácido úrico esté disminuido (53).

#### **IV. MICROALBUMINURIA**

En 1.982 en el Guy's Hospital de Londres (54) se introdujo el concepto de microalbuminuria. Se define como el aumento de la excreción urinaria de albúmina, en ausencia de proteinuria detectada por métodos convencionales de laboratorio. Se admite unánimemente que el término "microalbuminuria" hace referencia a la excreción urinaria de albúmina comprendida entre 30 y 300 mg/día o entre 20 y 200 microgramos/minuto, considerándose a partir de esta cifra la proteinuria. Su prevalencia oscila del 5-8% de la población general, y del 6-24% en pacientes hipertensos (60).

Actualmente existe consenso en considerar a la microalbuminuria, incluso sin descenso de la tasa de filtración glomerular, como un buen marcador precoz y fiable de una mayor incidencia de morbilidad y mortalidad cardiovascular por enfermedad isquémica coronaria, infarto y enfermedad vascular periférica, incluso en pacientes no diabéticos (55-60) donde además se han observado mayores niveles tensionales si existe microalbuminuria e hiperproteinuria que no ocurre con otros valores analíticos, asimismo se ha evidenciado una relación de severidad entre la retinopatía y la nefropatía (58).

Diferentes estudios epidemiológicos hallan una correlación significativa entre proteinuria y microalbuminuria con una mayor incidencia de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con hipertensión esencial (61,62).

Por otra parte también se ha detectado una correlación positiva entre la excreción urinaria de albúmina y el crecimiento ventricular izquierdo (63) lo cual representa un riesgo cardiovascular añadido (64).

La prevalencia de microalbuminuria en la hipertensión arterial esencial es variable en función de los diferentes estudios, pudiendo oscilar entre el 5 y 40% de los casos (55,65). Existe una correlación positiva entre los niveles de presión arterial medios y la microalbuminuria (54).

A diferencia de lo descrito en la diabetes mellitus, en la hipertensión arterial no se ha establecido de forma inequívoca que la microalbuminuria sea un indicador de la afectación renal precoz (66,67), ni que su disminución conlleve a una alteración del deterioro funcional renal asociado a la edad (58,59,68,69). Sin embargo el screening para detección de microalbuminuria es un método relativamente fácil, barato y fiable al detectar pacientes de riesgo. Por ello, la excreción de albúmina urinaria debe de medirse rutinariamente y si se detecta elevada el tratamiento antihipertensivo se debe intensificar para conseguir un buen control de la presión sanguínea (70).

## **V. BETA-2 MICROGLOBULINAS**

La principal diferencia entre la proteinuria glomerular y tubular estriba en el tamaño de las proteínas excretadas. La presencia en orina de proteínas de bajo peso molecular sugirió a Berggard y Bearn (71) que la orina de pacientes con tubulopatías tuviera una proteína cuya concentración plasmática fuera baja y se filtrara fácilmente por el glomérulo. Esta proteína se conoce como beta-2 microglobulina. El riñón es el principal lugar de su catabolismo y fue inicialmente en patología renal donde empezó a utilizarse su determinación para el diagnóstico de nefropatías tóxicas (72,73).

Como todas las proteínas de bajo peso molecular, la beta-2 microglobulina atraviesa la membrana glomerular con relativa facilidad, y su casi totalidad es reabsorbida y catabolizada a nivel de las células tubulares proximales (74). El paso de la beta-2 microglobulina a la orina depende de un fracaso en la reabsorción o de un aumento de su concentración sérica por encima de la capacidad de reabsorción ya que se trata de un proceso saturable (72).

Se han encontrado niveles elevados de beta-2 microglobulina en orina en la insuficiencia renal crónica, nefropatía endémica de los Balcanes, nefropatías medicamentosas, además de en algunas enfermedades autoinmunes, neoplásicas y metabólicas.

En la hipertensión arterial fue Christiansen (75) el que primero observó aumento de la beta-2 microglobulina urinaria.

La excreción de beta-2 microglobulina y de albúmina se ha relacionado con las cifras de presión arterial (76,77) y puede normalizarse con el tratamiento antihipertensivo (70).

Por tanto, la determinación urinaria de beta-2 microglobulina puede ser otro marcador precoz que nos detecte afectación renal en la nefropatía hipertensiva, sin embargo, esta proteína en orina es inestable (80) y por eso se recomienda la medida de otras proteínas de bajo peso molecular como la alfa-1 microglobulina, la retinol-binding protein, la cistatina C, etc. (78-81).

Más utilidad tiene la determinación de beta-2 microglobulina sérica. En el curso de la nefropatía hipertensiva se produce una elevación de esta proteína en relación con la reducción del filtrado glomerular, aunque también puede ser debido a un aumento de su síntesis (82), y hay una correlación positiva con los niveles de creatinina sérica en la preeclampsia (83).

## **VI. N-ACETIL BETA-GLUCOSAMINIDASA (NAG)**

Se trata de un enzima lisosómico que se sintetiza en las células tubulares proximales renales, que por su alto peso molecular no se filtra por el glomérulo y se excreta por la orina (84).

Fue Mansell en 1.978 (85) quién estudió por primera vez el NAG en pacientes con hipertensión, encontrando un ascenso del enzima en el 64% de los hipertensos que tenían lesiones renales manifiestas, y en el 36% de los enfermos que no tenían clínica de lesión renal. Cinco años más tarde Alderman y cols. (86) confirmaron estos hechos, llegando a la conclusión de que en los pacientes con hipertensión arterial, el NAG urinario permite evaluar el estado de la función renal.

A partir de estos estudios fue utilizada la determinación urinaria de NAG por otros autores obteniendo resultados contradictorios. Persichetti y cols. (87) sólo encuentran

elevación del NAG en pacientes con hipertensión arterial que presentaban signos de nefropatía evidente. Abraham (88) observa correlación entre el NAG y albuminuria sólo en nefropatías avanzadas (84)

Narkiewicz (89) en la hipertensión arterial juvenil ve más útil la determinación urinaria de péptido C y microalbuminuria que la de NAG.

En 1.990 Sherberich (90) en un importante trabajo, determinó el NAG urinario en distintas nefropatías, entre ellas la nefroangioesclerosis, concluyendo que la determinación de este enzima es el parámetro más sensible de daño tubular renal y que es útil en las fases tempranas de la hipertensión. A resultados similares han llegado Ophsal y cols. (91) en un amplio estudio ambulatorio en la hipertensión arterial existiendo una correlación entre el grado de afectación renal y la excreción urinaria de NAG.

Existen dos trabajos recientes (92,30) de seguimiento durante seis años de pacientes hipertensos a los que se le estudia el NAG urinario y sérico, llegando a la conclusión de que dicho enzima es un buen marcador de nefropatía hipertensiva en sus fases iniciales pues detecta deterioro de la función tubulo-intersticial por isquemia renal, la cual es más precoz que el daño glomerular (93).

En relación con la edad y con el tipo de vida, también se han encontrado diferencias en la excreción urinaria de NAG en pacientes hipertensos. En la hipertensión borderline juvenil (89) el NAG urinario se comporta como en los sujetos sanos.

En población rural la actividad sérica y urinaria del NAG de pacientes con hipertensión arterial se incrementa con la edad (94).

En la menopausia no se ha observado elevación del NAG urinario, a no ser que la paciente siga tratamiento estrogénico (95).

Durante el embarazo la actividad urinaria del NAG va ascendiendo conforma avanza la gestación. Sin embargo este incremento es mayor cuando existe hipertensión gestacional (96) y se hace muy evidente en la preeclampsia (97) por lo que puede utilizarse como indicador precoz de toxemia gravídica.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Adamczak M, Zeier M, Dikow R, Ritz E. Kidney and hypertension. *Kidney Int* 2002; Suppl 80: 62-67.
2. Curtis B, Barrett BJ, Levin A. Identifying and slowing progressive chronic renal failure. *Can Fam Physician* 2001; 47 : 2512-2518.
3. U.S Renal Data System, USRDS 1991 Annual Data Report, The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 1991.
4. Weisstuch JM, Dworkin LD. Does essential hypertension cause end-stage renal disease? *Kidney Int* 1992; 41(suppl 36):S33-S37.
5. De Leeuw PW. Renal function in the elderly: Results from European working party on high blood pressure in the elderly trial. *Am J Med* 1991;90 (suppl 3A): S45-S49.
6. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA, Dustan HP. Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Eng J Med* 1989;320:64-688.
7. Bauer JH, Reams GP. Do calcium antagonist protect the human hypertension kidney? *Am J Hypertens* 1989;2:173-178.
8. Ruilope LM, Alcázar JM, Hernández E, Moreno F, Martínez MA, Rodicio JL. Does an adequate control of blood pressure protect the kidney in essential hypertension? *J Hypertens* 1990;8:525-531.
9. Puttinger H, Soleiman A, Oberbauer R. Regression of hypertensive nephropathy during three years of optimal blood pressure control. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115:429-431.
10. Farrington K, Iseison DA, Greenwood RN, Cattell WR, Baker LRI. Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal kidney size. *Q J Med* 1986;70:221-223.
11. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984;26:861-868.
12. Romero R, Bonet J. Nefropatía hipertensiva. ¿Es la hipertensión arterial una causa importante de insuficiencia renal crónica? *Med Clin* 2001; 117: 536-538.



13. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Euwirth RA, Cohen JD, for the MRFIT Research Group. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. *JAMA* 1992; 286: 3085-3091.
14. Frohlich ED. Target organ involvement in hypertension: a realistic promise of prevention and reversal. *Med Clin North Am* 2004 ;88 :209-21.
15. Marin R, Gorostidi M, Pobes A. *Nefrología* 2002 ; 22 Suppl 1 : 36-45.
16. Bakris GL. Hypertension and nephropathy. *Am J Med* 2003;115 Suppl 8A:49S-54S.
17. Schemieder RE, Messerli FH, Garavaglia G, Núñez B. Glomerular hyperfiltration indicates early target organ damage in essential hypertension. *JAMA* 1990;264:2775-2780.
18. Gabbai FB. Renal reserve in patients with high blood pressure. *Sem Nephrol* 1995;15:482-487.
19. Carmines PK, Perry MD, Hazelrig JB, Navar LG. Effects of preglomerular and postglomerular vascular resistance alterations on filtration fraction. *Kidney Int* 1987;31 (suppl 20):S229-S232.
20. Neuringer JR, Brenner BM. Glomerular hypertension: Cause and consequence of renal injury. *J Hypertens* 1992;10 (suppl 7):S91-S97.
21. Sterzel RB, Schulze-Lohoff E, Marx M. Cytokines and mesangial cells. *kidney Int* 1993;43 (suppl 39):S26-S31.
22. Schlondorff D. The glomerular mesangial cell: An expanding role for a specialized pericyte. *FASEB J* 1987;1:272-281.
23. Klahr S, Schreiner G, Ighikawa I. The progression of renal disease. *N Eng J Med* 1988;318:1657-1666.
24. Bos WJ, Demircan MM, Weening JJ, Krediet RT, Van der Wal AC. Renal vascular changes in renal disease independent of hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:537-541.
25. Heptinstall RH. Hypertension I: Essential hypertension. En: Heptinstall RH, ed.,. *Pathology of the kidney* (4<sup>a</sup> ed) Boston: Little Brown 1992;951-1028.

26. Bidani AK, Griffin KA. Long-term renal consequences of hypertension for normal and diseased kidneys. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002 ; 11 : 73-80.
27. Messerli FH, Fhrolich DE, Dreslinski GR *et al.* Serum uric acid in essential hypertension. An indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980;93:817-821.
28. Anderson S, Diamond JR, Karnovska MJ, Brenner BM. Mechanism underlying transition from acute glomerular injury to late glomerular sclerosis in a rat model of nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1988;82:1757-1768.
29. Laville M. Hypertension and renal insufficiency. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93 (11 Suppl) : 1459-1468.
30. Schmieder RE, Veelken R, Gatzka CD *et al.* Predictors for hypertensive nephropathy: Results of a 6 years follow up study in essential hypertension. *J Hypertens* 1995;13:357-365.
31. Chanard J. Chronic renal failure and hypertension in community cardiology practice. *Presse Med* 2001;30: 1288-1294.
32. Wang F, Dupuis JY, Nathan H, Williams K. An analysis of the association between preoperative renal dysfunction and outcome in cardiac surgery: estimated creatinine clearance or plasma creatinine level as measures of renal function. *Chest* 2003;124:1852-1862.
33. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE. Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974;1:1190-1192.
34. Rambauser M, Fliser D, Ritz E. Albuminuria of hypertensive patients. *Clin Nephrol* 1992;38 (suppl 1):S40-S45.
35. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG *et al.* Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 1982;22:112-119.
36. Saatci U, Ozdemir S, Ozen S, Bakkaloglu A. Serum concentration and urinary excretion of beta-2 microglobulin and microalbuminuria in familial mediterranean fever. *Arch Dis Child* 1994;70:27-29.
37. Simeone U, Schnitzler B, Massfelder T Massfelder T *et al.* Specific developmental profiles of lysosomal and brush border enzymuria in the human. *Biol Neonate* 1994;65:1-6.

38. Guder WG, Ross BD. Enzyme distribution along the nephron. *Kidney Int* 1984;26:101-111.
39. Scherberich JE. Immunological and ultrastructural analysis of loss of tubular membrane-bound enzymes in patients with renal damage. *Clin Chim Acta* 1989;185:271-282.
40. Venkatachalam MA, Jones DB, Rennke HG *et al.* Mechanism of proximal tubule brush border loss and regeneration following mild renal ischemia. *Lab Invest* 1981;45:355-365.
41. Wardle N. Glomerulosclerosis: The final pathway is clarified, but can we deal with the Triggers? *Nephron* 1996;73:1-7.
42. Brown M, Chou SY, Porush JG. Endothelins and kidney diseases. *Nephron* 1996;72:375-382.
43. Levinson D, Sorensen L. Renal handling of uric acid in normal and gouty subjects evidence for a 4-components system. *Ann Rheum Dis* 1980;39:173-179.
44. Bredkenridge A. Hypertension and hyperuricemia. *Lancet* 1996;1:15-18.
45. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: Hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991;59:364-368.
46. Staessen J. The determinants and prognostic significance of serum uric acid in elderly patients of the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial. *Am J Med* 1991;90:505-545.
47. Waring WS, Adwani SH, Breukels O, Webb DJ, Maxwell SR. Hyperuricaemia does not impair cardiovascular function in healthy adults. *Heart* 2004;90:155-159.
48. Del Rio A, Arcocha V, Romero R *et al.* Hipertensión arterial e hiperuricemia: Influencia de la restricción salina y la administración de diuréticos. *Hipertensión* 1985;3:95-98.
49. Tykarski A, Oko-Sarnowska Z, Skoluda A. Uric acid and arterial hypertension. IV. Relation between serum uric acid level, the extent of vascular changes and heart enlargement in primary arterial hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 1991;86:183-188.
50. Castleman B, Smithwick RH. The relation of vascular disease to the hypertensive state. The adequacy of the renal biopsy as determined from a study of 500 patients. *N Eng J Med* 1984;239:729-732.

51. Chesley IC. Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1985;65:423-425.
52. Hill LM. Metabolism of uric acid in normal and toxemia pregnancy. *Mayo Clin Proc* 1978;63:71-75.
53. Woods JE. Renal function in essential hypertension. *Semin Nephrol* 1983;3:30-39.
54. Hornykch A, Marre M, Mimran A, Chaignon M, Asmar R, Fauvel JP. Groupe Evaluation de la Societe Francaise d'Hypertension Arterielle de la Mesure. Microalbuminuria in arterial hipertensión. Measurement, variables, interpretation, recommendations. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93: 1304-1308.
55. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G. Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992;61:94-97.
56. Ruilope LM, Suárez C. Microalbuminuria: Factor predictivo de riesgo cardiovascular y renal. *Rev Clin Esp* 1993;192:415-422.
57. Viberti GC, Hill RD, Jarret R *et al.* Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropaty in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992;1:1430-1432.
58. Tzeng TF, Hsiao PJ, Hsieh MC, Shin SJ. Association of nephropathy and retinopathy, blood pressure, age in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Kaohsiung J Med Sci* 2001;17:294-301.
59. Cripps G. Microalbuminuria in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16 Suppl 1 : S74-S77.
60. Pedrinelli R. Microalbuminuria in hypertension. *Nephron* 1996;73:499-505.
61. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Berter J. The pronostic significance of proteinuria: The Framingham Study. *Am Heart J* 1984;108:1347-1352.
62. Lewin A, Blaufox D, Castle *et al.* Apparent relevance of curable hypertension in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med* 1985;145:424-427.
63. Redón J, Gómez MA, Baldo E *et al.* Microalbuminuria is correlated with left ventricular hypertrophy in male hypertensive patients. *J Hypertension* 1991;9 (suppl 6):S148-S149.

64. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Ann Intern Med* 2003 ;139:126.
65. Gerber LM, Shmukler C, Alderman MH. Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive, white and non white subjects. *Arch Intern Med* 1992;152:373-377.
66. Kilarn P, Bakris GL. Microalbuminuria and progressive renal disease. *J Hum Hypertens* 1994;8:809-817.
67. Kaplan NM. Microalbuminuria: A risk factor for vascular and renal complications of hypertension. *Am J Med* 1992;92 (suppl 4B):S8-S12.
68. Mogensen CE, Hansen KW, Sommer S *et al.* Microalbuminuria: studies in diabetes, essential hypertension and renal diseases as compared with a background population. *Adv Nephrol* 1991;20:191-228.
69. Okada S, Ichiki K, Hamada H *et al.* Estimated urinary albumin index: A predictor of microalbuminuria in type 2 diabetes. *J Intern Med Res* 1996;24:47-58.
70. Erley CM, Haefele U, Heyne N, Risler T. Microalbuminuria in essential hypertension. Reduction by different antihypertensive drugs. *Hypertension* 1993;21:810-815.
71. Berggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight beta-2 globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968;242:4095-4097.
72. Ravnskov H, Johansson BG, Gothlin J. Renal excretion of beta-2 microglobulin. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;30:71-75.
73. Hall PW, Vasiljevic M. Beta-2 microglobulin excretion as a index of renal tubular disorder with special reference to endemic Balkan nephropaty. *J Lab Clin Med* 1973;81:897-899.
74. Bernier GM, Conrad ME. Catabolism of human beta-2 microglobulin by the rat kidney. *Am J Physiol* 1969;217:1359-1364.
75. Christiansen CK. Rapidly reversible albumin and beta-2 microglobulin hiperexcretion in recent severe essential hypertension. *J Hypertens* 1983;45-51.

76. Scarpelli PT, Chaga IE, Castigli E *et al.* Renal handling of albumin and beta-2 microglobulin in human hypertension. *Nephron* 1985;40:122-123.
77. Caliskan S, Hacibekroglu M, Sever L *et al.* Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase and beta-2 microglobulin excretion in primary nephrotic children. *Nephron* 1996;74:401-404.
78. Bernard AM, Moreau D, Lauwerns R. Comparison of retinol-binding protein and beta-2 microglobulin determination in urine for the early detection of tubular proteinuria. *Clin Chem Acta* 1982;126:1-7.
79. Blumsohn A, Morris BW, Griffiths H, Ramsey CF. Stability of beta-2 microglobulin and retinol-binding protein at different values of pH and temperature in normal and pathological urine. *Clin Chem Acta* 1990;195:133-138.
80. Mueller PW, Hall WD, Caudill SP *et al.* An in depth examination of the excretion of albumin and other sensitive markers of renal damage in mild hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8:1072-1082.
81. Yu H, Yanagisawa Y, Forbes MA *et al.* Alpha-1 microglobulin: An indicator protein for renal tubular function. *J Clin Pathol* 1983;36:253-259.
82. Karlsson FA, Wibell L, Evrion PE. Beta-2 microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;40 (suppl 154):S27-S37.
83. Ben-Haroush A, Bardin R, Erman A, Hod M, Chen R, Kaplan B, Bar J. Beta2-microglobulin and hypertensive complications in pregnant women at risk. *Clin Nephrol* 2002;58:411-416.
84. Kavukcu S, Soyulu A, Turkmen M. The clinical value of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase levels in childhood age group. *Acta Med Okayama* 2002;56:7-11.
85. Mansell MA, Ziroyannis PN, Jones NF *et al.* N-acetyl-beta-glucosaminidase: A new approach to the screening of hypertensive patients for renal disease. *Lancet* 1978;2:803-805.
86. Alderman MH, Melcher L, Drayer DE, Reidenberg MM. Increased excretion of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy. *N Eng J Med* 1983;309:1213-1217.

87. Persichetti S, Clemenzia G, Laterza G *et al.* Confronto tra le attività urinaria e sierica del NAG in soggetti affetti da nefropatie croniche e da ipertensione arteriosa essenziale. *Minerva Med* 1990;81:265-270.
88. Abraham PA, Mascioli SR, Launer CA *et al.* Urinary albumin and N-acetyl-beta-glucosaminidase excretions in mild hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:965-974.
89. Narkiewicz K, Rynkiewicz A, Furmanski J *et al.* Increased urinary C-peptide and albumin excretion in juvenile borderline hypertensives. *Blood Press* 1993;2:272-277.
90. Sherberich JE. Urinary proteins of tubular origin: Basic immunochemical and clinical aspects. *Am J Nephrol* 1990;10:43-51.
91. Opsahl JA, Abraham PA, Halstenson CE *et al.* Correlation of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and N-acetyl-beta-glucosaminidase excretions in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988;1:117-120.
92. Hashimoto R, Adachi H, Nishida H *et al.* Serum N-acetyl-beta-glucosaminidase activity in predicting the development of hypertension. *Hypertension* 1995;25:1311-1314.
93. G, Manitius J. Does any relationship exist between metabolic disturbances and some markers of renal damage in patients with untreated essential hypertension?. *Pol Arch Med Wewn* 2000;104: 563-567.
94. Kono K, Yoshida Y, Watanabe H *et al.* Serum and urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase activity among the inhabitants of a rural area in Japan - the effects of age and hypertension. *Bull Osaka Med Coll* 1990;36:27-34.
95. Cottone G, Laterza G, Gallo G *et al.* Variazioni dell'attività NAG-urinaria in pazienti con sindrome climaterica trattate con estrogeni. *Minerva Med* 1987;78:399-402.
96. Pérez-Blanco FJ, Huertas-González JM, Moreno-Terribas G *et al.* Urinary excretion of N-acetyl-beta-glucosaminidase in slight arterial hypertension during pregnancy. *Clin Invest* 1994;72:799.
97. Jacob M, Wilfred G, Kanagasabapathy AS *et al.* Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in the prediction of preeclampsia-induced hypertension. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1993;33:395-397.

# **Glucosaminoglicanos**



## I. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICO-ESTRUCTURALES

Además de su papel como principal fuente de energía en los organismos vivos, los monosacáridos se encuentran a menudo como componentes de macromoléculas más complejas tales como los oligo y polisacáridos, glucoproteínas, glucolípidos y proteoglicanos.

Los proteoglicanos (PG) son constituyentes importantes de la matriz extracelular de los tejidos de los vertebrados e incluso en algunos microorganismos. Se diferencian de las glicoproteínas (GP) en que éstas tienen menor cantidad de glúcidos que proteínas, en contraposición a los PG en los que el 95% o más son glúcidos (1).

Los PG consisten en una porción proteica larga unida a cadenas de polisacáridos denominados glucosaminoglicanos (GAG). Los 7 GAG investigados (Acido Hialurónico-AH-; Condroitín-4-Sulfato -C4S-; Condroitín-6-Sulfato -C6S-; Dermatón Sulfato -DS-; Queratán Sulfato -QS-; Heparán Sulfato -HS- ; Heparina -Hna-), difieren en las unidades de disacáridos que la constituyen (2). (Figuras 1 a 5).

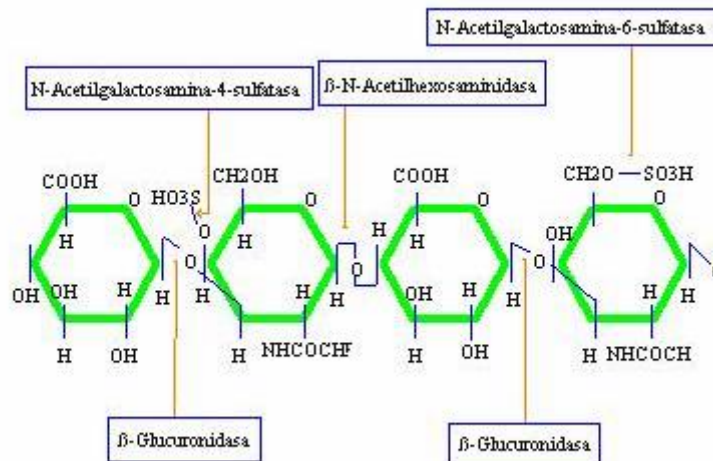


Figura 1. Condroitín sulfato

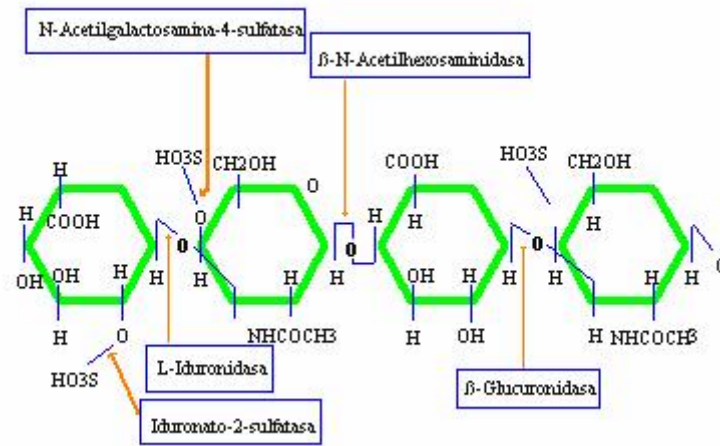


Figura 2. Dermatan sulfato

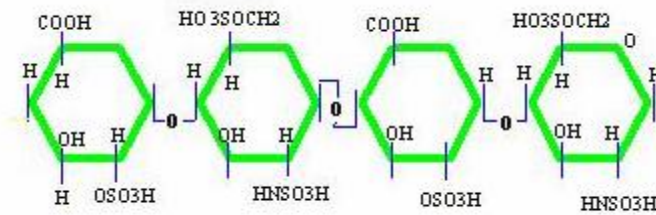


Figura 3. Heparina

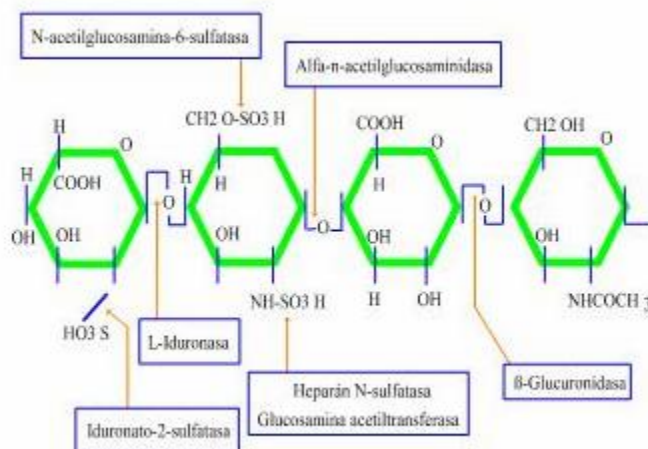


Figura 4. Heparán sulfato

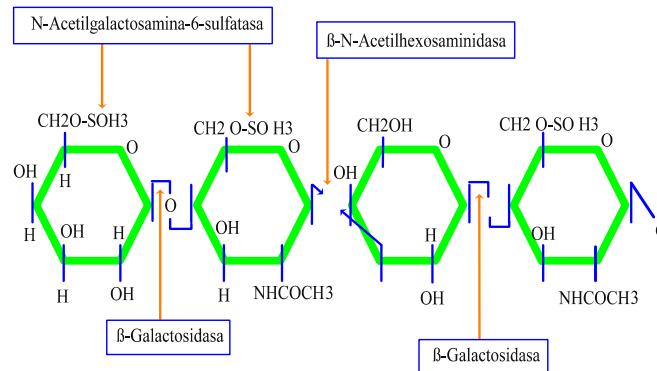


Figura 5. Quetarán sulfato

Las unidades de disacáridos de AH, C4S; C6S y DS consisten en un residuo de ácido urónico y un residuo de hexosamina. Los disacáridos de QS contienen D-galactosa en lugar de ácido urónico. En el caso del HS y Hna los disacáridos no se limitan a D-glucosamina sino que también, y en grado variable, de ácido D-glucurónico y L-Idurónico (3). Aunque el AH, HS y Hna no parecen estar unidos a proteínas en el espacio extracelular está asumido sin embargo, que la formación de todas las cadenas de polisacáridos (PS) de los GAG comienzan en un núcleo proteico (4).

La región de unión entre el núcleo proteico y la cadena de PS es un trisacárido neutro (Gal-Gal-Xyl) en el final de la cadena de carbohidratos, en cuyo caso la D-xilosa se encuentra unida a un residuo de serina de la cadena polipeptídica mediante enlace O-glicosídico o a un grupo oligosacárido en la que la N-acetil-hexosaminidasa está unida por la posición O-glicosilada a treonina o serina (QS-II). Puede estar unida a un grupo oligosacárido en el que la N-acetil-hexosamina está unida a la porción N-glicosilada al grupo amida de la asparagina (QS-I).

Debido al alto número de grupos carboxi (-COO), sulfato esterificados (-O-SO<sub>3</sub>) y sulfamina (-NH-SO<sub>3</sub>) los GAG son polianiones de tal manera que el número de cargas negativas por unidad de disacáridos es de 1 (AH, QS), hasta un máximo de 4 (Hna) (5).

El ácido hialurónico se encuentra en una amplia variedad de órganos y tejidos de los organismos mamíferos tales como el líquido sinovial, humor vítreo del ojo, tejido

conectivo y embrionario (cordón umbilical). Pero además es sintetizado por bacterias formando parte de la membrana del estreptococo del grupo A.

A diferencia del resto de los GAG, no está sulfatado y no está unido de forma covalente a proteínas o al menos en porcentaje muy bajo (1%).

Consiste en unidades repetitivas disacáridas de N-acetil-glucosamina y ácido glucurónico con un peso molecular de  $10^5$  a  $10^7$ . Su elevado peso molecular, su carácter polielectrolítico y el gran volumen de agua que ocupa en solución contribuyen a las propiedades del AH como lubricante y amortiguador de golpes.

El dermatán sulfato se ha aislado en varios tejidos como piel, cordón umbilical, mucosa intestinal, pared vascular, esclera, cápsula articular, tendones y válvulas cardiacas.

Aunque predomina el ácido L-idurónico como constituyente de la unidad de disacáridos, en algunas preparaciones existe ácido D-glucurónico.

El queratán sulfato se caracteriza por su heterogeneidad molecular. Está compuesto fundamentalmente por una unidad repetitiva disacárida de N-acetilglucosamina y galactosa no existiendo ácido urónico. Se han encontrado dos tipos de QS que difieren en su contenido glucídico global y en su distribución tisular. Ambos contienen manosa, fucosa, ácido siálico y N-acetil-galactosamina. El QS-I aislado en la córnea, está unido a la proteína mediante un enlace N-acetil-glucosamina-asparaginasa. El QS-II aislado en el cartílago, está unido a la proteína a través del enlace glicosídico entre la N-acetilgalactosamina y serina o treonina.

## **II. FUNCIÓN, BIOSÍNTESIS Y DEGRADACIÓN**

### **A. FUNCIÓN**

Como se ha indicado anteriormente el AH debido a su tamaño y disposición lineal, tiene una marcada capacidad para unir agua dándole a las soluciones acuosas una alta «viscosidad».

Con relación a la «tensión» ejerce su función en la piel y la aorta (6). Además su capacidad de captación de agua y el resultante aumento de presión juegan un papel importante en el mantenimiento de la «turgencia» del humor vítreo en el ojo.

Los PG sulfatados pueden fijar más de 100 veces su propia masa de agua. Distribuyen la presión uniformemente, de tal manera que el CS está en articulaciones de gran carga y en zonas de la piel de mayor presión (planta del pie).

Otra función de los PG sulfatados es la de «filtro». Al poseer un alto grado de hidratación las sales y otros compuestos de bajo peso molecular pueden difundir a través del gel de PG, pero las proteínas no pueden. De ahí su importancia en las membranas basales.

Tanto los grupo sulfatados como los grupo carboxi de los PG se ionizan a pH neutro. Los polianiones son relativamente inmóviles en el cartílago y otros tejidos conectivos y esto les da propiedades de «intercambiador catiónico». La concentración de ion sodio es bastante más alta en la matriz que en la zona que le rodea.

Los agregados de PG poseen una importante función en la regulación de la calcificación del cartílago, inhibiendo la formación de cristales de fosfato cálcico (7).

Los GAG que contienen ácido L-idurónico (DS, HS, Hna) forman complejos solubles con las lipoproteínas séricas de baja densidad, relacionándose con «la génesis de la arteriosclerosis» (8).

El efecto de la Hna sobre la coagulación es debido al hecho de que parte de esta molécula se combina con la proteinasa inhibidora de la Antitrombina III, dándole un cambio conformacional a dicha molécula. Esto encabeza una inactivación acelerada de las proteinasas séricas envueltas en la coagulación sanguínea. La secuencia de unión a la Antitrombina III está formada por 8 monosacáridos y su función anticoagulante se neutraliza por una proteína plaquetaria (Factor plaquetario IV). El terminal carboxi de esta proteína es rico en lisina catiónica y residuos de arginina que le dan unas características de unión electrostática a la Hna. Otro enzima que se une a la Hna es la lipoprotein lipasa (9).

## B. BIOSÍNTESIS

La síntesis comienza con la formación de la cadena peptídica del núcleo proteico. Dicho núcleo parece estar dividido y tener un peso molecular de  $2 \times 10^5$ . Posteriormente en el retículo endoplásmico rugoso se van añadiendo de forma consecutiva los sucesivos residuos monosacáridos (GAG unidos por enlace O-glicosídico) o a cadenas de oligosacáridos previamente enlazados (GAG unidos por enlace N-glicosídico).

Los residuos de monosacáridos han de ser activados inicialmente, convirtiéndolos en ésteres. Posteriormente, sufren una unión  $\alpha$ -glicosídica pero es la  $\beta$  la más frecuente por lo que se requiere una inversión estérica.

Una excepción al esquema básico de síntesis consiste en el hecho de la unión  $\alpha$ -glicosídica del ácido L-idurónico en el DS, HS y Hna que se forma por la posterior isomerización en el interior de la cadena de ácido D-glucurónico unido por el enlace  $\beta$ -glicosídico mediante una C-5-epimerasa (Heparosan-N-sulfato-glucuronato-5-epimerasa).

En la síntesis de los GAG unidos por un enlace O-glicosídico una unidad de monosacáridos de la región de unión es la primera en entrelazarse a la proteína. Así la xilosa, en forma de UDP-xilosa, es transferida al grupo hidroxil de la serina; o la acetilgalactosamina que es transferida como UDP-acetilgalactosamina al grupo hidroxilo de la treonina o serina. La unión de la cadena de oligosacáridos a través de la N-acetilglucosamina a través de la asparagina en el núcleo proteico se ha encontrado en el QS-1.

La sulfatación se realiza por medio de las sulfotransferasas, pero un paso previo es la formación del fosfato activo (PAPS  $\rightarrow$  3' fosfoadenosina 5' fosfosulfato) formado a partir de ATP y sulfato en dos pasos.



Para la síntesis de la cadena se necesita una serie de enzimas que son específicas para el monosacárido donador, aceptor y conformación de la unión. El crecimiento

posterior de la molécula se puede bloquear añadiendo ácido acetilneuramínico, fucosa o por la sulfatación de la N- acetilgalactosamina en posición 4.

El AH se sintetiza fundamentalmente por los fibroblastos y algunos condrocitos. La primera unidad de disacáridos que se forma es UDP-glucurónico y UDP-N-glucosamina, con sucesivas adiciones de las mismas al final de la cadena reducida. En cada paso se añade la molécula y se libera posteriormente el nucleótido con el subsiguiente gasto de energía (10).

En el caso del QS, la transferencia de los residuos de galactosa se realiza con la ayuda de UDP-galactosa: queratán galactosultransferasa.

La formación del DS se caracteriza por la epimeración C5 del ácido D-glucurónico a L-idurónico unida al proceso de sulfatación, de tal manera que dicha epimerización sólo ocurre después de la formación de galactosamina-4-sulfato.

Para la Hna y HS los pasos adicionales son la N-deacetilación de los residuos de N-acetilglucosamina y la N-sulfatación, además del indispensable paso final de la epimerización del ácido D-glucurónico al L-idurónico. La sulfotransferasa tiene una mayor afinidad por el grupo 2-amino que por el 6-hidroxilo de la glucosamina. La O-sulfatación sólo tendrá lugar cuando se ha completado la n-sulfatación total de la cadena. El grado de sulfatación se controla con la suplementación de PAPS.

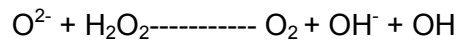
### **C. DEGRADACIÓN**

La degradación de los PG incluye por un lado a la hidrólisis del núcleo proteico y por otro la división del polisacárido por endoglicosidasas. También pueden actuar exoglicosidasas que van dividiendo la cadena progresivamente desde el terminal no reducido.

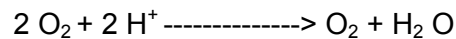
En el caso del AH una endoglicosidasa -hialurono-glucosaminidasa (hialuronidasa)- divide la unión  $\beta$ 1'4 entre la N-acetilglucosamina y el ácido D-glucurónico (Figura 6). Tras la prolongada acción de este enzima al tetrasacárido  $\text{GlcUA}\beta$ 1---  $3\text{GlcNAc}\beta$ 1---  $4\text{GlcNAc}$  se forma como producto principal. La unión  $\beta$ -1'3 entre el ácido glucurónico y la N-acetilglucosamina se puede romper por el exoenzima  $\beta$ -glucuronidasa y la unión  $\beta$ -1'4 entre la N-acetilglucosamina y el ácido D-glucurónico por el exoenzima N-acetil- $\beta$ -

glucosaminidasa, de tal manera que ambas enzimas trabajan alternativamente. Como siempre, no se realiza la destrucción total del ácido hialurónico, detectándose en orina varios polisacáridos y oligosacáridos derivados del mismo.

Los radicales superóxido están relacionados con la polimerización del AH en las enfermedades articulares inflamatorias. La reacción de estos radicales y el peróxido de hidrógeno, ambos secretados por los granulocitos durante la fagocitosis, producen la formación de  $\text{OH}^-$  que probablemente inducirá la división de la unión glicosídica:



De tal manera que la conversión del  $\text{O}^{2-}$  por la superóxido dismutasa previene la despolimerización del AH.



La degradación del CS y QS sufre una serie de pasos; en primer lugar se altera el núcleo proteico por proteinasas neutras bien específicas de tejidos o leucocitarias; como la catepsina G y leucocitoelastasa. Los fragmentos así formados difunden hacia la matriz y son excretados casi sin unir, por la orina o bien fagocitados por células como las de la superficie sinovial o los granulocitos, rompiéndose en este caso en el interior de las vesículas lisosomiales.

En esta degeneración se implican 3 enzimas como son: proteinasas (catepsinas), sulfatasas y glicosidasas. La hialurono-glucosaminidasa puede despolimerizar no solo el AH sino también el CS.

Las exoglicosidasas comienzan a actuar en el terminal no reducido siendo las primeras en dividirse el terminal de ácido N-acetilneuramínico o la fucosa. Si la N-acetil-galactosaminidasa-4-sulfato o N-acetil-galactosamina-6-sulfato está presente en el terminal, el grupo sulfato ha de ser lo primero que los enzimas han de atacar. Con posterioridad la degradación se lleva a cabo por la  $\beta$ -glucuronidasa en el caso del CS y la  $\beta$ -galactosidasa en el caso del QS (11).

No existen enzimas específicas para la hidrólisis de la unión entre serina y xilosa. La  $\beta$ -glicosidasa puede actuar como una  $\beta$ -xilosidasa. La vida media de los GAG sulfatados



en el cartílago del humano adulto es de 400-700 días y el tiempo de recambio es de 600-1000 días. (Tiempo de recambio = GAG sulfato total (mmol) / Rango principal de incorporación de sulfato (mmol/dl)).

La Hna y HS se pueden degradar por exoglicosidasas y endoglicosidasas como la heparín-liasa (heparinasa) del hígado de rata que las transforma en fragmentos con un tamaño de 4000 daltons. Además existe un enzima plaquetario que actúa sobre la Hna y HS de la superficie endotelial.

Los exoenzimas actúan, como se ha indicado anteriormente, sobre el extremo no reducido de la cadena, de tal manera que la acción de dichos enzimas depende de la estructura de la cadena. El grupo sulfato en el ácido idurónico-2-sulfato es dividido por un enzima específico, Iduronato-2-sulfatasa (Factor correctivo de Hunter ) que junto con la L-Iduronidasa, intervienen en la degradación del DS. La 3-O-sulfatasa es específica de la Hna.

Una característica especial de la degradación del HS consiste en que una vez sulfatado, la N-glucosamina sulfato es dividida por el Heparán-N-sulfatasa (Factor A Sanfilipo) formando un residuo de glucosamina con un grupo amino libre. No se dispone de enzimas para la división de este residuo de oligosacáridos, quedando como única posibilidad la N-acetilación primaria por la Glucosamina-acetiltransferasa.

### **III. GAG URINARIOS EN ENFERMEDADES RENALES Y SISTÉMICAS**

#### **A. ENFERMEDADES NEFROUROLÓGICAS**

Los GAG, además de formar parte de la membrana basal glomerular, también son parte constituyente de la matriz extracelular y de la película de mucopolisacáridos de las superficies uroepiteliales, por lo que la alteración en alguna de estas estructuras va a determinar una excreción urinaria alterada de GAG (12,13,14).

BAGGIO y col. (15), demostraron una elevación urinaria de GAG en la glomerulonefritis. Posteriormente MITSUHASHI (16), comprueba en diferentes enfermedades glomerulares que está aumentada la eliminación de GAG, fundamentalmente el HS-PG y este dato puede ser de ayuda en el diagnóstico precoz de enfermedad renal, aunque en situaciones graves con insuficiencia renal crónica esta alteración persiste y se discute su valor (17).

Recientemente TENCER y cols. (18) estudian la excreción urinaria de GAG en 150 pacientes con diferentes tipos de glomerulonefritis, indicando que se produce un descenso del turnover de GAG, sobre todo en las glomerulonefritis endocapilares.

GLASSOCK (19), encuentra este hallazgo en las glomerulonefritis postestreptocócica e indica que puede tener valor en el diagnóstico diferencial de las glomerulopatías.

En el síndrome nefrótico son múltiples los trabajos con GAG. En estudios experimentales en ratas con síndrome nefrótico inducido por aminoglucósidos se observa que hay un incremento en la síntesis glomerular de HS-PG con aumento de su excreción urinaria (20).

En el síndrome nefrótico congénito se ha comprobado la disminución del Heparán Sulfato de la MBG, hecho responsable de la alteración de la permeabilidad y en consecuencia del aumento de GAG en orina (21) y de albuminuria (22).

Es importante el trabajo de JADRESIC y cols. en 1991 (23), en el que relacionan la excreción urinaria de GAG y de albuminuria.

En el síndrome nefrótico secundario a tratamiento esteroideo en niños, LEVIN (24), indica que el descenso de la carga negativa de la MBG ocasionada por la alteración de los GAG es la responsable de la albuminuria. Incluso en lesiones glomerulares con cambios mínimos anatomopatológicos se observa un ascenso de los GAG urinarios (25,26), existiendo correlación con la microalbuminuria.

En la nefropatía endémica de los Balcanes, que es un prototipo de proteinuria de origen tubular con alteración de los enzimas lacticodeshidrogenasa, N-acetil-beta-glucosaminidasa y alanina-aminopeptidasa (27), la excreción urinaria de GAG está muy alterada produciéndose un aumento marcado en las fases incipientes de la enfermedad (28), por lo que RADOVANOVIC y cols.(29), indican que puede ser un buen marcador de enfermedad.

Se han encontrado correlaciones entre la excreción urinaria de GAG y proteínas de bajo peso molecular como la  $\beta_2$ -microglobulina (30), e incluso con enzimas lisosómicos como el N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa (31).

En los pacientes con trasplante renal, cuando se produce el rechazo crónico se observa un aumento de los enzimas lisosómicos. De la misma forma MURATA (32), encuentra un incremento de los GAG en la matriz extracelular renal. El incremento del ácido hialurónico indica lesión peritubular (33).

En un estudio de 37 pacientes con trasplante renal se observó que el incremento de la excreción urinaria de GAG es mucho mayor en los pacientes con rechazo que en los pacientes que no presentaron rechazo del riñón trasplantado (34). Por este motivo se indica, que puede ser un marcador precoz de rechazo tras trasplante renal, la determinación urinaria de GAG.

La posibilidad de padecer litiasis renal está en relación con la concentración urinaria de ácido úrico y albúmina así como con la frecuencia de infecciones urinarias, diabetes, embarazo etc. Se ha comprobado que los GAG en orina disminuyen el riesgo de formación de cálculos renales (35,36), al tener un papel inhibitorio de algunos mecanismos litogénicos: influir sobre el crecimiento cristalino y agregación de oxalato cálcico (37,38).

Estudios posteriores demuestran, sin embargo, que en ningún caso esta acción es relevante con respecto a la calculogénesis oxalacética (39). Por otra parte a los GAG se les ha adjudicado una capacidad antiinfecciosa por su capacidad de unión con las bacterias, lo que facilitaría su eliminación por la orina y no predispondría a la aparición de cálculos (40).

Se ha comprobado de forma experimental que los GAG urinarios inhiben «in vitro» la actividad de diferentes componentes de los cálculos renales (41) en pacientes con litiasis renal en comparación a sujetos sanos. *El aumento del ácido úrico en orina es paralelo al de GAG* (42).

GAMBARO (43), observa que los GAG inhiben la actividad de los cristales de oxalato cálcico y de otras sustancias de la orina en pacientes con mayor riesgo de padecer litiasis como son los diabéticos y las mujeres embarazadas.

Siguiendo con los efectos beneficiosos de los GAG a nivel de las células endoteliales urogenitales se ha comprobado que la mucosa vesical, por su acción antiadherente no específica de las agresiones de las bacterias (44), e incluso del efecto de ciertas

sustancias carcinógenas actuando de barrera a nivel de las células de transición (45,46).

Un hecho fisiopatológico fundamental en la evaluación de la nefropatía diabética, es la presencia de microalbuminuria, que se debe a la hiperfiltración glomerular y a la alteración de la MBG debido a una expansión del mesangio y engrosamiento de aquella (47). A través de los capilares se produce un paso de partículas dependiendo de la carga y del tamaño de estas, además del gradiente de presión intraglomerular.

La presencia de microalbuminuria permite confirmar la existencia de una nefropatía incipiente (48) y tiene un gran valor pronóstico en la evolución de la enfermedad. Pero antes de que aparezca la microalbuminuria se han producido los cambios en la MBG.

Los GAG juegan un importante papel en la MBG como función de filtro selectivo al ser los responsables de la carga eléctrica negativa.

En la diabetes mellitus se ha observado que existe una reducción de las cargas eléctricas negativas de la MBG por descenso del heparán-sulfato-proteínoglicano (49), hecho que como hemos dicho antes favorece la albuminuria junto al aumento del tamaño del poro. En las fases tempranas de la nefropatía se ha constatado un incremento de la actividad de los enzimas encargados del metabolismo de las glicoproteínas y mucopolisacáridos (NAG,  $\beta$ -glucuronidasa) responsables de la rotura intracelular de macromoléculas complejas y de la degradación de glucoconjugados de la membrana endotelial (50). Esto ocasiona una alteración en la estructura de la MBG con excreción anormal de GAG (51).

Estudios experimentales en ratas han comprobado los siguientes hechos:

- cambio en la sulfatación del heparán-sulfato (54).
- incremento de la síntesis de condroitín-sulfato (53).
- descenso de la síntesis total de GAG y heparán-sulfato (52).
- incremento en la excreción urinaria de GAG y heparán sulfato (55).

En un reciente estudio realizado por nosotros (56) en pacientes diabéticos con diferente grado de nefropatía, comprobamos que la excreción urinaria de GAG se hace mayor conforme avanza el grado de afectación renal, pero que las modificaciones se hacen evidentes, respecto a los controles sanos, en las fases incipientes de la

nefropatía diabética. Esto nos hace sospechar que primero se produce la disminución de la selectividad de la carga, aunque aún no se altere el tamaño del poro y no exista microalbuminuria.

Al ser la diabetes un proceso de larga evolución es obvio pensar que en niños y adolescentes, en los que aún no existe afectación renal, no se alteran los GAG urinarios (57).

En la diabetes juvenil, BONAVISTA (58) sugiere que el incremento de la degradación del heparán sulfato de la MBG va a depender del tiempo de evolución de la enfermedad, aunque no así del grado de control de la glucemia.

En un editorial, JENSEN (59) se pregunta sobre el papel que juegan los GAG en la patogenia de la nefropatía diabética. En un estudio experimental KARASAWA y cols. (60), demuestran que hay incremento del condroitín sulfato y descenso del heparán sulfato en la MBG de ratas diabéticas y que el incremento del primero es el mejor marcador precoz de lesión renal.

Por métodos inmunohistoquímicos se ha comprobado (61) que en pacientes diabéticos con afectación del filtrado glomerular, que aún no tienen microalbuminuria, se produce un descenso del heparán sulfato y del colágeno IV en los capilares y MBG.

## **B. ACCIÓN DE CIERTOS FÁRMACOS Y TÓXICOS**

Se conoce que algunos antiinflamatorios no esteroideos pueden tener un efecto sobre el metabolismo de los GAG. Se ha demostrado que la indometacina reduce la excreción de glucosaminoglicanos y que el naproxeno inhibe algunas enzimas lisosómicas encargados de su degradación (N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa y  $\beta$  glucuronidasa) (62,63). Sin embargo SHARMA (64), no encuentra este efecto con el diclofenaco sódico.

Basados en la acción inhibitoria de algunos AINE sobre las GAG renales se han empezado a utilizar con fines terapéuticos en la nefropatía diabética (65,66). BAGGIO (67) utiliza el imidazol-2-hidroxibenzoato (ITF-182) que inhibe la secreción urinaria de GAG y albúmina al reducir la filtración glomerular, alterar el contenido de mucopolisacáridos de la MBG e incluso modificando la selectividad de carga y el

tamaño del poro. Todavía son prematuros estos trabajos para asegurar su efecto sobre la prevención de la nefropatía diabética.

También se ha observado el efecto beneficioso sobre la excreción de albúmina en ratas diabéticas a las que se les administró heparina subcutánea (68), aumentando el espesor de la MBG, que se alarga su efecto a lo largo del tiempo (69), por lo que se puede frenar la evolución de la nefropatía diabética.

En estudios en humanos, MYRUP (70) comprueba que la administración de heparina de bajo peso molecular en los pacientes con diabetes mellitus que presentan nefropatía establecida reduce la excreción de microalbuminuria.

Con fines diagnósticos también se utiliza la excreción urinaria de GAG para valorar el daño ocasionado por diversos tóxicos. Se obtienen resultados similares o mejores a la excreción de albúmina en trabajadores expuestos al cadmio (71) o a hidrocarburos (72) en los que la lesión renal, si se diagnóstica a tiempo, puede ser reversible.

### **C. HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Las causas de la pérdida de selectividad de la barrera de filtración y la consiguiente aparición de proteínas por la orina puede tener su origen en un aumento de la presión intraglomerular.

El mecanismo por el cual la proteinuria puede producir mayor deterioro glomerular no se conoce con exactitud. Se ha postulado que podría deberse a una destrucción mecánica de la estructura normal de la barrera de filtración glomerular. Además en estas situaciones en las células podocitarias se produce un aumento de la captación de las macromoléculas filtradas que conduce a la formación de grandes vacuolas. Esto provoca la aparición de lesiones estructurales y funcionales irreversibles en las células podocitarias (73).

Por otra parte, la pérdida de las propiedades selectivas de la barrera de filtración glomerular puede aumentar el tránsito de macromoléculas a través del mesangio, que contribuye a la activación de la célula mesangial y al aumento de la síntesis de matriz mesangial lo que desemboca en la glomeruloesclerosis, lesión fundamental de la nefropatía hipertensiva (74).

En un principio se comprobó que eran los GAG los que se alteraban en el riñón del hipertenso (75). Son numerosos los estudios experimentales que comprueban el incremento del ácido hialurónico o del heparán sulfato en la matriz extracelular renal de los pacientes hipertensos (76,77).

Estudios realizados en pacientes con hipertensión arterial han comprobado que el aumento en la excreción de glucosaminoglicanos por la orina va a depender del grado de hipertensión arterial (78) y que se relaciona con la microalbuminuria, de tal forma, que primero se observa el incremento de los GAG urinarios y posteriormente, cuando ya se ha producido el deterioro de la MBG, es cuando empieza a aparecer microalbuminuria (79).

#### **D. OTRAS ENFERMEDADES**

Hay otras situaciones en las que los GAG pueden estar alterados, aunque nunca con la significación que hemos visto en las enfermedades renales.

En las mucopolisacaridosis se ha encontrado elevación de algunos proteínoglicanos unidos a moléculas de mucopolisacáridos (80,81), incluso se describen algunos test de screening útiles para el diagnóstico de estas enfermedades basados en la actividad urinaria de los GAG (82).

En enfermedades endocrinas como el hipotiroidismo se ha visto el papel de la hormona tiroidea en el metabolismo de los GAG, ya que al administrar dicha hormona aumenta la excreción urinaria de GAG (83), o en la diabetes insípida con similares efectos al administrar hormona antidiurética (84).

La matriz ósea contiene GAG los cuales juegan una función bien precisa en la «mineralización del hueso». Se ha encontrado una correlación entre la excreción urinaria de calcio y GAG, observándose un descenso de estos últimos tras el tratamiento con calcitonina (85).

En diferentes enfermedades reumáticas como la osteoartritis, espondilitis anquilosante y artritis reumatoide se ha determinado la excreción urinaria de GAG como indicador de actividad de los diferentes procesos patológicos (86,87).

En determinados procesos se ha comprobado que los GAG se acumulan en el tejido conectivo (87). ELAEV (88), observó un aumento de la concentración urinaria de GAG en pacientes con siringomielia y se sugiere que en dicha enfermedad ocurre un trastorno del metabolismo del tejido conectivo implicado en su patogenia (89).

#### **IV. GLUCOSAMINOGLICANOS EN LA LITIASIS RENAL**

A partir de los trabajos de CRAWFORD (90) y ROBERTSON (91), sobre la influencia que ejercen los GAG en el crecimiento cristalino y agregación de oxalato cálcico, se abrieron nuevos campos en la investigación de la patogenia de la litiasis renal. Desde entonces se han publicado gran cantidad de trabajos, en los que se demuestra cierta capacidad inhibidora del crecimiento de cristales de oxalato cálcico (92-94), pero en ningún caso esta acción es relevante con respecto a la calculogénesis oxalacética (95).

En cuanto a sus efectos sobre la agregación de oxalato cálcico, la situación no es tan clara ya que, de la misma forma que se han descrito efectos inhibidores, también se han postulado efectos promotores (96).

En este aspecto debe considerarse que la mencionada acción de los GAGs sobre la agregación, se refiere al efecto que estas macromoléculas ejercen sobre los procesos de unión de cristales ya formados y desarrollados previamente (agregación secundaria). Poco conocemos del papel que juegan los GAGs en los procesos de agregación primaria, y los estudios de GRASES (97,98) parecen indicar que no ejercen efecto significativo importante.

En la actualidad es un hecho ampliamente aceptado que la nucleación de los cristales de oxalato cálcico en orina humana, incluso en presencia de hipercalciuria o hiperoxaluria, transcurre a través de lo que FINLAYSON (99) denomina *nucleación heterogénea*, siendo ésta una etapa crucial en la formación del cálculo.

A pesar de la importancia de estos procesos, existen muy pocos trabajos en los que se estudien las posibles acciones de los GAGs sobre la calculogénesis. De los estudios de OSSWALD (100) y GRASES (101) que se han realizado posteriormente, se puede deducir que la acción de los GAGs podría ser estabilizando las disoluciones metaestables de oxalato cálcico, evitando así su nucleación heterogénea.



También se ha demostrado que los GAGs estabilizan las disoluciones de ácido úrico impidiendo la nucleación homogénea (102).

En este sentido, si consideramos que el úrico es un activo nucleante heterogéneo de oxalato cálcico, al evitar la formación de sus cristales, se impide a su vez que estos actúen como nucleantes heterogéneos de aquel, y por tanto, también se evita el inicio de la calculogénesis oxalacética.

Considerando la composición de la orina, las condiciones hidrodinámicas del riñón y el estado estático del tracto urinario superior, cabría esperar el desarrollo de incrustaciones que acabarían cubriendo la casi totalidad de la superficie interna expuesta a la orina.

Sin embargo, la realidad demuestra que cuando aparecen formaciones cristalinas, éstas se desarrollan en un número muy limitado de zonas aisladas. Por tanto, debe asumirse que una capa protectora cubre las paredes renales internas y que previene eficientemente la formación de cristales, de tal forma que los mismos sólo podrían formarse en puntos en los que la capa protectora ha sido destruída, dañada o, tal vez, únicamente reducida.

Las observaciones experimentales apoyan tanto la existencia de una capa protectora de GAGs, continuamente renovada, como la formación de cristales únicamente en zonas de capa dañada (103, 104). Los GAGs de la capa protectora se segregan en las propias células que tapizan los epitelios renales internos, y se excretarían por la orina. Su cuantificación en ésta, nos puede orientar sobre la actividad tisular y de defensa. Hay autores que encuentran descenso en la excreción urinaria de GAGs en pacientes con litiasis oxalacética respecto a controles sanos (105,106), y otros que no hayan diferencias entre ambos grupos (107,108). La interpretación de estos resultados debe efectuarse considerando diversos factores como la edad, sexo, dieta y sobre todo, estado de la función renal (109,110).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- JACKSON RL, BUSCH SJ, CARDIN AD. Glycosaminoglycans: Molecular properties, protein interactions and role in physiological processes. *Physiol. Rev.* 1991; 71: 481-539.
- 2.- HASSELL JR, KIMURA JH, HASCALL C. Proteoglycan core protein families. *Annu. Rev. Biochem.* 1986; 55: 539-567.
- 3.- ROOSLAHTI E. Structure and biology of proteoglycans. *Annu. Rev. Cell. Biol.* 1988; 4: 229-255.
- 4.- DOEGE K, SASAKI E, HORIGAN, et al. Complete primary structure of the rat cartilage proteoglycan core protein deduced from cDNA clones. *J. Biol. Chem.* 1987; 262: 1757-1767.
- 5.- SUNDBLAD G, HOLOJDA L, ROUXA A, et al. Sulfated N-linked oligosaccharides in mammalian cells. II. Identification of glycosaminoglycan-like chain attached to complex-type glycans. *J. Biol. Chem.* 1988; 263: 890-896.
- 6.- SALISBURY BGJ, HAJJAR DP, MINNICK CR. Altered glycosaminoglycan metabolism in injured arterial walls. *Exp. Mol. Pathol.* 1985; 42: 306-319.
- 7.- CARDIN AD, WEINTRAUB HJR. Molecular modeling of protein glycosaminoglycan interactions. *Arteriosclerosis.* 1989; 9: 21-32.
- 8.- TRACY RE, DZOGA KR, WISSLER RW. Sequestration of serum low-density lipoproteins in the arterial intima by complex formation. *Proc. Soc. Biol. Med.* 1965; 108: 1095-1098.
- 9.- SMITH JW, KNAUER A. A heparin-binding site in ATIII. Identification, purification and amino acid sequence. *J. Biol. Chem.* 1987; 262: 1964-1973.
- 10.- MANN DM, YAMAGUCHI Y, BOURDON MA, et al. Analysis of glycosaminoglycan substitution in decorin by site-directed mutagenesis. *J. Biol. Chem.* 1990; 265: 317-323.
- 11.- BIENKOWSKI MJ, CONRAD HE. Kinetics of proteoglycan sulfate synthesis, secretion, endocytosis, and catabolism by a hepatocyte cell line. *J. Biol. Chem.* 1984; 259: 989-996.
- 12.- PARTHASARATHY N, SPIRO RG. Characterization of the glycosaminoglycan component of the renal glomerular basement membrane and its relationship to the peptide portion. *J. Biol. Chem.* 1981; 256: 507-512.

- 13.- BAGGIO B, GAAMBARO G, CICERELLO E, et al. Urinary excretion of glucosaminoglycans in urological disease. *Clin. Biochem.* 1987; 20: 449-450.
- 14.- COTRAN RM, RENNKE HG. Anionic sites and the mechanism of proteinuria. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309:1050-1051.
- 15.- BAGGIO B, BRIANI G. Urinary excretion of glycosaminoglycans and brush border and lysosomal enzymes as a marker of glomerular and tubular involvement in kidney disease. *Contrib Nephrol.* 1984; 42:107-109.
- 16.- MITSUHASHI H, TSUKADA Y, ONO K, et al. Urine glycosaminoglycans and heparan sulfate excretions in adult patients with glomerular diseases. *Clin. Nephrol.* 1993; 40: 231-237.
- 17.- BOWER L, WARREN C, MANLEY G. Human serum and urine glycosaminoglycans in health and in patients with chronic renal failure. *Ann. Clin. Biochem.* 1992; 29:190-195.
- 18.- TENCER J, TORFFVIT O, BJÖRNSSON S, et al. Decreased excretion of glycosaminoglycans in patients with primary glomerular diseases. *Clin. Nephrol.* 1997; 48: 212-219.
- 19.- GLASSOCK RJ. Primary glomerular disease. En: Brenner BM(ed). *The kidney.* London. W.B. Saunders Company. 1995:1397-1400.
- 20.- KLEIN DJ, DEHENEL PJ, OEGEMA TR, et al. Alterations in proteoglycan metabolism in the nephrotic syndrome induced by the aminonucleoside of puromycin. *Lab. Invest.* 1984; 50:543-551.
- 21.- VERMYLEN C, LEVVIN M, MOSSMAN J, et al. Glomerular and urinary heparan sulphate in congenital nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1989; 3: 122-129.
- 22.- VAN DEN HEUVEL LP, VAN DEN BORN, JALENKO, et al. The glycosaminoglycan content of renal basement membranes in the congenital nephrotic syndrome of the Finnish Type. *Pediatr. Nephrol.* 1992; 6:10-15.
- 23.- JADRECIC LP, FILLER G, BARRET TM. Urine glycosaminoglycans in congenital and acquired nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1991; 40: 280-284.

- 24.- LEVIN M, GASCOINE P, TURNER MW, et al. A highly cationic protein in plasma and urine of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1989;36: 867-877.
- 25.- BRIANI G, BAGGIO B, BRUTOMESSO D, et al. Early urinary markers of renal involvement in diabetic nephropathy. *Minerva Endocrinol.* 1987; 12: 149-152.
- 26.- KLEIN DJ, BROWN DM, OEEMA TR. Glomerular proteoglycans in diabetes. Partial structural characterization and metabolism of the novo synthesized heparan-35SO<sub>4</sub> and dermatan-35SO<sub>4</sub> proteoglycans in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes.* 1986; 35: 1130-1142.
- 27.- STAVLJENIC A, CVRISCEC D, RADONIC M, et al. Urinary enzymes and kidney damage. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1986; 24: 701.
- 28.- JURETIC D, CVRISCEC D, BENKOVICK J, et al. Urinary glycosaminoglycans in different phases of balkan endemic nephropathy. *Nephron.* 1993; 65: 564-567.
- 29.- RADOVANOVIC Z, VELIMIROVIC D, NAUMOVIC T. Upper urothelial tumors and the Balkan nephropathy. *Eur. J. Cancer.* 1980; 26: 391-392.
- 30.- LUBEC G, KIRCHER S. Non-invasive diagnosis of tubular damage by the use of urinary chondroitin-4-sulfate/heparan sulfate ratio. *Nephron.* 1986; 42: 340.
- 31.- ELLIS BG, TUCKER SM, THOMPSON AE, et al. Presence of serum and tissue forms of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in urine from patients with renal disease. *Clin. Chim. Acta.* 1975; 64: 195-202.
- 32.- MURATA K. Acidic glycosaminoglycans in human kidney tissue. *Clin. Chim. Acta.* 1975; 63: 157-160.
- 33.- WELLS AS, LARSON E, TENGBLAD A, et al. The localization of hyaluronan in normal and rejected human kidney. *Transplantation.* 1990; 50: 240-243.
- 34.- RODRÍGUEZ CUARTERO A, PÉREZ BLANCO FJ, CAMPOS M, et al. Urinary excretion of glycosaminoglycans in patients with a renal transplant. *Clin. Nephrol.* 1997; 47: 274-276.
- 35.- ROBERTSON WG, PEACOCK M, MEYBOURN PJ, et al. Risk factors in calcium stone disease of the urinary tract. *Br. J. Urol.* 1978; 50: 449-454.

- 36.- BAGGIO B, GAMBARO G, OLIVA O, et al. Calcium oxalate nephrolithiasis: an easy way to detect an imbalance between promoting and inhibiting factors. *Clin. Chim. Acta.* 1982; 124: 149-155.
- 37.- CRAWFORD JE, CREMATY EP, ALEXANDER AE. The effect of natural and synthetic polyelectrolits on the crystalisation of calcium oxalate. *Aust. J. Chem.* 1968; 21: 1067-1072.
- 38.- ROBERSTON WG, PEACOCK M, NORDIN BE. Inhibitors of the growth and agregation of calcium oxalate crystals in vitro. *Clin. Chim. Acta.* 1973; 43: 31-37.
- 39.- GRASSES F, LLOMPART I, CONTE A, et al. Glycosaminoglycans and oxalicalcic urolithiasis. *Nephron.* 1994; 68: 449-453.
- 40.- HOLMANG S, GRENBLO L, HEDELLIN H, et al. Crystal adherence to rat bladder, epithelium after long-term *E. Coli* infection. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1993; 27: 71-74.
- 41.- RYALL RL, MARSHALL VR. The relationship between urinary inhibitory activity and endogenous concentrations of glucosaminoglycans and uric acid: comparison of urines from stone-formes and normal subjctcs. *Clin. Chim. Acta.* 1984; 141: 197-204.
- 42.- HESSE A, WUZEL VANLENSIECK W. The excretion of glycosaminoglycans in the urine of calcium-oxalate-stone patients and healthy persons. *Urol. Int.* 1986; 41: 81-87.
- 43.- GAMBARO G, CICERELLO E, MARZARO G, et al. A critical evaluation of the urinary inhibiting activity in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *Urol. Int.* 1986; 41: 418-421.
- 44.- PARSONS CL, STAUFFER C, MULHOLLAND SG, et al. Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. *J. Urol.* 1984; 132: 365-366.
- 45.- KAUFMAN JE, ANDERSON K, PARSON CL. Inactivation of antiandherence effect of bladder surface glycosaminoglycans as possible mechanism for carcinogenesis. *Urology.* 1987; 30: 255-258.
- 46.- DIETRICH CP, MARTINS JR, SAMPAIO LO, et al. Anomalous structure of urinary chondroitin sulfate from cancer patients. A potential new marker for diagnosis of neoplasias. *Lab. Invest.* 1993; 68: 439-445.

- 47.- VIBERTI GC, JARRET RJ, MC CARNEY M, et al. Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise in diabetic subjects. *Diabetología*. 1978; 14: 293-300.
- 48.- MOGENSEN CE, CHRISTIANSEN CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 89-93.
- 49.- BROGGEL CG, STEVENSON J, HOVING P, LINKER A, BORDER WA. Changes in heparan sulfate correlate with increased glomerular permeability. *Kidney Int.* 1988;33: 517-523.
- 50.- WATERS PJ, FLYNN MD, CORRALL RJM, PENNOCK CA. Increases in plasma lysosomal enzymes in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: relationship to diabetic complications and glycaemic control. *Diabetologia*.1992; 35: 991-995.
- 51.- BAGGIO B, BRIANI G, CICERELLO E, GAMBARO G, BRUTTOMESSO D, TIENGO A, BORSATTI A, CREPALDO G. Urinary glycosaminoglycans, sialic acid and lysosomal enzymes increase in nonalbuminuric diabetic patients. *Nephron*. 1986; 43: 187-190.
- 52.- COHEN MP, SURMA ML. Sulphate incorporation into glomerular basement membrane glycosaminoglycans is decreased in experimental diabetes. *J. Lab. Clin. Med.* 1981;98:715-722.
- 53.- BREBOROWICZ A WIECZROWSKA K, MARTIS L, et al. Glycosaminoglycans chondroitin sulphate prevents loss of ultrafiltration during peritoneal dialysis in rats. *Nephron*. 1994; 67: 346-350.
- 54.- BROWN DM, KLEIN DJ, MICHAEL AF, et al. 35-S glycosaminoglycan and 35-S glucopeptide metabolism by diabetic glomeruli and aorta. *Diabetes*. 1982; 31: 418-428.
- 55.- BONAVISTA N, REED P, DONELLI PV, et al. The urinary excretion of heparan sulphate by juvenile and adult onset diabetic patients. *Connet. Tissues Res.* 1984; 13: 83-87.
- 56.- PÉREZ-BLANCO FJ, MORENO TERRIBAS G, CANTERO HINOJOSA J, RODRÍGUEZ CUARTERO A. Urinary excretion of glycosaminoglycans in patients with early diabetic nephropathy. *Nephron*. 1996; 73: 344-345.
- 57.- MONCIOTTI C, OLIVA O, GAMBARO G, et al. Glycosaminoglycan urinary excretion in young diabetic patients. *En: Pediatric and Adolescent Endocrinology*.1989: 18.

- 58.- BONAVIDA N, REED P, DONNELLY PV, et al. The urinary excretion of heparan sulfate by juvenile and adult onset diabetic patients. *Connest Tissue Res.* 1984; 13: 83-87.
- 59.- JENSSEN T. Pathogenesis of diabetic vascular disease: evidence for the role of reduced heparan sulfate proteinoglycans. *Diabetes.* 1997; 46,supl.2: S98-S100.
- 60.- KARASAWA R, NISHI S, SUZUKI Y, et al. Early increase of chondroitin sulfate glycosaminoglycan in the glomerular basement membrane of rats with diabetic glomerulopathy. *Nephron.* 1997; 76: 62-71.
- 61.- YOKOYAMA H, HOYER PE, HANSEN AM, et al. Immunohistochemical quantification of heparan sulfate proteinoglycan of collagen IV in skeletal muscle capillary basement membrans of patients with diabetic nephropathy. *Diabetes.* 1997; 46:1875-1880.
- 62.- ARUMUGHAN R, BOSE SM. Effect of indomethacin and naproxen on the metabolism of glycosaminoglycas. *Scand. J. Rheumatol.* 1980; 11: 225-229.
- 63.- TURTLE JR. The effects of cyclooxygenase and lipooxygenase inhibitos on the collagen abnormalities of diabetic rats. *Diabetes.* 1985; 34: 74-78.
- 64.- SHARMA S, VAIDYANATHAN S, THIND SK, et al. The effect of diclofenac sodium on urinary concentration of calcium, uric acid and glycosaminoglycans in traumatic paraplegis. *Br. J. Urol.* 1991; 68: 240-242.
- 65.- VRIESENDORP R, DONLER AJM, ZEEUW D, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on proteinuria. *Am. J. Med.* 1986; 81: 84-94.
- 66.- HOMMEL E, MATHIESEN E, ARNOLD-LARSEN S, et al. Effects of indomethacin on proteinuria and kidney function in the nephrotic syndrome. *Acta. Med. Scand.* 1976; 199: 121-125.
- 67.- BAGGIO B, BRIANI G, CICERRELLO E, et al. Effects of imidazole-2-hydroxibenzoate on glycosaminoglycan and albumin arinary excretion in type I diabetic patients. *Nephron.* 1988; 50:45-49.
- 68.- GAMBARO C, CAVAZZANA AO, LUZI P, et al. Glycosaminoglycans prevent morphological renal alteration and albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int.* 1992; 42: 285-291.

- 
- 69.- GAMBARO C, VENTURINE AP, NOONAN DM, et al. Treatment with a glycosaminoglycans formulation ameliorates experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1994; 46: 797-806.
- 70.- MYRUP B, HANSEN PM, JENSEN T, et al. Effect of low-dose heparin on urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1995; 345: 421-422.
- 71.- HOTZ P, PILLIOD J, BERODE M, et al. Glycosaminoglycans, albuminuria and hydrocarbon exposure. *Nephron.* 1991; 58: 184-191.
- 72.- SEGNI G, ROMANO C, TORTOROLO G. Diagnostic test for gargolism. *Lancet.* 1964; 2: 240.
- 73.- ANDERSON S, MEYER TW, RENNKE HG. Control of glomerular hipertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 612-619.
- 74.- WEISSTUCH JM, DWORKIN LD. Dres essential hipertension cause endstage renal failure kidney *Int.* 1992; 41: (supl. 36): S33-S37.
- 75.- REUNERTSON RH, PARMLEY RT, RDEEN L, et al. Proteoglycans and hipertension. *Coll. Relat. Res.* 1986; 6: 77-101.
- 76.- LIPKE DW, COUCHMAN JR. Increased proteinoglycan synthesis by the cardiovascular system of coartation hipertensive rats. *J. Cell. Physiol.* 1991; 147: 479-486.
- 77.- SIMON G, ABRAHAM G, ALTMAN S. Stimulation of vascular glycosaminoglycans synthesis by subpressor angiotensin II in rats. *Hypertension.* 1994; 23 (supl. 1): I 148-I 151.
- 78.- FUCHS W, BECK M, KRESE H. Intralysosomal formation and metabolic fate of N-acetyl- $\beta$ -glucosamine 6 sulphate from keratan sulphate. *Eur. J. Biochem.* 1985; 151: 551-556.
- 79.- PÉREZ BLANCO FJ, MORALES CAMACHO C, MIRAS PARRA FJ, RODRÍGUEZ CUARTERO A. Urinary glycosaminoglycans and their relationship to microalbuminuria in arterial hipertension. *Nephron.* 1998.
- 80.- TANAKA Y, TAKAZONO I. Isolation and characterization of peptidoglycans in urine from patients with mucopolysaccharidoses. *Int. J. Biochem.* 1984; 16: 435-446.



- 81.- NIELSEN JB, GUTTLER F, HOBOLTH N, et al. Normal excretion of urinary acid mucopolysaccharides in a boy with iduronate sulphate deficiency, Hunter phenotype and  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Eur. J. Pediatr.* 1986; 145: 572-575.
- 82.- BERRY HK. Screening for mucopolysaccharide disorder with the Berry spot test. *Clin. Biochem.* 1987; 20: 365-371.
- 83.- TOKORO T, ETO Y. Increased urinary excretion of acid mucopolysaccharides and glycopeptides in hypothyroidism following thyroid hormone therapy. *Eur. J. Pediatr.* 1985; 144: 84-86.
- 84.- NIKIFOROVSKAIA LF, IVANOVA LN. Glikozaminoglikany i glikangidrolazy v pochkre krysa nasledstvennym nesakharnym diabetom. *Vopr. Med. Khim.* 1987; 33: 91-96.
- 85.- TODOROVA S, ANTOV G, LEVIS, et al. Urinary excretion of glycosaminoglycans in patients with postmenopausal osteoporosis. *Hormon. Metab. Res.* 1992; 24: 585-587.
- 86.- KRAJICKOVA J, MACEK J, MEDOVA N, et al. Vylučovací degradacních produktu proteoglykanu moči u nemocných revmatoidní artritidou a osteoartrózou. *Vnitr. Lek.* 1987; 33: 129-133.
- 87.- KERY V, ORLOWSKA M, STACINKOVA N, et al. Urinary glycosaminoglycan excretion in rheumatic diseases. *Clin. Chem.* 1992; 38: 841- 846.
- 88.- ELAEV NR, BAKHTIAROVA KZ. Anormal'naiia ekskretsiia glikozaminoglikanov u bol'nykh siringomieliie. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1992; 114: 271-272.
- 89.- ELAEV NR, SAFIN SHM, BORISOVA NA, et al. Glikozaminoglikany pri siringomieliie. *Vopr. Med. Khim.* 1992; 38: 13-15.
- 90.- CRAWFORD JE, CREMATY EP, ALEXANDER AE. The effect of natural and synthetic polyelectrolites on the cristalisation of calcium oxalate. *Aust. J. Chem.* 1968; 21: 1067-1072.
- 91.- ROBERTSON WG, PEACOCK M, NORDIN BEC. Inhibitors of the growth and aggregation of calcium oxalate crystals in vitro. *Clin. Chem. Acta* 1973; 43: 31-37.
- 92.- FELLISTRÖM B, DANIELSON BG, LINDSJO M, et al. The mechanism of glycosaminoglycans inhibition of calcium oxalate crystal growth. *Fortschr. Urol. Nephrol.* 1985; 23: 24-26.

- 93.- NORMAN RW, SURR DS, ROBERTSON WG, et al. Inhibition of calcium oxalate crystallisation by pentosans polysulphate in control subjects and stone formers. *Br. J. Urol.* 1984; 56: 594-598.
- 94.- MARTIN X, WERNESS PG, BERGERT JH, et al. Pentosan polysulphate as an inhibitor of calcium oxalate crystal growth. *J. Urol.* 1984; 132.
- 95.- GRASES F, GENESTAR C, CONTE A, et al. Inhibitory effect of pyrophosphate, citrate magnesium and chondroitin sulphate in calcium oxalate urolithiasis. *Br. J. Urol.* 1989; 64: 235-237.
- 96.- ROBERTSON WG, PEACOCK M. Pathogenesis of urolithiasis. En: Schenider HJ. *Urolithiasis.* Springer. Nueva York 1985: 185-334.
- 97.- GRASES F, COSTA-BAUZA A. Study of factors affecting calcium oxalate crystalline aggregation. *Br. J. Urol.* 1990; 66: 240-244.
- 98.- GRASES F, KROUPA M, COSTA-BAUZA A. Studies on calcium oxalate monohydrate heterogeneous nucleation. Influence of inhibitors. *Urol. Res.* 1994; 22: 39-46.
- 99.- FINLAYSON B. Physicochemical aspects of urolithiasis. *Kidney Int.* 1978; 13: 344-360.
- 100.- OSSWALD H, WEINHEIMER G, SCHUTT ID, et al. Effective prevention of calcium oxalate crystal formation in vitro and in vivo pentosan polysulphate. *Urol. Res.* 1988; 16: 230-235.
- 101.- GRASES F, COSTA-BAUZA A. Potentiometric study of the nucleation of calcium oxalate in presence of several additives. *Clin. Chem.Comms.* 1991; 3: 319-328.
- 102.- GRASES F, COSTA-BAUZA A, MARCH JG, MASAROVA L. Glycosaminoglycans, uric acid and calcium oxalate urolithiasis. *Urol. Res.* 1991; 19: 375-380.
- 103.- GILL WB, JONES KW, RUGGIERO KJ. Protective effects of heparin and other sulfated glycosaminoglycans on crystal adhesion to injured urothelium. *J. Urol.* 1982; 127: 152-154.
- 104.- SEE WA, WILLIAMS RD. Urothelial injury and clotting cascade activation common denomination in particulate adherence to urothelial surfaces. *J. Urol.* 1992; 147: 541-548.

- 105.- HESSE A, VANLENSIECK WW. The excretion of glycosaminoglycans in the urine of calcium-oxalate-stone patients and healthy persons. *Urol. Int.* 1986; 41: 81-87.
- 106.- GRASES F, LLOMPART J, CONTE A, et al. Glycosaminoglycans and oxalocalcic urolithiasis. *Nephron* 1994; 68: 449-453.
- 107.- HWANG TI, PREMINGER GM, POINDEXTER J, PAK C. Urinary glycosaminoglycans in normal subjects and patients with stones. *J. Urol.* 1988; 139: 995-997.
- 108.- ROBERTS SD, RESNICK MI. Glycosaminoglycans content of stone matrix. *J. Urol.* 1986; 135: 1078-1083.
- 109.- RYALL RL. Glycosaminoglycans, proteins and stone formation: adult theme's and child's play. *Pediatr. Nephrol.* 1996; 10: 656-666.
- 110.- PÉREZ BLANCO FJ, MORALES CAMACHO L, MIRAS PARRA FJ, RODRIGUEZ CUARTERO A. Urinary glycosaminoglycans and their relationship to microalbuminuria in arterial hypertension. *Nephron* 1999; 81: 444-445.

# OBJETIVOS

Se estima que la incidencia de la HTA en la población adulta es de un 31%, constituyendo una de las enfermedades más frecuentes de la sociedad occidental. Entre el 90-95% de los pacientes con tensión arterial elevada presentan la forma denominada hipertensión arterial esencial o primaria; esta parece tener un origen multifactorial cuya patogenia no ha sido definitivamente aclarada.(1). Es este tipo de hipertensión la que constituye uno de los principales factores de riesgo cardiovascular (2), estimándose que el 50% aproximadamente de los infartos isquémicos y el 48% de las hemorragias cerebrales se producen en pacientes hipertensos (3). Además del cerebro el corazón y el riñón son los otros principales órganos diana. En los últimos años las manifestaciones cerebrales y coronarias de la hipertensión han disminuido. En contraposición la insuficiencia renal crónica de origen hipertensivo aumenta.

La hipertensión arterial esencial, es con frecuencia sintomática, siendo el riñón el principal órgano dañado y la patología renal el primer hallazgo de enfermedad hipertensiva. Al no existir una correlación lineal entre hipertensión arterial y daño renal objetivable, se dificulta la evaluación precoz de lesión de éste órgano y aún no se ha demostrado que niveles de hipertensión son los que pueden desencadenar la alteración renal(3 bis).

Los principales factores de riesgo encontrados en todos los estudios son: hipertensión arterial, hiperlipidemia, intolerancia hidrogenocarbonada, estilo de vida y predisposición hereditaria. Aunque todos deben de ser considerados al evaluar el riesgo individual, la hipertensión arterial es uno de los más importantes desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo y es, en nuestros días, uno de los principales focos de atención por parte de las estructuras sanitarias de todos los países desarrollados(4). Por sí sola, puede acelerar la progresión de la retinopatía y asociarse a aumento del riesgo de oclusión venosa y arterial retiniana (5,6). Asimismo, junto a niveles séricos de lipoproteínas, tabaquismo e índice de masa corporal, están directamente relacionados con el inicio y progresión de la arteriosclerosis desde edades muy tempranas (7,8).

La actitud actual frente a la misma es la preventiva, procurando que un control higiénico-dietético y farmacológico la mantenga dentro de los límites admitidos por los tejidos para evitar las severas complicaciones de la misma.

El estudio de la enzimología urinaria ha aportado información en cuanto a la patogenia y evolución de la nefropatía hipertensiva, y es en concreto, existiendo múltiples marcadores bioquímicos indicadores de daño renal (9), pero es la cuantificación de la

actividad urinaria de la NAG la que más se ha utilizado como marcador precoz de lesión renal (10). Esta enzima actúa en la degradación de macromoléculas, fundamentalmente Glucosaminoglicanos, que son componentes fundamentales de la membrana basal del glomérulo y responsables de su carga eléctrica (11).

Aunque no se han hallado trabajos que lo corroboren, se ha encontrado un cierto paralelismo entre las lesiones renales y retinianas de la hipertensión, teniendo mucho cuidado en la valoración de las lesiones por la frecuente asociación de hipertensión, arterioesclerosis y senilidad.

Los objetivos planteados en el presente estudio son:

1. Conocer el comportamiento de los parámetros clásicos de función renal (creatinina urinaria y sérica, ácido úrico sérico y aclaramiento de creatinina, así como la existencia de microalbuminuria) en la hipertensión arterial en relación con el grado de retinopatía.
2. Excreción urinaria de glucosaminoglicanos (GAG) en los pacientes hipertensos agrupados según su retinopatía.
3. Correlacionar los GAG urinarios con los otros marcadores bioquímicos de función renal en los diferentes grados de retinopatía hipertensiva.

---

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- SÁNCHEZ SALORIO, M. Enfermedades cardiovasculares. En: Sánchez Salorio, M. y cols. Manifestaciones oculares de las enfermedades generales. Sociedad Española de Oftalmología 2001.
- 2.- ASTRID E, FLETCHER, CHRISTOPHER J, BULPITT CJ. Epidemiological aspects of cardiovascular disease in the elderly. *J hypertens* 1992; 10 (Supl 2): 51-58.
- 3.- SIERRA C, DE LA SIERRA A. Hipertensión arterial: factor de riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 1999; 16: 52-61.
- 3bis.- SCHWARTZ GL, STRONG CG. Renal parenchymal involvement in essential hypertension. *Med.Clin.Noth.Am.* 1987; 71: 843-8858.
- 4.- KANNEL WB, WILSON WF. An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am* 1995; 79:951-971.
- 5.- BLAIR, NP, FEKE, GT, MORALES-STOPPELLO, J, RIVE, CE, GOGER, DG, COLLAS, G and McMEEL, JW: Prolongation of the retinal mean circulation time in diabetes, *Arch Ophthalmol* 1982;100:764-768.
- 6.- FRAYSER, R, and HICKAM, JB: Retinal vascular response to breathing increased carbon dioxide and oxygen concentrations, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1964; 3: 427-432.
- 7.- BERENSON GS, SRINIVASAN SR, BAO W, for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656.
- 8.- MCGILL HC, MCMAHAN CA, MALCOLM GT, OALMANN MC, STRONG JP. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 95-106.
- 9.- PÉREZ BLANCO FJ, CABELLO TAPIA MJ, HUERTAS GONZÁLEZ JM. Indicadores bioquímicos precoces de daño renal en la hipertensión arterial. *An.Med.Intern.* 1998; 15: 270-275.
- 10.-PÉREZ BLANCO FL, RUIZ MARTIN A, MORENO TERRIBAS G, CANTERO HINOJOSA J. Urinary activity of N-acetyl-beta-glucosaminidase in arterial hypertension. *Clin.Nephrol* 1996; 43: 65-66.

11. PÉREZ BLANCO FJ, MORALES CAMACHO ML, MIRAS PARRA FJ, RODRÍGUEZ CUARTERO A. Urinary Glycosaminoglycans and their relationship to microalbuminuria in arterial hipertensión. *Nephron* 1999; 81: 444-445.



**MATERIAL**

## **I. GRUPO DE ESTUDIO**

Nuestro grupo comprende un total de 300 personas distribuidas de la siguiente forma:

### **A. GRUPO CONTROL**

Constituido por 96 sujetos sanos, escogidos entre acompañantes de enfermos hipertensos que acuden remitidos a la consulta u hospitalizados pertenecientes al Área Sanitaria Sur de Granada.

La edad osciló entre 19 y 86 años, 47 eran hombres y 49 mujeres.

En ninguno de ellos había antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y no estaban tomando ningún tipo de medicación o tomaban alguna dieta especial.

A todos ellos se les comunicó el estudio al que iban a ser sometidos, aceptándolo.

### **B. GRUPO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Formado por 204 pacientes diagnosticados de hipertensión arterial según los criterios del VII Joint National Committee (1). Procedían de diferentes consultas de Hospitales del Área Sur de Granada.

Tras su inclusión en el estudio fueron distribuidos según el grado de retinopatía:

#### **1. Grado I**

Lo componían 29 pacientes, es decir 14,2 % de los enfermos hipertensos, cuyas edades oscilaron entre 25 y 79 años, de los que 11 eran hombres (37.9%) y 18 mujeres (62.1%).

#### **2. Grado II**

Lo componían 48 pacientes, es decir el 23,5 % de los enfermos hipertensos, cuyas edades oscilaron entre 27 y 75 años, de los cuales 20 eran hombres (41.7 %) y 28 mujeres (58.3%).

### 3. Grado III

Constituido por 111 pacientes, el 54,4 % de los hipertensos, y sus edades estaban comprendidas entre 29 y 87 años, siendo 42 hombres (37.8 %) y 69 mujeres (62.2 %).

### 4. Grado IV

Estaba formado por 16 enfermos, el 7,9 % de los pacientes que eran hipertensos, con unas edades que oscilaron entre 32 y 83 años, de los que 5 eran hombres (31.3%) y 11 mujeres (68.8 %).

Tabla I. Clasificación de la HTA según el VII JNC (1)

| CATEGORÍA       |        | PRESIÓN ARTERIAL (mm Hg) |                   |
|-----------------|--------|--------------------------|-------------------|
|                 |        | <i>Sistólica</i>         | <i>Diastólica</i> |
| Normal          |        | <120                     | <80               |
| Prehipertensión |        | 120-139                  | 80-89             |
| Hipertensión    | Fase 1 | 140-159                  | 90-99             |
|                 | Fase 2 | >160                     | >100              |

## II. PROTOCOLO

Tras el diagnóstico de Hipertensión arterial, se rellenó un protocolo encaminado a determinar aspectos que podrían tener interés en la evaluación de los resultados. (ANEXO I).

### A. TIPO DE HIPERTENSIÓN

En la anamnesis se reseñaba el tipo de hipertensión (primaria o secundaria) que padecía el enfermo, el tiempo que llevaba, desde que fue diagnosticado y el tratamiento que seguía.

### B. GRADO DE RETINOPATÍA

Teniendo en cuenta la dificultad de la valoración de las lesiones detectadas por la peculiaridad de la frecuente asociación entre retinopatía hipertensiva y arteriolosclerótica, junto a manifestaciones de esclerosis vascular relacionadas con la

edad, decidimos utilizar una clasificación propia (ANEXO I) que incluyera todos los signos posibles presentes pero que nos permitiera separar los básicamente hipertensivos, en los que incluimos a los pacientes del estudio según grado de retinopatía, que todos (hipertensos) presentaban en mayor o menor grado. Cualquier combinación de lesiones es posible en un mismo paciente dependiendo de la severidad y duración de la hipertensión. Por ello asociamos las dos clasificaciones clásicas: la de Keith-Wagener-Barker y la de Scheie:

*Tabla II. Clasificación de Keith-Wagener-Barker (2)*

| GRUPO | DESCRIPCIÓN  |
|-------|--|
| 1     | Estrechamiento y esclerosis arteriolar moderados   |
| 2     | Esclerosis moderada o marcada arteriolar: aumento reflejo luminoso; cambios en los cruces arteriovenosos; estrechamiento focal o generalizado arteriolar |
| 3     | Estrechamiento arteriolar y focal; edema retiniano; focos blancos algodinosos; hemorragias   |
| 4     | Grupo 3 asociado a papiledema  |

*Tabla III. Clasificación de Scheie (2)*

| GRUPO | HIPERTENSIÓN  | ESCLEROSIS ARTERIOLAR                          |
|-------|---|--|
| 0     | Ausencia de cambios                                   | Normal   |
| 1     | Estrechamiento arteriolar apenas visible              | Cambios en el reflejo luminoso apenas visibles |
| 2     | Estrechamiento arteriolar con irregularidades focales | Grado 1 pero evidentes                         |
| 3     | Grado 2 + hemorragias retinianas o exudados           | Arteriolas en hilo de cobre                    |
| 4     | Grado 3 + papiledema                                  | Arteriolas en hilo de plata                    |

### C. TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO Y OTROS

Es importante indicar el fármaco o fármacos antihipertensivo que estaban tomando y la dosis que seguía.

Se descartaron aquellos pacientes que seguían tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina por el efecto que estos tienen sobre la excreción renal de albúmina y de enzimas.

Igualmente y por la repercusión que podrían tener sobre la excreción urinaria de NAG, se anotó, cualquier otro fármaco que tomaron en el momento del estudio, con especial atención a los aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina o terapia hormonal sustitutiva. Descartamos a dichos pacientes del estudio.

#### **D. ENFERMEDADES CONCOMITANTES**

Se excluyeron todos los pacientes que fueran diabéticos. Así mismo se descartaron los que padecían nefropatías parenquimatosas, síndrome nefrótico o pielonefritis. También se rechazaron los que tenían infección urinaria.

#### **E. CONTROL BIOQUÍMICO BÁSICO**

Encaminado fundamentalmente a evaluar la función renal. Se anotaron en el protocolo las siguientes determinaciones:

98. Sangre: creatinina, urea y ácido úrico.

99. Orina: microalbuminuria y creatinina.

100. Se determinó el aclaramiento de creatinina según la fórmula de Jelliffe

#### **F. DETERMINACIONES ESPECIALES**

Se envió una muestra de orina de 24 horas al “Centro de Investigaciones Médicas Mora Lara” donde se determinó glucosaminoglicanos (GAG).

## ANEXO I

Fecha.....

N.º Ref. ....

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

## 1) DATOS DE FILIACIÓN:

Nombre y Apellidos: ..... Edad:.....

Dirección: ..... Tlf:.....

Enfermedades concomitantes.....

Tratamientos actuales.....

## 2) ESTUDIO DE HTA:

TA actual sin/con ttº.....

Tipo de HTA: Primaria

Grado de HTA: OMS, JNC

Secundaria

Criterios de exclusión: Diabetes Mellitus. Nefropatía parenquimatosa. Infección urinaria.  
 Fármacos (aminoglucósidos, ciclosporina, ttº hormonal sustitutivo: esteroides, corticoides, tiroxina)

## 3) EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA:

A.V.(c.s.c): O.D:..... O.I:.....

Datos exploratorios de interés:

RETINOPATÍA (F.O.):

GRADO I

GRADO II

GRADO III

GRADO IV

## 4) DATOS ANALÍTICOS:

Sangre: Acido úrico ..... Colesterol ..... Triglicéridos ..... Glucosa .....

Creatinina..... Urea .....

Orina: Microalbuminuria .....

Sedimento ..... Anormales .....

*Determinaciones especiales:*

Creatinina urinaria ..... Aclaramiento de creatinina .....

GAG .....

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
- 2.- Walsh JB. Hypertensive retinopathy: Description, classification, and prognosis. *Ophthalmology* 1982;89:1127.

# MÉTODOS



## **I. DETERMINACIONES GENERALES DE LABORATORIO**

Una vez obtenido el consentimiento del paciente, se le indica la forma adecuada de recoger la orina de 24 h., rechazando la primera micción del día de inicio de la recogida y conservando en un frasco de 2 litros facilitado, todas las orinas realizadas hasta el día siguiente a la misma hora, incluyendo la primera micción matutina. La orina era conservada en frigorífico hasta su recogida en el hospital.

Durante ese día se le recomienda una actividad física normal y se abstuviesen de tomar algún fármaco no indicado para el control de su hipertensión o su diabetes.

En la mañana de terminar la recogida de orina, se realizaba la extracción de sangre para el control analítico indicado.

La muestra de sangre y una muestra de la orina de 24 h. eran enviadas para su análisis al laboratorio de nuestro hospital.

El aspecto clave para diagnosticar una nefropatía es detectar el deterioro de la función renal. Existen diversas formas de evaluar la función renal, algunas sofisticadas como el aclaramiento de radionucleótidos, pero en la práctica clínica están universalizadas la creatinina sérica y aclaramiento de creatinina. Además se estudian la creatinina en orina, la urea y ácido úrico séricos.

### **A. CREATININA SÉRICA**

Es el marcador de función renal más extendido aunque la interpretación de este parámetro, a veces es complejo. La creatinina es un metabolito del catabolismo muscular y sus niveles plasmáticos, dependen de la masa muscular normal y en menor medida de la ingesta proteica (por este motivo puede variar levemente en relación al sexo, peso corporal y edad del sujeto).

### **B. ACLARAMIENTO DE CREATININA**

Ofrece una buena estimación de la función renal, aunque en realidad su rentabilidad se debe al hecho de que la creatinina que se excreta por el túbulo (cuando debería sólo filtrarse) se compensa por un exceso en la determinación de creatinina sérica.

La relación entre estos dos parámetros sigue una curva exponencial, esto quiere decir que a valores próximos al rango normal de creatinina, pequeñas variaciones del valor, suponen grandes variaciones en la tasa de filtrado glomerular. Mientras que con valores reducidos de la función renal, grandes cambios de creatinina implican pequeñas variaciones del filtrado glomerular.

Para complicar más la interpretación de la creatinina, el porcentaje de creatinina excretado por el túbulo aumenta cuando disminuye el flujo de filtrado glomerular.

En definitiva la creatinina sérica debe de interpretarse con cautela, y se recomienda la aplicación de fórmulas correctoras como la de Jelliffe (1) expresándose sus resultados en  $\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ .

$$\text{Aclaramiento de creatinina} = [92-16 (\text{edad}-20)/20] / \text{creatinina sérica.}$$

Posteriormente y para atenernos a las normas internacionales (unidades SI), hemos multiplicado el resultado por el factor de conversión 0'01667, para expresarlo en  $\text{ml}/\text{seg}$ .

Una muestra de orina fue remitida inmediatamente al Laboratorio de Investigaciones Médicas "Mora Lara" para la determinación de la microalbuminuria,  $\beta$ -glucuronidasa y GAG (glucosaminoglicanos) donde se analizaron el día de la recepción.

## II. DETERMINACIONES ESPECIALES

### A. MICROALBUMINURIA

Se cuantificó la albuminuria en la muestra de orina de 24 h mediante inmunonefelometría, método rápido que presenta una sensibilidad y reproductividad comparable al radioinmunoanálisis (2).

Esta técnica se basa en la capacidad inmunorreactiva de la albúmina es decir, al acoplamiento de la molécula de albúmina a un anticuerpo específico, y cuantificación de los inmunocomplejos formados. No muestra interferencias con otros componentes habituales de la orina y permite la conservación a  $4^\circ \text{ C}$  durante siete días o la congelación de la orina a  $-70^\circ \text{ C}$ . con resultados semejantes a los de la orina recién emitida.

Este método mide la luz dispersa producida durante la reacción entre el antígeno (albúmina contenida en la orina) y el anticuerpo (anti Lab, laboratorios Beckman). Fue cuantificada por un nefelómetro ICS auto-Beckman. Para ello se diluyó la orina a 1/36 expresando la albuminuria en mg/l. Posteriormente se convirtió a mg/g de creatinina (3), considerando valores normales los menores de 30 mg/g de creatinina.

## **B. METÓDICA DE RECOGIDA Y DE MANEJO DE LAS MUESTRAS DE ORINA**

A todos los sujetos estudiados se les explicaba, personalmente, la metódica de recogida de la muestra de orina de la siguiente forma: a las ocho de la mañana del día indicado evacuar en el servicio la vejiga, a partir de entonces, comenzar la recogida de la muestra de 24 horas para lo cual le proporcionamos un recipiente de plástico (volumen de 2 litros) en donde durante dicho periodo de tiempo depositaran la orina hasta las 8 de la mañana del día siguiente, que orinaran por última vez.

La recogida de orina tiene indudablemente mayores dificultades, especialmente en sujetos controles o enfermos no ingresados ya que interfiere en las labores habituales (trabajo, estudio, etc), en éste último caso la recogida de orina se realiza aprovechando los fines de semana y festivos. La recogida de orina de 24 horas a pesar de los inconvenientes técnicos tiene indudables ventajas, tales como:

- Evalúa la actividad enzimática en un ciclo biológico de un día en el que intervienen factores derivados de la ingesta, cambios posturales, estrés, etc.
- Evita las posibles influencias que pueda ejercer el ritmo circadiano. En ninguna muestra de orina se utilizó ninguna sustancia estabilizante o conservante.

Una vez recogida la orina, es medida en una copa graduada, anotando en el protocolo la diuresis total y las características macroscópicas (coluria, hematuria, etc). De la diuresis total se toman tres muestras que se colocan en otras tantas bolsas de diálisis (bolsas de celofán), las cuales son sometidas a diálisis frente a agua corriente durante 24 horas, quedando ya la orina en condiciones de practicar la determinación enzimática. Tras la práctica de la diálisis se mide la cantidad de orina (suele ser superior a la que colocamos previamente a la diálisis) y tomamos 1 ml con el que haremos la determinación enzimática. Para expresar la actividad enzimática habrá que multiplicar por el factor de dilución de orina (fácil de calcular según una regla de tres: por ej: si pusimos 10 ml de orina y tras la diálisis hay dos el factor será 1,2).

## C. GLUCOSAMINOGLICANOS

La determinación cuantitativa de GAG en orina se basa en la medición de los restos de ácido hexourónico, el cual se encuentra presente de una u otra manera en todos los GAG. El ácido hexourónico se puede determinar directamente por simple dialización (4) o tras su purificación después de múltiples pasos como su fraccionamiento en columna de celulosa o acetato de bario (5), precipitación con CPC (6) o aminoacridina (7).

Nosotros hemos utilizado el método colorimétrico con CPC descrito por PENNOCK (8, 9).

### 1. Colección y preparación de la muestra

Es aconsejable desechar la orina de la primera hora de la mañana y aquella procedente de pacientes que presenten infección urinaria. Se recomienda recoger una muestra de orina entre las 9:00 h y las 18:00 h del día, o bien orina de 24 h. No usamos ningún conservante para la orina y si la determinación no se va a realizar de inmediato se puede congelar la muestra.

Cuando la densidad de la orina es superior a 1020, hay que diluirla con agua destilada, midiendo la cantidad añadida para la posterior corrección de la dilución.

### 2. Principio

A un pH concreto y a una concentración de CPC determinada, los GAG se transforman en un precipitado insoluble. En presencia de buffer citrato a pH de 4'8 este precipitado se estabiliza y se dispersa lo suficiente para poder medir su absorbancia a 546 nm en un espectrofotómetro.

### 3. Reactivos

#### a) Buffer de citrato a pH 4'8 (0'1 M)

Disolver 1'936 gramos de ácido cítrico y 3'176 gramos de citrato trisódico en 200 ml de agua destilada. Ajustar el pH a 4'8 utilizando un Phmetro. Si la solución tiene un pH mayor de 4'8 se añade ácido cítrico y si el pH es menor se añade citrato.

**b) Reactivo CPC**

Disolver 100 mg de Cetil-Piridinilo-Cloruro (CPC) en 100 ml de buffer de citrato (reactivo anterior). Almacenado a temperatura estable permanece activo durante un año.

**c) Metódica**

Se centrifuga la muestra y utilizamos para el test el sobrenadante. Tanto la muestra de orina como los reactivos deben de estar a temperatura entre los 20°C y los 25°C. Es muy importante que la solución de CPC se encuentre a esta temperatura, ya que a temperatura más baja falsea de forma importante los resultados. A continuación se realizan los siguientes pasos:

1. Mezclar 1 ml de la muestra de orina con 1 ml del buffer de citrato (BM).
2. Mezclar 1 ml de muestra de orina con 1 ml de reactivo CPC (M).
3. Mezclar 1 ml de solución patrón con 1 ml de reactivo CPC (P).

|                   | BM   | M    | P    |
|-------------------|------|------|------|
| Muestra de orina  | 1 ml | 1 ml | —    |
| Buffer de Citrato | 1 ml | —    | —    |
| Reactivo CPC      | —    | 1 ml | 1 ml |
| Solución patrón   | —    | —    | 1 ml |

Se mantienen estas soluciones durante 30 minutos a temperatura constante y a continuación se colorimetran a onda de 546 nm.

**d) Cálculos**

La cuantificación de la concentración de GAG se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración de GAG en unidades CPL/l} = \frac{D.O.de - D.O.deBM}{D.O.deP} \times \frac{\text{Concentración Sol. Patrón}}{10}$$

Normalmente la concentración de la solución patrón es de 50 mg/l. de Condroitín sulfato. Una unidad de CPC equivale a la absorbancia de una solución que contiene 10 mg de Condroitín sulfato por litro.

El resultado se expresa en unidades por gramo de creatinina, por lo que el cociente obtenido de la fórmula anterior se divide por la concentración de creatinina urinaria expresada en micromoles / dl.

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Jelliffe RW. Creatinine clearance bedside estimate. *Ann. Intern. Med.* 1973; 79: 604-605.
2. Dezier JF, Jouanolle AM, Le Reun M, Poirier JY. Comparaison de deux méthodes de dosage de la microalbuminurie: L'immunonéphelometrie et la radioimmunologie. *Ann. Biol Clin* 1987; 45: 78-84.
3. Winocour PA. Microalbuminuria. Worth screening for in early morning urine samples in diabetic, hypertensive and elderly patients. *Br Med.J.* 1992; 304: 1196-1197.
4. Segni G, Romano C, Tortorolo G. Diagnostic test for gargolism *Lancet.* 1964; 2: 240.
5. Wessler E. Analytical and preparative separation glycosaminoglycans by electrophoresis in barium acetate. *Analytic Biochem.* 1968; 26: 439-444.
6. Thompson GR, Castor CW. The excretion of nondialyzable urinary mucopolysaccharide in rheumatic and other systemic disease states *J Lab. Clin. Med* 1966; 68: 617-627.
7. Bitter RT, Siegenthaler P, Depreux T, et al. Excretion in the urine of aminoacidine precipitable polyuronids (acid mucopolysaccharides) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum* 1970; 29: 427-433.
8. Pennock CA. A modified screening test for glycosaminoglycan excretion. *J Clin Path.* 1969; 22: 379.
9. Pennock CA. A review and selection of simple laboratory methods used for the study of glycosaminoglycan excretion and the diagnosis of the mucopolisaccharidoses *J. Clin. Path* 1976; 29: 111-123.

### III. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Se dispone de dos grupos de personas:

- a) Grupo I: SANOS que consta de 96 individuos.
- b) Grupo II: HIPERTENSOS CON RETINOPATÍA que consta de 204 pacientes divididos en los siguientes subgrupos:
  - Retinopatía Grado I: 29 pacientes
  - Retinopatía Grado II: 48 pacientes
  - Retinopatía Grado III: 111 pacientes
  - Retinopatía Grado IV: 16 pacientes

En cada uno de estos grupos se han estudiado las siguientes variables:

- Edad (Edad)
- Género (Sexo)
- Creatinina sérica ( $\mu\text{mol/l}$ ) (CS)
- Ácido úrico sérico ( $\mu\text{mol/l}$ ) (Úrico)
- Aclaramiento creatinina ( $\text{ml/min}$ ) (ACLA)
- Creatinina orina ( $\mu\text{mol/día}$ ) (CO)
- Microalbuminuria ( $\mu\text{mol/ml}$ ) (MA)
- Glucosaminoglicanos (U/g creat) (gAG)

Para el tratamiento de la variable Género, que es cualitativa, se ha procedido a su codificación según el siguiente criterio:

- HOMBRE = 1
- MUJER = 2

Por lo tanto, por cada variable disponemos de cinco muestras, correspondientes a los distintos grupos, y por la naturaleza de los mismos se tienen que las muestras son independientes.

Para realizar el estudio estadístico, una vez introducidos los datos en una hoja de cálculo, se ha procedido a su tratamiento estadístico mediante los paquetes: Microsoft Excel 2000 y SPSS v. 12.0, basado en textos de referencia (1).



## A. CÁLCULO DE LA MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR Y ERROR ESTÁNDAR DE LA MEDIA EN CADA UNO DE LOS GRUPOS

### 1. Observaciones sobre la desviación estándar

La desviación estándar se construye partiendo de la hipótesis de que los argumentos representan la muestra de una población.

La desviación estándar se calcula utilizando el método "insesgado" o "N-1".

La fórmula es la siguiente:

$$s = \sqrt{\frac{n\sum x^2 - (\sum x)^2}{n(n-1)}}$$

donde  $n$  es el tamaño muestral

### 2. Observaciones sobre el error estándar de la media

Se define así a la cantidad  $\frac{s}{\sqrt{n}}$ , que es la desviación típica de la v.a.  $\bar{X}$  de una muestra de tamaño  $n$ .

## B. COMPARACIÓN DE LAS MEDIAS DE CADA VARIABLE EN EL GRUPO I, GRUPO II Y SUBGRUPOS A, B, C Y D

Con esto se pretende ver si son significativas las diferencias de cada variable en cada uno de los grupos.

Teniendo en cuenta lo dicho sobre la independencia de las muestras, los casos posibles que se presentan son:

| Variables    | Muestras independientes   | Varianzas |
|--------------|---|-----------|
| Normales     | ANOVA1  | Iguales   |
|              | Transformaciones estabilizadoras de la varianza<br>Métodos especiales | Distintas |
| Cualesquiera | Test de Kruskal-Wallis  |           |

Así que el primer paso consistió en estudiar la Normalidad de las variables cuantitativas (todas menos Género). Para ello se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors, que consiste en una particularización de la prueba de Kolmogorov-Smirnov para el caso en que la distribución esperada sea la Normal, siendo más preciso que éste.

Para las variables que no sea aceptada su normalidad, se les aplicará el Test de Kruskal Wallis, que contrastará la igualdad de las distribuciones de los cuatro grupos.

Para las variables que se pueda aceptar la normalidad se hará la prueba de igualdad de varianzas, mediante el cálculo del estadístico de Lévene. Si el contraste da significativo, es decir, no se acepta la igualdad de varianzas, se procederá a buscar una transformación estabilizadora de las mismas o a aplicar un método especial.

En aquellos casos en los que el Test de Kruskal-Wallis o el ANOVA1 dé significativo (no sea aceptada la igualdad de las distribuciones de los cuatro grupos de personas o la igualdad de sus medias, respectivamente), se hará la comparación por parejas mediante el Método de Newman-Keuls.

### C. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN DE LAS DISTINTAS VARIABLES EN CADA UNO DE LOS GRUPOS

El coeficiente de correlación sirve para determinar si dos conjuntos de datos varían conjuntamente, es decir, si los valores altos de un conjunto están asociados con los valores altos del otro (correlación positiva), si los valores bajos de un conjunto están asociados con los valores bajos del otro (correlación negativa) o si los valores de ambos conjuntos no están relacionados (correlación con tendencia a cero). Consideraremos que son significativos para un valor absoluto de 0,35.

## IV. MÉTODO BIBLIOGRÁFICO

El método utilizado para la obtención del material bibliográfico se ha apoyado en los siguientes sistemas de búsqueda en base de datos.

### A. INTERNACIONAL

A partir del año 1984, realizamos una búsqueda informática a través del Servicio Medline (PubMed), utilizando las palabras claves: *Glycosaminoglycans*, *Microalbuminuria* cruzadas con *Hypertension*, *Nephropathy*, *Retinopathy*.

### B. ÍNDICE MÉDICO ESPAÑOL

Recoge toda la bibliografía publicada en español desde el año 1975.

Usamos las palabras claves: *microalbuminuria*, *enzimas urinarios* y *glucosaminoglicanos*, cruzadas con *Hipertensión arterial*, *retinopatía*, *nefropatía*.

Una vez conseguidos los resúmenes, procuramos acceder a las publicaciones más interesantes en la Biblioteca Bio-sanitaria de la Facultad de Medicina de Granada, así como de otros centros concertados con ésta.

Las citas bibliográficas se exponen por orden de aparición en el texto y de acuerdo con las normativas establecidas por el Comité Internacional de Revistas Médicas (2).

## V. MÉTODOS DE REDACCIÓN Y ESTILO

Para la terminología habitual se han seguido las normas de los Diccionarios de la Real Academia de la Lengua (3), el de María Moliner (4), y el de Doyma Masson (5) para el uso adecuado del español.

Para la terminología médica utilizamos el Diccionario Mosby de la Salud (18), el Diccionario Terminológico Roche (6), y el Diccionario de la Editorial Mason (7).

En la estructuración del Trabajo de Investigación y Tesis Doctoral seguimos las normativas recomendadas por Sierra (8), Serna (9), Hernández Vaquero (10) y García Román (11), para lo que seguimos normas uniformes adoptadas por las Revistas Médicas (12) y las actuales del Sistema Internacional (SI) (13).

## VI. SISTEMAS DE UNIDADES DE MEDIDA

Los avances en la Biología Electromecánica han determinado la introducción de nuevas unidades de medida.

En 1971 se crea el Sistema Internacional de Medidas o "SI", cuyas unidades básicas son siete: metro, kilogramo, segundo, ampére, kelvin, candela y mol.

Este sistema es muy flexible al emplear prefijos para formar múltiplos o divisores de sus unidades.

Se estableció en las revistas internacionales de renombre (14) a partir de 1980, y se recomendó a partir de entonces por el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (15).

Si tenemos en cuenta que nuestros aparatos de medida y los métodos habituales de laboratorio siguen dándonos los resultados en las antiguas unidades, aplicamos un factor de corrección en cada unidad, ya previamente establecido (16).

A continuación y en la Tabla IV, exponemos los factores de conversión en unidades SI de los parámetros que hemos utilizado:

*Tabla IV. Límites de referencia y conversión en unidades "SI"*

| Constituyente              | Espécimen   | Límites de referencia | Factor de conversión | Unidades del SI |
|----------------------------|-------------|-----------------------|----------------------|-----------------|
| Creatinina                 | Orina       | 1,0-1,9 g/l           | 8,8                  | mmol/dl         |
| Creatinina                 | Suero       | 0,6-1,2 mg/dl         | 88,4                 | μmol/l          |
| Aclaramiento de creatinina | Suero/orina | 75-125 ml/min         | 0,01667              | ml/sg           |
| Ácido Úrico                | Suero       | 2,0-7,0 mg/dl         | 59,48                | μmol/l          |

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Martín Andrés A, Luna del Castillo J de D. Bioestadística para las Ciencias de la Salud. Granada: Norma; 1990.
2. Ferránz Aranaz M. SPSS para Windows. Programación y análisis estadístico. México: McGraw Hill de Informática; 2000.
3. Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas. *Med Clin* 1997; 109: 756-763.
4. Diccionario de la Real Academia de la Lengua. Madrid: Espasa-Calpe; 1990.
5. Moliner M. *Diccionario del uso del Español*. Madrid: Gredos; 1991.
6. Medicina Clínica. *Manual de estilo*. Barcelona: Doyma; 1993.
7. Diccionario Roche. Barcelona: Doyma; 1994.
8. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. Barcelona: Masson; 1992.
9. Sierra Bravo R. Tesis doctorales y trabajos de investigación científica. Madrid: Paraninfo; 1986.
10. Serna A, Serna MP. *La tesis doctoral de medicina*. Madrid: Diaz Santos; 1995.
11. Hernández Vaquero D. El artículo científico en biomedicina. Normas para la publicación de trabajos. Barcelona: Ciba-Geigy; 1997.
12. Garcí Román JL. *Cómo elaborar un proyecto de investigación*. Murcia: Universidad de Alicante; 1995.
13. International Steering Committee Of Medical Editors. Uniform requeriments for manuscripts submitted to biomedical journals. *Br Med J* 1977; 1: 532-535.
14. Miralles EM, Bergón E, Pascual T. Tablas con límites de referencia en unidades tradicionales y del sistema internacional. *Rev Clin Esp* 1995; 196: 96-103

15. Scully RE, Mcneely BH, Galdabini JJ. Clinicopathological exercises. *N Engl J Med* 1980; 302: 37-48.
16. International Committee Of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. *Ann Intern Med* 1982; 96: 766-771.
17. Laposata M. *SI unit conversion guide*. Boston: NEJM Books; 1997.
18. Diccionario Mosby de la Salud. Madrid. Mosby. 1996.

# RESULTADOS

Tabla V. Sujetos sanos tomados como controles

| Nº | E  | S | A. URICO<br>SERICO<br>( $\mu\text{mol/l}$ ) | CREATININA<br>SERICA<br>( $\mu\text{mol/l}$ ) | MICROALBUMINURIA<br>( $\mu\text{mol/ml}$ ) | CREATININA<br>ORINA<br>( $\text{mmol/dl}$ ) | ACLAR.<br>CREATININA<br>( $\text{ml/seg}$ ) | GAG<br>(U/g<br>creatin) |
|----|----|---|---|---|--|---|---|-------------------------|
| 1  | 57 | M | 257,55                                      | 91,94   | 8,30                                       | 5,02  | 22,54                                       | 26,32                   |
| 2  | 67 | M | 314,05                                      | 98,12   | 3,30                                       | 3,08  | 26,82                                       | 20,34                   |
| 3  | 53 | M | 207,59                                      | 62,76   | 7,10                                       | 5,90  | 29,44                                       | 26,21                   |
| 4  | 65 | H | 333,68                                      | 84,86   | 7,60                                       | 3,52  | 29,69                                       | 9,72                    |
| 5  | 71 | M | 190,34                                      | 61,88   | 6,90                                       | 13,20                                       | 46,15                                       | 9,91                    |
| 6  | 31 | M | 249,82                                      | 70,72   | 21,60                                      | 9,68  | 8,71  | 21,32                   |
| 7  | 60 | H | 291,45                                      | 70,72   | 8,60                                       | 1,76  | 31,67                                       | 12,14                   |
| 8  | 25 | M | 350,93                                      | 106,08  | 9,20                                       | 4,75  | 2,64  | 24,70                   |
| 9  | 45 | H | 303,35                                      | 79,56   | 20,10                                      | 11,44                                       | 17,60                                       | 17,71                   |
| 10 | 19 | M | 321,19                                      | 53,04   | 4,00                                       | 9,68  | -1,06                                       | 9,34                    |
| 11 | 63 | H | 237,92                                      | 79,56   | 6,90                                       | 12,32                                       | 30,27                                       | 18,82                   |
| 12 | 21 | M | 368,78                                      | 61,88   | 4,80                                       | 8,80  | 0,90  | 28,71                   |
| 13 | 81 | M | 368,78                                      | 61,88   | 20,00                                      | 6,16  | 32,20                                       | 14,34                   |
| 14 | 63 | M | 469,89                                      | 106,08  | 16,20                                      | 14,08                                       | 27,24                                       | 20,14                   |
| 15 | 21 | H | 285,50                                      | 88,40   | 32,10                                      | 11,44                                       | 0,90  | 16,12                   |
| 16 | 73 | M | 333,09                                      | 61,88   | 4,90                                       | 5,28  | 33,57                                       | 20,90                   |
| 17 | 22 | M | 356,88                                      | 88,40   | 6,30                                       | 10,56                                       | 1,41  | 13,42                   |
| 18 | 52 | M | 297,40                                      | 79,56   | 28,20                                      | 9,68  | 25,34                                       | 10,39                   |
| 19 | 22 | M | 273,61                                      | 70,72   | 27,40                                      | 10,56                                       | 1,58  | 20,64                   |
| 20 | 22 | M | 285,50                                      | 70,72   | 4,90                                       | 7,04  | 1,41  | 18,16                   |
| 21 | 76 | M | 416,36                                      | 79,56   | 20,40                                      | 5,28  | 39,42                                       | 21,19                   |
| 22 | 28 | M | 249,82                                      | 79,56   | 26,20                                      | 6,16  | 8,45  | 9,89                    |
| 23 | 21 | M | 303,35                                      | 53,04   | 20,90                                      | 6,34  | 1,27  | 14,40                   |
| 24 | 80 | M | 297,40                                      | 44,20   | 4,90                                       | 5,37  | 31,67                                       | 13,99                   |
| 25 | 32 | H | 231,97                                      | 106,08  | 17,40                                      | 9,68  | 7,60  | 7,95                    |
| 26 | 23 | M | 249,82                                      | 88,40   | 25,30                                      | 5,28  | 2,11  | 10,92                   |
| 27 | 23 | H | 309,30                                      | 79,56   | 19,90                                      | 3,17  | 1,90  | 8,25                    |
| 28 | 79 | M | 243,87                                      | 88,40   | 20,40                                      | 3,78  | 33,98                                       | 20,36                   |
| 29 | 86 | H | 344,98                                      | 97,24   | 7,30                                       | 4,58  | 69,68                                       | 29,61                   |
| 30 | 71 | H | 463,94                                      | 53,04   | 4,60                                       | 13,82                                       | 32,31                                       | 12,12                   |
| 31 | 21 | M | 410,41                                      | 88,40   | 18,30                                      | 4,58  | 0,70  | 8,90                    |
| 32 | 22 | M | 273,61                                      | 79,56   | 21,40                                      | 8,36  | 2,11  | 16,21                   |



| Nº | E  | S | A. URICO<br>SERICO<br>(µmol/l) | CREATININA<br>SERICA<br>(µmol/l) | MICROALBUMINURIA<br>(µmol/ml) | CREATININA<br>ORINA<br>(mmol/dl) | ACLAR.<br>CREATININA<br>(ml/seg) | GAG<br>(U/g<br>creatin) |
|----|----|---|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 33 | 64 | H | 309,30                         | 53,04                            | 6,00                          | 2,55                             | 34,84                            | 21,85                   |
| 34 | 74 | H | 356,88                         | 70,72                            | 3,40                          | 10,21                            | 34,21                            | 14,62                   |
| 35 | 21 | M | 416,36                         | 88,40                            | 6,20                          | 10,56                            | 0,90                             | 12,68                   |
| 36 | 22 | M | 291,45                         | 61,88                            | 6,00                          | 7,04                             | 2,53                             | 6,36                    |
| 37 | 72 | M | 273,61                         | 44,20                            | 1,70                          | 15,05                            | 42,23                            | 9,85                    |
| 38 | 74 | H | 268,25                         | 68,95                            | 8,90                          | 8,18                             | 31,10                            | 19,32                   |
| 39 | 79 | H | 315,84                         | 97,24                            | 0,00                          | 5,81                             | 39,34                            | 9,80                    |
| 40 | 81 | H | 477,62                         | 83,98                            | 2,90                          | 2,90                             | 37,52                            | 18,46                   |
| 41 | 59 | H | 225,43                         | 91,05                            | 9,40                          | 6,34                             | 23,53                            | 20,06                   |
| 42 | 48 | H | 282,53                         | 92,82                            | 17,40                         | 5,19                             | 20,39                            | 21,39                   |
| 43 | 69 | M | 347,96                         | 76,91                            | 9,00                          | 5,81                             | 26,76                            | 19,63                   |
| 44 | 68 | H | 373,53                         | 102,54                           | 12,00                         | 4,22                             | 25,34                            | 7,92                    |
| 45 | 75 | M | 311,68                         | 106,08                           | 9,00                          | 6,34                             | 34,84                            | 12,02                   |
| 46 | 65 | H | 234,95                         | 88,40                            | 8,70                          | 5,37                             | 27,68                            | 20,32                   |
| 47 | 73 | M | 308,11                         | 91,05                            | 2,30                          | 9,68                             | 29,19                            | 7,91                    |
| 48 | 51 | H | 396,73                         | 101,66                           | 33,20                         | 5,28                             | 17,08                            | 8,20                    |
| 49 | 75 | H | 383,65                         | 101,66                           | 16,70                         | 3,17                             | 31,11                            | 14,31                   |
| 50 | 80 | H | 425,28                         | 99,01                            | 6,90                          | 3,78                             | 30,41                            | 29,38                   |
| 51 | 60 | M | 341,42                         | 110,50                           | 4,60                          | 4,58                             | 26,96                            | 7,90                    |
| 52 | 78 | M | 246,84                         | 83,10                            | 36,10                         | 13,82                            | 43,74                            | 19,30                   |
| 53 | 62 | M | 243,27                         | 74,26                            | 16,90                         | 4,58                             | 27,71                            | 14,14                   |
| 54 | 61 | H | 227,21                         | 84,86                            | 0,00                          | 8,36                             | 24,97                            | 20,60                   |
| 55 | 76 | M | 293,24                         | 91,94                            | 8,30                          | 2,55                             | 122,32                           | 17,85                   |
| 56 | 60 | M | 242,08                         | 733,72                           | 4,90                          | 10,21                            | 28,79                            | 17,90                   |
| 57 | 73 | H | 463,94                         | 77,79                            | 2,20                          | 10,56                            | 26,44                            | 31,42                   |
| 58 | 70 | M | 299,78                         | 112,27                           | 3,00                          | 7,04                             | 35,19                            | 14,90                   |
| 59 | 56 | H | 277,77                         | 79,56                            | 4,10                          | 15,05                            | 17,96                            | 6,25                    |
| 60 | 51 | H | 292,05                         | 112,27                           | 8,50                          | 8,18                             | 20,89                            | 8,97                    |
| 61 | 75 | H | 364,02                         | 83,10                            | 7,80                          | 5,81                             | 49,77                            | 22,31                   |
| 62 | 55 | M | 350,93                         | 61,88                            | 8,70                          | 2,90                             | 25,78                            | 20,80                   |
| 63 | 64 | M | 287,29                         | 76,02                            | 71,20                         | 6,34                             | 24,03                            | 24,63                   |
| 64 | 67 | H | 386,62                         | 102,54                           | 14,00                         | 5,19                             | 20,25                            | 20,32                   |
| 65 | 76 | H | 411,01                         | 129,95                           | 2,40                          | 5,81                             | 27,50                            | 16,18                   |
| 66 | 84 | M | 277,18                         | 114,04                           | 6,10                          | 4,22                             | 44,55                            | 17,30                   |
| 67 | 72 | H | 307,51                         | 80,44                            | 217,00                        | 8,80                             | 24,77                            | 24,25                   |

| Nº | E  | S | A. URICO<br>SERICO<br>( $\mu\text{mol/l}$ ) | CREATININA<br>SERICA<br>( $\mu\text{mol/l}$ ) | MICROALBUMINURIA<br>( $\mu\text{mol/ml}$ ) | CREATININA<br>ORINA<br>( $\text{mmol/dl}$ ) | ACLAR.<br>CREATININA<br>( $\text{ml/seg}$ ) | GAG<br>(U/g<br>creatin) |
|----|----|---|---|---|--|---|---|-------------------------|
| 68 | 66 | M | 440,15                                      | 117,57  | 3,50                                       | 3,70  | 37,36                                       | 14,32                   |
| 69 | 55 | M | 214,13                                      | 68,95   | 4,20                                       | 6,16  | 28,06                                       | 9,85                    |
| 70 | 71 | H | 162,98                                      | 69,84   | 2,10                                       | 5,10  | 30,48                                       | 16,30                   |
| 71 | 81 | H | 393,76                                      | 93,70   | 83,10                                      | 5,10  | 26,29                                       | 15,90                   |
| 72 | 37 | M | 512,12                                      | 129,95  | 17,30                                      | 5,46  | 12,10                                       | 9,85                    |
| 73 | 63 | H | 202,23                                      | 78,68   | 26,90                                      | 10,03                                       | 35,84                                       | 14,32                   |
| 74 | 85 | M | 277,18                                      | 67,18   | 15,30                                      | 4,31  | 29,20                                       | 19,17                   |
| 75 | 70 | H | 508,55                                      | 124,64  | 1,60                                       | 3,26  | 21,12                                       | 5,35                    |
| 76 | 54 | H | 360,45                                      | 132,60  | 7,00                                       | 10,03                                       | 18,25                                       | 8,98                    |
| 77 | 69 | H | 312,86                                      | 104,31  | 7,90                                       | 11,62                                       | 24,25                                       | 4,16                    |
| 78 | 46 | H | 431,82                                      | 113,15  | 10,30                                      | 8,54  | 14,20                                       | 9,90                    |
| 79 | 37 | M | 406,25                                      | 102,54  | 0,00                                       | 10,03                                       | 9,88  | 24,60                   |
| 80 | 80 | H | 223,05                                      | 96,36   | 2,70                                       | 4,66  | 37,26                                       | 17,35                   |
| 81 | 77 | M | 401,49                                      | 90,17   | 60,20                                      | 3,96  | 36,11                                       | 9,01                    |
| 82 | 65 | M | 256,95                                      | 88,40   | 4,70                                       | 3,70  | 36,55                                       | 13,92                   |
| 83 | 64 | H | 186,77                                      | 68,95   | 3,60                                       | 8,71  | 23,03                                       | 12,15                   |
| 84 | 72 | H | 337,25                                      | 106,96  | 6,70                                       | 7,04  | 22,56                                       | 14,86                   |
| 85 | 70 | H | 560,30                                      | 129,06  | 4,30                                       | 12,50                                       | 31,36                                       | 19,30                   |
| 86 | 79 | M | 262,31                                      | 89,28   | 3,70                                       | 5,28  | 36,29                                       | 7,80                    |
| 87 | 80 | M | 404,46                                      | 91,05   | 17,00                                      | 6,86  | 31,94                                       | 12,42                   |
| 88 | 59 | H | 357,47                                      | 105,20  | 2,20                                       | 4,05  | 28,73                                       | 19,85                   |
| 89 | 71 | M | 322,38                                      | 76,02   | 2,70                                       | 2,29  | 31,06                                       | 6,35                    |
| 90 | 45 | H | 215,91                                      | 91,94   | 11,70                                      | 16,72                                       | 17,60                                       | 14,32                   |
| 91 | 63 | H | 442,53                                      | 79,56   | 1,70                                       | 8,62  | 24,99                                       | 8,16                    |
| 92 | 72 | H | 274,20                                      | 96,36   | 4,30                                       | 7,04  | 29,95                                       | 35,98                   |
| 93 | 72 | H | 176,06                                      | 97,24   | 5,00                                       | 9,86  | 23,20                                       | 7,84                    |
| 94 | 55 | H | 346,77                                      | 125,53  | 1,00                                       | 5,19  | 18,48                                       | 14,32                   |
| 95 | 67 | M | 230,78                                      | 78,68   | 80,00                                      | 2,90  | 33,45                                       | 9,95                    |
| 96 | 37 | V | 356,88                                      | 88,40   | 20,00                                      | 4,05  | 10,77                                       | 12,34                   |

(Nº= caso; E= edad; S= sexo)

Tabla VI. Pacientes hipertensos con retinopatía Grado I

| Nº | E  | S | A. URICO<br>SERICO<br>( $\mu\text{mol/l}$ ) | CREATININA<br>SERICA<br>( $\mu\text{mol/l}$ ) | MICROALBUMINURIA<br>( $\mu\text{mol/ml}$ ) | CREATININA<br>ORINA<br>( $\text{mmol/dl}$ ) | ACLAR.<br>CREATININA<br>( $\text{ml/seg}$ ) | GAG<br>(U/g<br>creatin) |
|----|----|---|---|---|--|---|---|-------------------------|
| 1  | 64 | M | 314,65                                      | 83,10   | 0,00                                       | 6,34  | 29,65                                       | 14,16                   |
| 2  | 41 | H | 481,19                                      | 62,76   | 310,00                                     | 12,94                                       | 18,74                                       | 25,79                   |
| 3  | 42 | H | 433,01                                      | 76,02   | 100,00                                     | 10,38                                       | 16,20                                       | 39,72                   |
| 4  | 34 | H | 395,54                                      | 111,38  | 410,00                                     | 19,36                                       | 7,04  | 28,16                   |
| 5  | 40 | M | 294,43                                      | 75,14   | 40,00                                      | 17,25                                       | 14,90                                       | 20,40                   |
| 6  | 69 | M | 240,30                                      | 77,79   | 0,00                                       | 15,40                                       | 35,27                                       | 16,21                   |
| 7  | 73 | H | 424,69                                      | 72,49   | 80,00                                      | 15,84                                       | 40,94                                       | 27,39                   |
| 8  | 68 | H | 341,42                                      | 90,17   | 10,00                                      | 14,96                                       | 29,81                                       | 30,42                   |
| 9  | 54 | M | 295,02                                      | 72,49   | 50,00                                      | 7,74  | 26,27                                       | 35,29                   |
| 10 | 41 | H | 344,98                                      | 99,01   | 80,00                                      | 10,12                                       | 11,88                                       | 19,82                   |
| 11 | 52 | M | 255,76                                      | 71,60   | 90,00                                      | 20,59                                       | 25,03                                       | 18,74                   |
| 12 | 37 | M | 199,85                                      | 74,26   | 80,00                                      | 6,34  | 12,82                                       | 29,80                   |
| 13 | 56 | M | 284,91                                      | 44,20   | 90,00                                      | 7,13  | 45,61                                       | 30,52                   |
| 14 | 54 | M | 243,87                                      | 77,79   | 100,00                                     | 12,58                                       | 24,47                                       | 37,16                   |
| 15 | 51 | M | 292,05                                      | 75,14   | 100,00                                     | 8,62  | 23,10                                       | 39,41                   |
| 16 | 59 | H | 491,30                                      | 91,94   | 90,00                                      | 11,18                                       | 23,75                                       | 12,30                   |
| 17 | 32 | M | 274,80                                      | 83,10   | 90,00                                      | 5,63  | 8,09  | 18,64                   |
| 18 | 57 | M | 321,19                                      | 59,23   | 90,00                                      | 6,25  | 34,98                                       | 42,50                   |
| 19 | 43 | M | 242,08                                      | 73,37   | 100,00                                     | 2,99  | 17,55                                       | 39,82                   |
| 20 | 79 | H | 391,38                                      | 103,43  | 90,00                                      | 13,46                                       | 31,95                                       | 14,36                   |
| 21 | 54 | M | 343,20                                      | 63,65   | 320,00                                     | 1,94  | 29,91                                       | 10,39                   |
| 22 | 56 | H | 373,53                                      | 91,94   | 100,00                                     | 18,48                                       | 21,93                                       | 17,14                   |
| 23 | 34 | M | 371,75                                      | 68,07   | 110,00                                     | 2,20  | 11,52                                       | 10,90                   |
| 24 | 39 | M | 297,40                                      | 76,91   | 140,00                                     | 15,10                                       | 13,83                                       | 7,75                    |
| 25 | 55 | M | 314,05                                      | 76,02   | 100,00                                     | 6,16  | 25,78                                       | 16,34                   |
| 26 | 54 | M | 252,79                                      | 58,34   | 110,00                                     | 1,67  | 32,63                                       | 15,02                   |
| 27 | 25 | H | 349,74                                      | 94,59   | 100,00                                     | 19,36                                       | 2,96  | 18,94                   |
| 28 | 57 | H | 447,29                                      | 78,68   | 130,00                                     | 2,82  | 26,33                                       | 20,05                   |
| 29 | 43 | M | 248,63                                      | 61,88   | 80,00                                      | 5,02  | 20,81                                       | 10,11                   |

(Nº= caso; E= edad; S= sexo)

Tabla VII. Pacientes hipertensos con retinopatía Grado II

| Nº | E  | S | A. URICO<br>SERICO<br>( $\mu\text{mol/l}$ ) | CREATININA<br>SERICA<br>( $\mu\text{mol/l}$ ) | MICROALBUMINURIA<br>( $\mu\text{mol/ml}$ ) | CREATININA<br>ORINA<br>( $\text{mmol/dl}$ ) | ACLAR.<br>CREATININA<br>( $\text{ml/seg}$ ) | GAG<br>(U/g<br>creatin) |
|----|----|---|---|---|--|---|---|-------------------------|
| 1  | 57 | M | 274,80                                      | 68,07   | 70,00                                      | 9,94  | 30,44                                       | 39,80                   |
| 2  | 58 | M | 348,55                                      | 44,20   | 100,00                                     | 7,30  | 41,14                                       | 30,25                   |
| 3  | 53 | M | 321,19                                      | 66,30   | 240,00                                     | 4,84  | 27,87                                       | 25,42                   |
| 4  | 55 | H | 433,61                                      | 114,92  | 250,00                                     | 8,10  | 17,05                                       | 29,18                   |
| 5  | 53 | M | 342,60                                      | 75,14   | 280,00                                     | 15,93                                       | 24,59                                       | 45,74                   |
| 6  | 57 | M | 425,28                                      | 93,70   | 0,00                                       | 12,32                                       | 22,11                                       | 76,71                   |
| 7  | 73 | H | 270,63                                      | 94,59   | 120,00                                     | 5,28  | 31,38                                       | 20,40                   |
| 8  | 41 | H | 272,42                                      | 105,20  | 150,00                                     | 14,96                                       | 11,18                                       | 18,19                   |
| 9  | 62 | H | 278,37                                      | 88,40   | 90,00                                      | 8,62  | 26,61                                       | 31,64                   |
| 10 | 70 | M | 263,50                                      | 83,98   | 30,00                                      | 9,68  | 33,34                                       | 29,28                   |
| 11 | 43 | H | 513,31                                      | 110,50  | 30,00                                      | 22,00                                       | 11,66                                       | 19,16                   |
| 12 | 67 | H | 515,10                                      | 99,89   | 10,00                                      | 7,92  | 26,35                                       | 3,16                    |
| 13 | 48 | M | 145,73                                      | 88,40   | 150,00                                     | 7,39  | 17,74                                       | 82,20                   |
| 14 | 55 | H | 322,98                                      | 103,43  | 1790,00                                    | 15,49                                       | 18,95                                       | 16,65                   |
| 15 | 64 | M | 347,96                                      | 47,74   | 100,00                                     | 6,86  | 51,62                                       | 39,40                   |
| 16 | 68 | M | 301,56                                      | 84,86   | 90,00                                      | 5,46  | 31,67                                       | 44,62                   |
| 17 | 64 | M | 248,63                                      | 99,01   | 140,00                                     | 11,26                                       | 24,89                                       | 18,16                   |
| 18 | 50 | M | 322,38                                      | 73,37   | 130,00                                     | 19,36                                       | 22,90                                       | 59,60                   |
| 19 | 55 | M | 311,68                                      | 78,68   | 300,00                                     | 6,34  | 24,91                                       | 29,65                   |
| 20 | 75 | M | 293,24                                      | 103,43  | 80,00                                      | 8,88  | 29,78                                       | 19,18                   |
| 21 | 65 | H | 414,58                                      | 96,36   | 110,00                                     | 13,02                                       | 26,15                                       | 10,00                   |
| 22 | 56 | M | 377,70                                      | 85,75   | 170,00                                     | 10,38                                       | 23,51                                       | 30,64                   |
| 23 | 49 | M | 295,02                                      | 81,33   | 100,00                                     | 9,29  | 19,97                                       | 18,54                   |
| 24 | 54 | H | 457,40                                      | 99,01   | 260,00                                     | 19,36                                       | 19,23                                       | 19,14                   |
| 25 | 56 | M | 240,89                                      | 72,49   | 90,00                                      | 3,87  | 27,81                                       | 76,25                   |
| 26 | 53 | H | 428,26                                      | 117,57  | 90,00                                      | 13,11                                       | 15,72                                       | 69,32                   |
| 27 | 59 | M | 397,92                                      | 82,21   | 90,00                                      | 8,71  | 26,56                                       | 28,15                   |
| 28 | 65 | M | 196,88                                      | 75,14   | 110,00                                     | 9,39  | 33,54                                       | 39,10                   |
| 29 | 55 | M | 416,95                                      | 103,43  | 100,00                                     | 3,78  | 18,95                                       | 36,16                   |
| 30 | 70 | M | 359,85                                      | 74,26   | 90,00                                      | 3,26  | 37,71                                       | 6,90                    |
| 31 | 68 | H | 432,42                                      | 93,70   | 180,00                                     | 13,46                                       | 28,68                                       | 12,16                   |
| 32 | 47 | M | 206,40                                      | 79,56   | 90,00                                      | 9,68  | 19,00                                       | 24,15                   |

| N° | E  | S | A. URICO<br>SERICO<br>( $\mu\text{mol/l}$ ) | CREATININA<br>SERICA<br>( $\mu\text{mol/l}$ ) | MICROALBUMINURIA<br>( $\mu\text{mol/ml}$ ) | CREATININA<br>ORINA<br>( $\text{mmol/dl}$ ) | ACLAR.<br>CREATININA<br>( $\text{ml/seg}$ ) | GAG<br>(U/g<br>creatin) |
|----|----|---|---|---|--|---|---|-------------------------|
| 33 | 27 | M | 299,78                                      | 91,05   | 2700,00                                    | 15,31                                       | 4,31  | 66,32                   |
| 34 | 39 | H | 359,85                                      | 91,94   | 90,00                                      | 7,39  | 11,57                                       | 29,75                   |
| 35 | 52 | M | 246,84                                      | 66,30   | 90,00                                      | 4,22  | 27,03                                       | 18,42                   |
| 36 | 60 | M | 306,32                                      | 81,33   | 80,00                                      | 5,98  | 27,54                                       | 19,17                   |
| 37 | 49 | M | 421,12                                      | 70,72   | 100,00                                     | 4,40  | 22,96                                       | 29,79                   |
| 38 | 52 | H | 547,22                                      | 104,31  | 250,00                                     | 8,62  | 17,18                                       | 34,65                   |
| 39 | 63 | H | 149,89                                      | 96,36   | 140,00                                     | 10,38                                       | 24,99                                       | 16,18                   |
| 40 | 65 | H | 391,38                                      | 102,54  | 9040,00                                    | 13,20                                       | 24,57                                       | 15,92                   |
| 41 | 52 | M | 241,49                                      | 75,14   | 90,00                                      | 3,87  | 23,85                                       | 19,74                   |
| 42 | 72 | H | 452,64                                      | 99,89   | 90,00                                      | 13,20                                       | 29,15                                       | 27,04                   |
| 43 | 53 | M | 330,71                                      | 90,17   | 150,00                                     | 5,72  | 20,49                                       | 80,02                   |
| 44 | 55 | H | 473,46                                      | 106,08  | 170,00                                     | 8,27  | 18,48                                       | 39,60                   |
| 45 | 74 | H | 131,45                                      | 115,80  | 250,00                                     | 9,00  | 26,11                                       | 19,21                   |
| 46 | 74 | H | 482,98                                      | 124,64  | 320,00                                     | 5,10  | 24,26                                       | 70,25                   |
| 47 | 58 | H | 456,81                                      | 86,63   | 90,00                                      | 6,16  | 24,56                                       | 42,37                   |
| 48 | 68 | M | 333,09                                      | 85,75   | 80,00                                      | 6,07  | 31,35                                       | 29,70                   |

(N°= caso; E= edad; S= sexo)

Tabla VIII. Pacientes hipertensos con retinopatía Grado III

| Nº | E  | S | A.<br>URICO<br>SERICO<br>( $\mu\text{mol/l}$ ) | CREATININA<br>SERICA<br>( $\mu\text{mol/l}$ ) | MICROALBUMINURIA<br>( $\mu\text{mol/ml}$ ) | CREATININA<br>ORINA<br>( $\text{mmol/dl}$ ) | ACLAR.<br>CREATININA<br>( $\text{ml/seg}$ ) | GAG<br>(U/g<br>creatin) |
|----|----|---|--|---|--|---|---|-------------------------|
| 1  | 53 | H | 452,05   | 89,28   | 10,00                                      | 5,54  | 20,70                                       | 84,41                   |
| 2  | 79 | M | 393,16   | 124,64  | 0,00                                       | 19,36                                       | 26,51                                       | 28,39                   |
| 3  | 64 | M | 229  | 61,88   | 160,00                                     | 3,87  | 38,82                                       | 31,62                   |
| 4  | 69 | M | 340,23   | 71,60   | 190,00                                     | 3,70  | 38,32                                       | 30,90                   |
| 5  | 62 | H | 468,70   | 76,91   | 130,00                                     | 6,42  | 30,58                                       | 48,67                   |
| 6  | 53 | M | 130,26   | 82,21   | 10,00                                      | 3,87  | 22,48                                       | 39,91                   |
| 7  | 75 | H | 499,63   | 98,12   | 250,00                                     | 7,92  | 31,39                                       | 76,45                   |
| 8  | 59 | M | 534,73   | 106,08  | 90,00                                      | 6,25  | 20,59                                       | 59,90                   |
| 9  | 70 | H | 425,88   | 84,86   | 140,00                                     | 15,84                                       | 32,99                                       | 60,20                   |
| 10 | 60 | H | 281,34   | 61,88   | 90,00                                      | 15,84                                       | 36,20                                       | 70,34                   |
| 11 | 74 | M | 441,94   | 72,49   | 120,00                                     | 13,73                                       | 41,72                                       | 65,42                   |
| 12 | 67 | M | 433,01   | 91,05   | 0,00                                       | 3,78  | 28,91                                       | 39,64                   |
| 13 | 53 | M | 333,09   | 78,68   | 1120,00                                    | 17,60                                       | 23,49                                       | 65,28                   |
| 14 | 43 | H | 321,79   | 72,49   | 310,00                                     | 8,80  | 17,77                                       | 25,30                   |
| 15 | 57 | M | 402,68   | 70,72   | 130,00                                     | 20,24                                       | 29,30                                       | 40,60                   |
| 16 | 69 | M | 240,89   | 79,56   | 10,00                                      | 4,31  | 34,49                                       | 51,72                   |
| 17 | 57 | H | 384,24   | 102,54  | 80,00                                      | 5,90  | 20,21                                       | 68,68                   |
| 18 | 62 | M | 321,79   | 68,07   | 110,00                                     | 8,36  | 34,55                                       | 34,25                   |
| 19 | 66 | H | 449,67   | 93,70   | 10,00                                      | 10,12                                       | 27,49                                       | 16,35                   |
| 20 | 55 | M | 263,50   | 71,60   | 10,00                                      | 19,36                                       | 27,37                                       | 34,30                   |
| 21 | 48 | H | 579,34   | 91,05   | 320,00                                     | 12,23                                       | 17,22                                       | 19,05                   |
| 22 | 80 | M | 320,60   | 56,58   | 120,00                                     | 8,54  | 59,39                                       | 8,19                    |
| 23 | 55 | M | 235,54   | 69,84   | 10,00                                      | 4,84  | 28,06                                       | 19,48                   |
| 24 | 58 | M | 369,97   | 82,21   | 130,00                                     | 6,07  | 25,88                                       | 10,06                   |
| 25 | 70 | H | 554,35   | 137,02  | 840,00                                     | 15,84                                       | 20,43                                       | 28,32                   |
| 26 | 62 | H | 394,35   | 91,94   | 20,00                                      | 34,67                                       | 25,58                                       | 31,74                   |
| 27 | 55 | M | 420,52   | 76,91   | 10,00                                      | 11,52                                       | 25,48                                       | 30,90                   |
| 28 | 42 | M | 230,78   | 76,02   | 30,00                                      | 5,19  | 16,20                                       | 54,25                   |
| 29 | 76 | M | 384,83   | 81,33   | 0,00                                       | 4,93  | 38,56                                       | 59,62                   |
| 30 | 73 | M | 283,12   | 63,65   | 0,00                                       | 15,05                                       | 46,63                                       | 40,90                   |
| 31 | 58 | M | 295,62   | 74,26   | 10,00                                      | 15,14                                       | 28,66                                       | 18,60                   |

| Nº | E  | S | A.<br>URICO<br>SERICO<br>(µmol/l) | CREATININA<br>SERICA<br>(µmol/l) | MICROALBUMINURIA<br>(µmol/ml) | CREATININA<br>ORINA<br>(mmol/dl) | ACLAR.<br>CREATININA<br>(ml/seg) | GAG<br>(U/g<br>creatin) |
|----|----|---|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 32 | 65 | H | 263,50                            | 106,96                           | 2700,00                       | 6,34                             | 23,56                            | 72,25                   |
| 33 | 42 | M | 305,73                            | 73,37                            | 30,00                         | 4,14                             | 16,79                            | 68,70                   |
| 34 | 75 | M | 295,62                            | 165,31                           | 1540,00                       | 17,60                            | 18,63                            | 57,92                   |
| 35 | 57 | M | 226,02                            | 70,72                            | 10,00                         | 7,04                             | 29,30                            | 16,20                   |
| 36 | 60 | M | 169,52                            | 78,68                            | 90,00                         | 17,42                            | 28,47                            | 13,75                   |
| 37 | 63 | M | 346,77                            | 74,26                            | 10,00                         | 3,43                             | 32,43                            | 24,82                   |
| 38 | 68 | M | 416,36                            | 86,63                            | 20,00                         | 15,66                            | 31,03                            | 9,70                    |
| 39 | 51 | H | 424,09                            | 85,75                            | 10,00                         | 8,80                             | 20,24                            | 90,70                   |
| 40 | 68 | M | 452,05                            | 99,89                            | 10,00                         | 3,87                             | 26,91                            | 32,64                   |
| 41 | 66 | M | 266,47                            | 83,10                            | 30,00                         | 10,56                            | 31,00                            | 85,64                   |
| 42 | 62 | H | 297,40                            | 86,63                            | 60,00                         | 17,60                            | 27,15                            | 19,91                   |
| 43 | 87 | M | 475,84                            | 110,50                           | 300,00                        | 5,10                             | 33,95                            | 21,34                   |
| 44 | 70 | H | 358,66                            | 106,08                           | 110,00                        | 11,44                            | 26,39                            | 39,67                   |
| 45 | 72 | H | 437,77                            | 119,34                           | 90,00                         | 17,95                            | 24,40                            | 21,34                   |
| 46 | 67 | H | 298,59                            | 86,63                            | 90,00                         | 19,36                            | 30,38                            | 39,67                   |
| 47 | 45 | M | 264,09                            | 49,50                            | 130,00                        | 11,44                            | 28,28                            | 40,70                   |
| 48 | 57 | M | 284,31                            | 78,68                            | 100,00                        | 2,46                             | 26,33                            | 30,42                   |
| 49 | 54 | M | 318,22                            | 73,37                            | 100,00                        | 5,46                             | 25,95                            | 19,65                   |
| 50 | 72 | H | 537,10                            | 104,31                           | 300,00                        | 7,83                             | 27,92                            | 17,70                   |
| 51 | 57 | M | 361,64                            | 81,33                            | 100,00                        | 6,42                             | 25,48                            | 25,86                   |
| 52 | 72 | M | 385,43                            | 84,86                            | 90,00                         | 9,06                             | 34,31                            | 19,80                   |
| 53 | 61 | H | 426,47                            | 104,31                           | 150,00                        | 17,42                            | 22,01                            | 84,65                   |
| 54 | 60 | H | 459,78                            | 106,08                           | 90,00                         | 12,32                            | 21,12                            | 90,16                   |
| 55 | 49 | M | 248,63                            | 76,91                            | 2160,00                       | 19,36                            | 21,12                            | 48,75                   |
| 56 | 61 | H | 440,15                            | 106,08                           | 100,00                        | 19,36                            | 21,64                            | 39,50                   |
| 57 | 69 | M | 267,66                            | 68,95                            | 110,00                        | 13,99                            | 39,79                            | 84,62                   |
| 58 | 48 | H | 296,81                            | 94,59                            | 130,00                        | 19,36                            | 16,58                            | 34,75                   |
| 59 | 67 | M | 283,12                            | 85,75                            | 100,00                        | 11,79                            | 30,69                            | 19,82                   |
| 60 | 52 | M | 256,95                            | 83,10                            | 100,00                        | 3,43                             | 21,56                            | 39,46                   |
| 61 | 73 | M | 227,21                            | 61,88                            | 110,00                        | 10,47                            | 47,96                            | 14,19                   |
| 62 | 56 | M | 312,86                            | 83,10                            | 90,00                         | 6,78                             | 24,26                            | 90,90                   |
| 63 | 63 | M | 286,69                            | 99,01                            | 90,00                         | 13,46                            | 24,32                            | 7,90                    |
| 64 | 55 | H | 377,70                            | 93,70                            | 100,00                        | 12,58                            | 20,92                            | 85,16                   |
| 65 | 50 | H | 454,43                            | 97,24                            | 120,00                        | 11,79                            | 17,28                            | 14,19                   |

| Nº | E  | S | A.<br>URICO<br>SERICO<br>(µmol/l) | CREATININA<br>SERICA<br>(µmol/l) | MICROALBUMINURIA<br>(µmol/ml) | CREATININA<br>ORINA<br>(mmol/dl) | ACLAR.<br>CREATININA<br>(ml/seg) | GAG<br>(U/g<br>creatin) |
|----|----|---|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 66 | 62 | M | 364,02                            | 82,21                            | 90,00                         | 8,10                             | 28,61                            | 39,85                   |
| 67 | 49 | M | 306,32                            | 73,37                            | 90,00                         | 6,34                             | 22,13                            | 30,90                   |
| 68 | 29 | H | 472,27                            | 92,82                            | 100,00                        | 14,52                            | 5,43                             | 85,34                   |
| 69 | 66 | M | 349,74                            | 89,28                            | 90,00                         | 5,28                             | 28,85                            | 19,15                   |
| 70 | 75 | M | 391,38                            | 86,63                            | 140,00                        | 5,28                             | 35,55                            | 29,34                   |
| 71 | 45 | M | 278,37                            | 66,30                            | 150,00                        | 9,24                             | 21,12                            | 46,82                   |
| 72 | 63 | M | 238,51                            | 82,21                            | 90,00                         | 7,04                             | 29,29                            | 14,85                   |
| 73 | 56 | H | 499,63                            | 92,82                            | 300,00                        | 1,41                             | 21,72                            | 29,18                   |
| 74 | 72 | M | 336,06                            | 80,44                            | 90,00                         | 5,10                             | 36,20                            | 90,02                   |
| 75 | 69 | H | 418,14                            | 91,05                            | 100,00                        | 8,45                             | 30,14                            | 59,17                   |
| 76 | 59 | M | 221,86                            | 95,47                            | 90,00                         | 3,52                             | 22,87                            | 30,06                   |
| 77 | 54 | M | 354,50                            | 100,78                           | 90,00                         | 11,00                            | 18,89                            | 39,05                   |
| 78 | 68 | H | 438,37                            | 90,17                            | 500,00                        | 9,86                             | 29,81                            | 46,90                   |
| 79 | 63 | M | 278,37                            | 71,60                            | 180,00                        | 5,90                             | 34,00                            | 54,17                   |
| 80 | 39 | H | 445,51                            | 109,62                           | 140,00                        | 1,48                             | 9,71                             | 19,00                   |
| 81 | 50 | M | 295,02                            | 74,26                            | 130,00                        | 9,28                             | 22,62                            | 28,16                   |
| 82 | 71 | H | 494,87                            | 115,80                           | 90,00                         | 11,26                            | 24,66                            | 39,16                   |
| 83 | 71 | M | 415,17                            | 110,50                           | 80,00                         | 8,80                             | 25,85                            | 52,14                   |
| 84 | 54 | M | 249,82                            | 59,23                            | 120,00                        | 3,17                             | 32,15                            | 21,16                   |
| 85 | 65 | H | 573,98                            | 103,43                           | 150,00                        | 11,35                            | 24,36                            | 29,90                   |
| 86 | 62 | M | 433,01                            | 79,56                            | 140,00                        | 10,24                            | 29,56                            | 32,06                   |
| 87 | 62 | H | 303,94                            | 106,96                           | 80,00                         | 5,81                             | 21,99                            | 30,80                   |
| 88 | 79 | H | 418,74                            | 134,37                           | 110,00                        | 2,99                             | 24,59                            | 17,19                   |
| 89 | 59 | M | 297,99                            | 77,79                            | 80,00                         | 17,70                            | 28,07                            | 16,18                   |
| 90 | 76 | M | 311,08                            | 80,44                            | 90,00                         | 5,90                             | 38,98                            | 39,05                   |
| 91 | 72 | M | 327,14                            | 71,60                            | 80,00                         | 5,72                             | 40,67                            | 85,30                   |
| 92 | 58 | H | 367,59                            | 92,82                            | 90,00                         | 5,02                             | 22,93                            | 70,90                   |
| 93 | 70 | H | 433,61                            | 83,10                            | 90,00                         | 4,05                             | 33,69                            | 18,17                   |
| 94 | 68 | M | 275,39                            | 94,59                            | 80,00                         | 13,99                            | 28,42                            | 82,19                   |
| 95 | 50 | H | 364,02                            | 97,24                            | 520,00                        | 14,70                            | 17,28                            | 47,15                   |
| 96 | 52 | M | 197,47                            | 76,91                            | 90,00                         | 2,64                             | 23,30                            | 54,16                   |
| 97 | 72 | M | 321,19                            | 75,14                            | 90,00                         | 6,51                             | 38,75                            | 32,10                   |
| 98 | 62 | H | 439,56                            | 100,78                           | 120,00                        | 3,70                             | 23,34                            | 64,04                   |
| 99 | 49 | M | 286,69                            | 68,07                            | 140,00                        | 4,40                             | 23,86                            | 10,90                   |



| Nº  | E  | S | A.<br>URICO<br>SERICO<br>(µmol/l) | CREATININA<br>SERICA<br>(µmol/l) | MICROALBUMINURIA<br>(µmol/ml) | CREATININA<br>ORINA<br>(mmol/dl) | ACLAR.<br>CREATININA<br>(ml/seg) | GAG<br>(U/g<br>creatin) |
|-----|----|---|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 100 | 70 | M | 216,51                            | 65,42                            | 90,00                         | 6,07                             | 42,80                            | 29,85                   |
| 101 | 70 | M | 280,15                            | 53,92                            | 230,00                        | 14,08                            | 51,92                            | 66,32                   |
| 102 | 57 | H | 406,84                            | 94,59                            | 80,00                         | 19,36                            | 21,90                            | 39,06                   |
| 103 | 62 | M | 290,86                            | 63,65                            | 130,00                        | 3,70                             | 36,95                            | 20,22                   |
| 104 | 39 | H | 345,58                            | 86,63                            | 140,00                        | 9,77                             | 12,28                            | 16,15                   |
| 105 | 54 | H | 582,90                            | 86,63                            | 90,00                         | 1,32                             | 21,98                            | 19,85                   |
| 106 | 61 | M | 292,64                            | 68,95                            | 90,00                         | 5,28                             | 33,30                            | 14,90                   |
| 107 | 61 | M | 272,42                            | 47,74                            | 110,00                        | 12,23                            | 48,10                            | 52,36                   |
| 108 | 53 | H | 297,99                            | 73,37                            | 130,00                        | 16,46                            | 25,19                            | 48,65                   |
| 109 | 50 | M | 310,49                            | 49,50                            | 80,00                         | 5,46                             | 33,94                            | 39,15                   |
| 110 | 50 | H | 409,22                            | 83,98                            | 90,00                         | 3,78                             | 20,00                            | 14,82                   |
| 111 | 61 | M | 291,45                            | 70,72                            | 90,00                         | 13,20                            | 32,46                            | 22,10                   |

(Nº= caso; E= edad; S= sexo)

Tabla IX. Pacientes hipertensos con retinopatía Grado IV

| Nº | E  | S | A. URICO<br>SERICO<br>(µmol/l) | CREATININA<br>SERICA<br>(µmol/l) | MICROALBUMINURIA<br>(µmol/ml) | CREATININA<br>ORINA<br>(mmol/dl) | ACLAR.<br>CREATININA<br>(ml/seg) | GAG<br>(U/g<br>creatin) |
|----|----|---|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 1  | 77 | M | 300,37                         | 77,79                            | 120,00                        | 7,74                             | 41,03                            | 16,90                   |
| 2  | 62 | M | 415,17                         | 93,70                            | 10,00                         | 8,80                             | 25,10                            | 38,17                   |
| 3  | 57 | M | 183,79                         | 62,76                            | 140,00                        | 19,36                            | 33,01                            | 39,05                   |
| 4  | 72 | M | 324,17                         | 84,86                            | 100,00                        | 4,58                             | 34,31                            | 14,36                   |
| 5  | 83 | M | 255,17                         | 53,92                            | 100,00                        | 5,02                             | 65,42                            | 52,92                   |
| 6  | 45 | H | 460,38                         | 74,26                            | 120,00                        | 12,85                            | 18,85                            | 37,15                   |
| 7  | 69 | H | 268,25                         | 99,01                            | 740,00                        | 19,36                            | 27,71                            | 62,05                   |
| 8  | 68 | H | 485,95                         | 97,24                            | 1580,00                       | 10,47                            | 27,64                            | 40,91                   |
| 9  | 68 | M | 306,92                         | 72,49                            | 310,00                        | 10,91                            | 37,08                            | 32,65                   |
| 10 | 70 | M | 250,41                         | 77,79                            | 80,00                         | 6,51                             | 35,99                            | 15,09                   |
| 11 | 79 | H | 471,08                         | 112,27                           | 80,00                         | 3,61                             | 29,43                            | 30,90                   |
| 12 | 32 | H | 464,54                         | 91,94                            | 120,00                        | 13,55                            | 7,31                             | 18,60                   |
| 13 | 67 | M | 306,92                         | 84,00                            | 90,00                         | 10,91                            | 31,34                            | 15,02                   |
| 14 | 72 | M | 415,17                         | 76,02                            | 80,00                         | 2,29                             | 38,30                            | 20,90                   |
| 15 | 67 | M | 511,53                         | 77,79                            | 320,00                        | 2,73                             | 33,83                            | 52,31                   |
| 16 | 70 | M | 419,33                         | 65,42                            | 80,00                         | 5,37                             | 42,80                            | 39,92                   |

(Nº= caso; E= edad; S= sexo)

Tabla X. Distribución de la edad según grado de retinopatía

|     | CONTROLES<br>SANOS | RETINOPATÍA HIPERTENSIVA |          |           |          |
|-----|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------|
|     |                    | GRADO I                  | GRADO II | GRADO III | GRADO IV |
| Nº  | 96                 | 29                       | 48       | 111       | 16       |
| M   | 58,8               | 50,4                     | 57,8     | 61,0      | 66,1     |
| DE  | 19,6               | 13,0                     | 10,1     | 10,1      | 12,6     |
| EEM | 2,0                | 2,4                      | 1,4      | 0,9       | 3,1      |

(edad expresada en años)

Nº: número de casos  
M: media  
DE: desviación estándar  
EEM: error estándar de la media

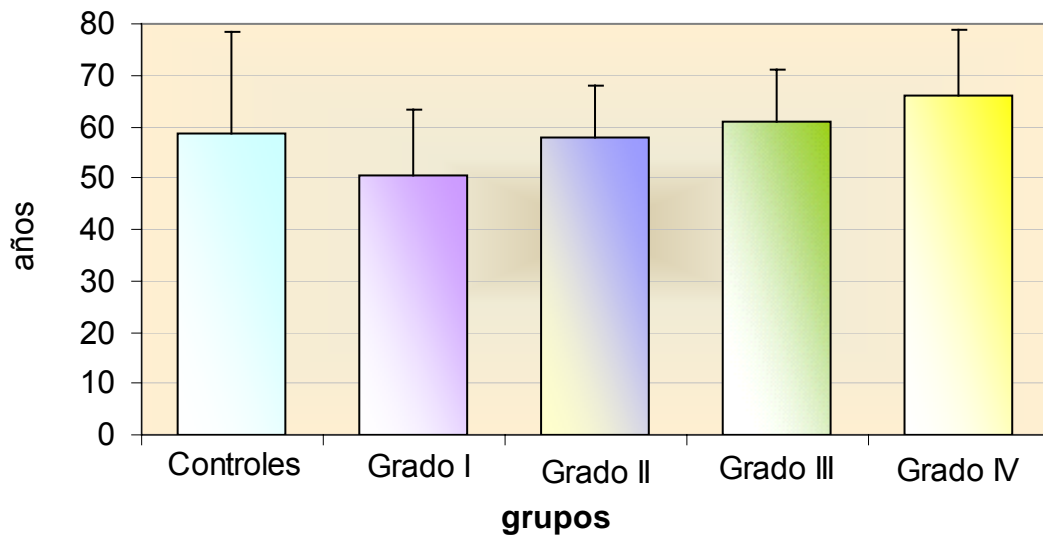


Figura 6. Edad según grado de retinopatía

Tabla XI. Distribución del género según grado de retinopatía

|         | CONTROLES<br>SANOS | RETINOPATÍA HIPERTENSIVA |          |           |          |
|---------|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------|
|         |                    | GRADO I                  | GRADO II | GRADO III | GRADO IV |
| Hombres | 96                 | 29                       | 48       | 111       | 16       |
| Mujeres | 58,8               | 50,4                     | 57,8     | 61,0      | 66,1     |

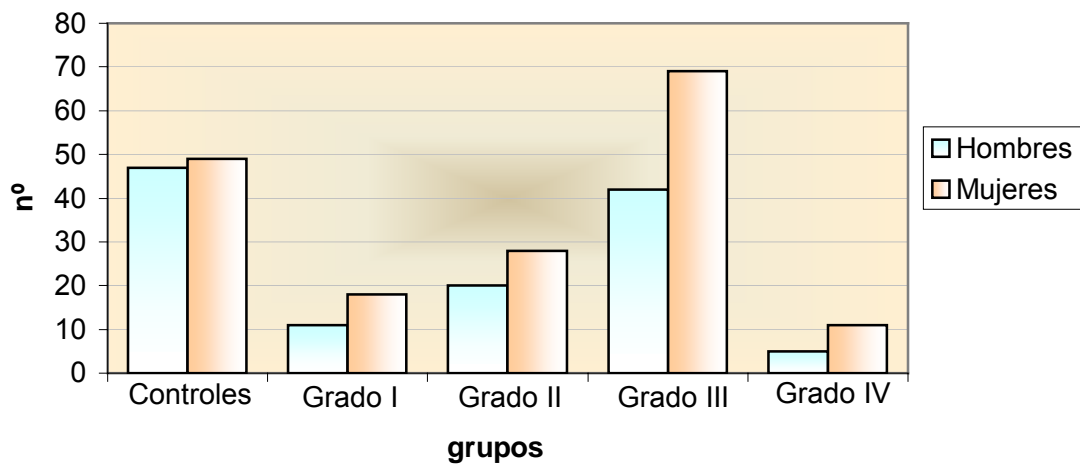


Figura 7. Distribución según género en los grupos de retinopatía

Tabla XII. Ácido úrico sérico según grado de retinopatía

|     | CONTROLES<br>SANOS | RETINOPATÍA HIPERTENSIVA |          |           |          |
|-----|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------|
|     |                    | GRADO I                  | GRADO II | GRADO III | GRADO IV |
| Nº  | 96                 | 29                       | 48       | 111       | 16       |
| M   | 320,64             | 329,68                   | 341,72   | 352,58    | 364,94   |
| DE  | 81,52              | 76,46                    | 99,62    | 93,61     | 101,43   |
| EEM | 8,32               | 14,19                    | 14,38    | 8,88      | 25,35    |

(ácido úrico sérico expresado en  $\mu\text{mol/l}$ )

Nº: número de casos  
M: media  
DE: desviación estándar  
EEM: error estándar de la media

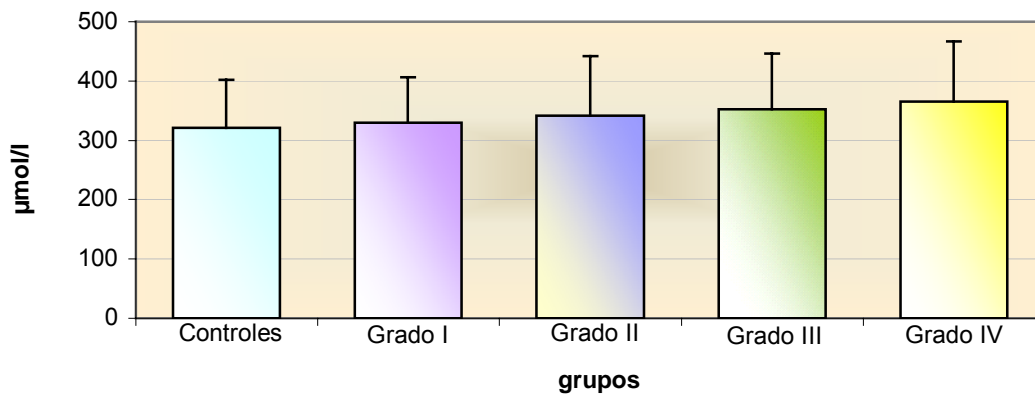


Figura 8. Ácido úrico sérico según grado de retinopatía

Tabla XIII. Creatinina sérica según grado de retinopatía

|     | CONTROLES<br>SANOS | RETINOPATÍA HIPERTENSIVA |          |           |          |
|-----|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------|
|     |                    | GRADO I                  | GRADO II | GRADO III | GRADO IV |
| Nº  | 96                 | 29                       | 48       | 111       | 16       |
| M   | 93,91              | 77,39                    | 89,02    | 85,38     | 81,32    |
| DE  | 68,81              | 14,51                    | 16,90    | 18,56     | 14,94    |
| EEM | 7,02               | 2,69                     | 2,43     | 1,76      | 3,73     |

(creatinina sérica expresada en  $\mu\text{mol/l}$ )

Nº: número de casos

M: media

DE: desviación estándar

EEM: error estándar de la media

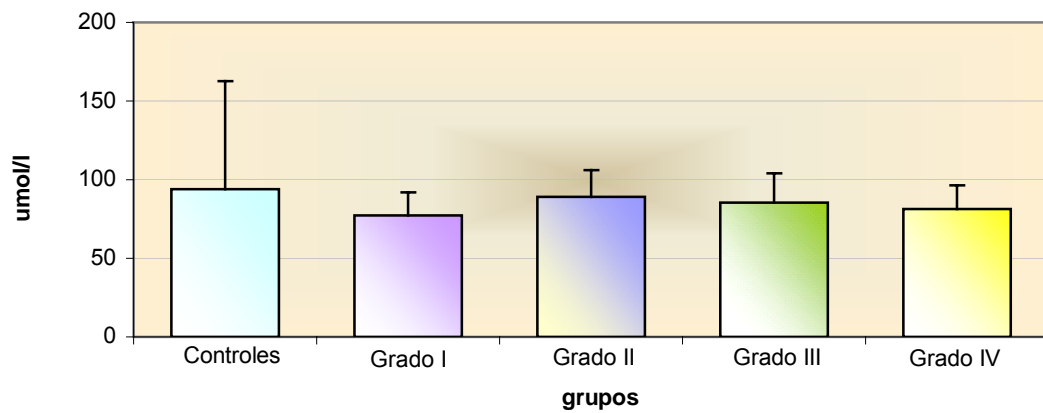


Figura 9. Creatinina sérica según grado de retinopatía

Tabla XIV. Aclaramiento de creatinina según grado de retinopatía

|     | CONTROLES<br>SANOS | RETINOPATÍA HIPERTENSIVA |          |           |          |
|-----|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------|
|     |                    | GRADO I                  | GRADO II | GRADO III | GRADO IV |
| Nº  | 96                 | 29                       | 48       | 111       | 16       |
| M   | 1,13               | 1,33                     | 1,06     | 1,07      | 1,01     |
| DE  | 0,55               | 0,31                     | 0,28     | 0,28      | 0,23     |
| EEM | 0,05               | 0,05                     | 0,04     | 0,02      | 0,05     |

(aclaramiento de creatinina expresado en ml/seg)

Nº: número de casos

M: media

DE: desviación estándar

EEM: error estándar de la media

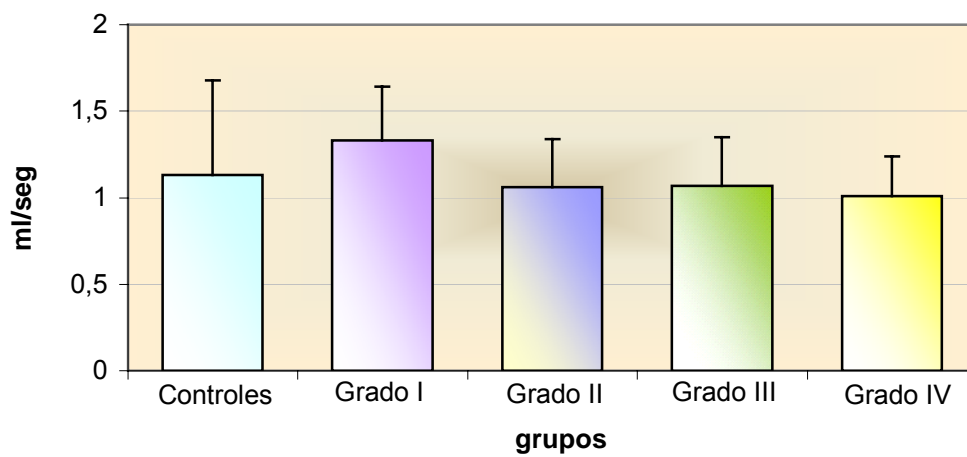


Figura 10. Aclaramiento de creatinina según grado de retinopatía

Tabla XV. Microalbuminuria según grado de retinopatía

|     | CONTROLES<br>SANOS | RETINOPATÍA HIPERTENSIVA |          |           |          |
|-----|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------|
|     |                    | GRADO I                  | GRADO II | GRADO III | GRADO IV |
| Nº  | 96                 | 29                       | 48       | 111       | 16       |
| M   | 15,01              | 110,00                   | 178,28   | 254,37    | 403,33   |
| DE  | 25,83              | 89,60                    | 166,68   | 393,59    | 348,09   |
| EEM | 2,63               | 16,63                    | 24,80    | 98,39     | 194,58   |

(microalbuminuria expresada en  $\mu\text{mol/l}$ )

Nº: número de casos

M: media

DE: desviación estándar

EEM: error estándar de la media

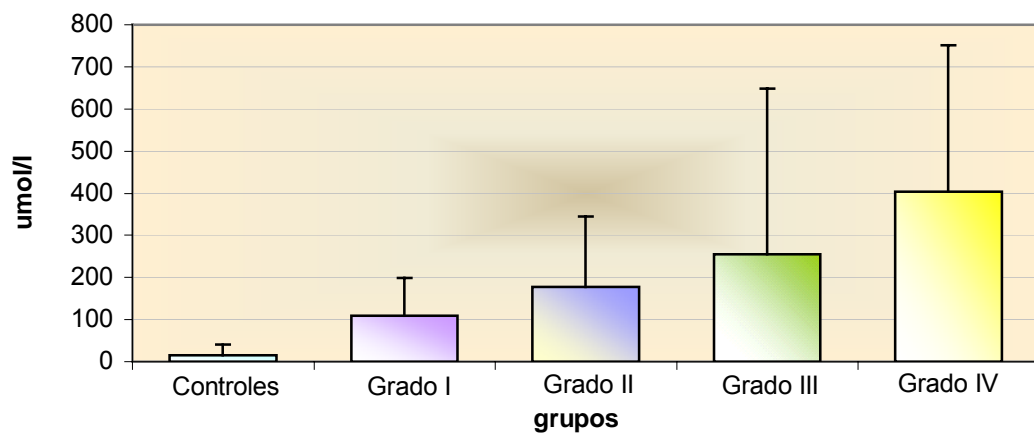


Figura 11. Microalbuminuria según grado de retinopatía

Tabla XVI. Creatinina urinaria según grado de retinopatía

|     | CONTROLES<br>SANOS | RETINOPATÍA HIPERTENSIVA |          |           |          |
|-----|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------|
|     |                    | GRADO I                  | GRADO II | GRADO III | GRADO IV |
| Nº  | 96                 | 29                       | 48       | 111       | 16       |
| M   | 7,29               | 10,27                    | 9,42     | 9,69      | 9,00     |
| DE  | 3,35               | 5,86                     | 4,43     | 5,75      | 5,35     |
| EEM | 0,34               | 1,08                     | 0,64     | 0,54      | 1,33     |

(creatinina urinaria expresada en mmol/dl)

Nº: número de casos

M: media

DE: desviación estándar

EEM: error estándar de la media

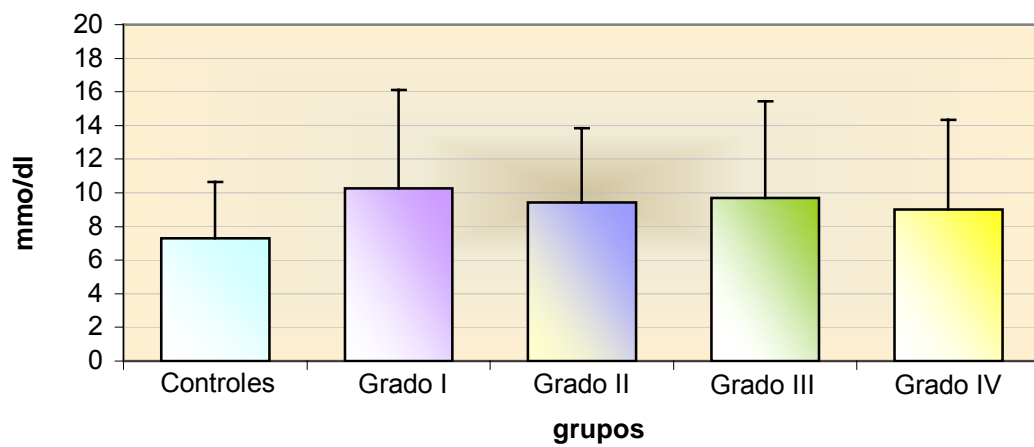


Figura 12. Creatinina urinaria según grado de retinopatía



Tabla XVII. Excreción urinaria de GAG según grado de retinopatía

|     | CONTROLES<br>SANOS | RETINOPATÍA HIPERTENSIVA |          |           |          |
|-----|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------|
|     |                    | GRADO I                  | GRADO II | GRADO III | GRADO IV |
| Nº  | 96                 | 29                       | 48       | 111       | 16       |
| M   | 18.86              | 21.40                    | 25.39    | 49.06     | 32.93    |
| DE  | 10.37              | 8,98                     | 12,69    | 24.17     | 11,70    |
| EEM | 2.40               | 2,11                     | 2,83     | 5.27      | 2,92     |

(GAG urinaria expresada en U/gr. de creatinina)

Nº: número de casos

M: media

DE: desviación estándar

EEM: error estándar de la media

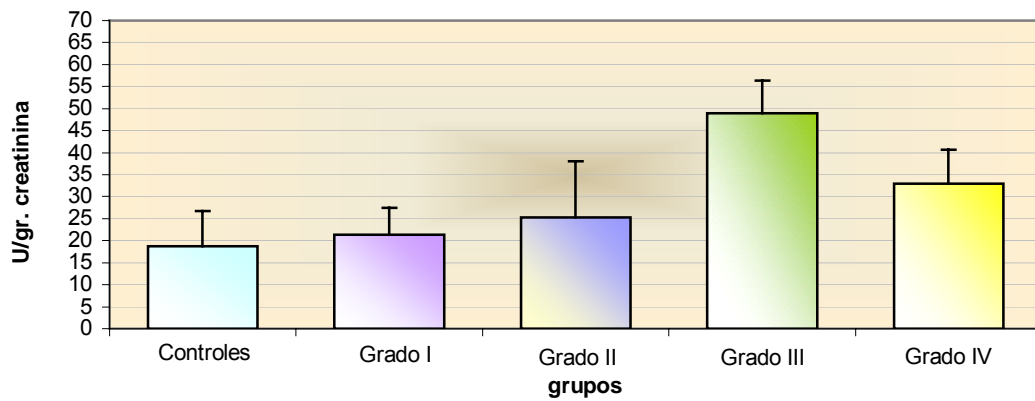


Figura 13. Excreción urinaria de GAG en los distintos grupos

Tabla XVIII. Comparación de las diferentes variables entre controles y retinopatía

|                               | CONTROLES Y RETINOPATÍA |                     |                     |                     |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                               | GR.I                    | GR.II               | GR.III              | GR.IV               |
| EDAD                          | t=0,033<br>p< 0,05*     | t=0,754<br>p=0,702  | t=0,296<br>p=0,317  | t=0,154<br>p=0,061  |
| ÁCIDO ÚRICO<br>SÉRICO         | t= 0,597<br>p=0,585     | t=0,177<br>p=0,208  | t=0,010<br>p< 0,01* | t=0,055<br>p=0,114  |
| CREATININA SÉRICA             | t= 0,203<br>p< 0,05*    | t=0,629<br>p=0,512  | t=0,211<br>p=0,242  | t=0,469<br>p=0,117  |
| ACLARAMIENTO DE<br>CREATININA | t=2,419<br>p<0,05*      | t=0,964<br>p=0,337  | t=0,995<br>p=0,321  | t=0,1420<br>p=0,162 |
| MICROALBUMINURIA              | t=0,001<br>p<0,001*     | t=0,005<br>p< 0,05* | t=0,001<br>p<0,01*  | t=0,001<br>p< 0,05* |
| GAG URINARIA                  | t=0,190<br>p=0,138      | t=0,094<br>p=0,068  | t=0,001<br>p<0,001* | t=0,001<br>p<0,001* |
| CREATININA<br>URINARIA        | t=0,01<br>p< 0,05*      | t=0,002<br>p< 0,01* | t=0,001<br>p< 0,01* | t=0,085<br>p=0,233  |

\* Significación estadística

Tabla XIX.

Comparación de las diferentes variables entre los distintos grados de retinopatía

|                               | RETINOPATÍA           |                     |                     |
|-------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
|                               | GR.I / GR.II          | GR.II / GR.III      | GR.III / GR.IV      |
| EDAD                          | t= 0,006<br>p< 0,01*  | t=0,070<br>p=0,070  | t=0,072<br>p=0,142  |
| ÁCIDO ÚRICO<br>SÉRICO         | t= 0,578<br>p=0,553   | t= 0,511<br>p=0,522 | t= 0,626<br>p=0,651 |
| CREATININA SÉRICA             | t= 0,003*<br>p< 0,01* | t= 0,246<br>p=0,230 | t= 0,405<br>p=0,336 |
| ACLARAMIENTO DE<br>CREATININA | t=3,770<br>p<0,001*   | t=0,100<br>p=0,920  | t=0,701<br>p=0,485  |
| MICROALBUMINURIA              | t= 0,247<br>p=0,140   | t= 0,105<br>p=0,260 | t= 0,443<br>p=0,475 |
| GAG URINARIA                  | t= 0,825<br>p=0,703   | t= 0,001<br>p<0,01* | t= 0,284<br>p=0,103 |
| CREATININA<br>URINARIA        | t= 0,474<br>p=0,504   | t= 0,767<br>p=0,743 | t= 0,650<br>p=0,636 |

\* Significación estadística

Tabla XX.

Comparación de las diferentes variables entre los distintos grados de retinopatía

|                               | RETINOPATÍA           |                      |                     |
|-------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
|                               | GR.I / GR.III         | GR.I / GR. IV        | GR.II / GR.IV       |
| EDAD                          | t= 0,001<br>p< 0,001* | t= 0,001<br>p<0,001* | t= 0,010<br>p<0,05* |
| ÁCIDO ÚRICO<br>SÉRICO         | t= 0,227<br>p=0,177   | t= 0,195<br>p=0,237  | t= 0,425<br>p=0,433 |
| CREATININA SÉRICA             | t= 0,033<br>p< 0,05*  | t= 0,394<br>p=0,400  | t= 0,110<br>p=0,095 |
| ACLARAMIENTO DE<br>CREATININA | t=4,226<br>p<0,001*   | t=3,445<br>p<0,01*   | t=0,605<br>p<0,547  |
| MICROALBUMINURIA              | t= 0,323<br>p=0,079   | t= 0,064<br>p=0,167  | t= 0,666<br>p=0,497 |
| GAG URINARIA                  | t= 0,001<br>p<0,001*  | t= 0,001<br>p<0,001* | t= 0,009<br>p<0,01* |
| CREATININA<br>URINARIA        | t= 0,635<br>p=0,640   | t= 0,479<br>p=0,468  | t= 0,758<br>p=0,781 |

\* Significación estadística

Tabla XXI. Correlación del GAG urinario con la edad en controles sanos y pacientes hipertensos según el grado de retinopatía

|                     | CONTROLES<br>SANOS | RETINOPATÍA HIPERTENSIVA |          |           |          |
|---------------------|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------|
|                     |                    | GRADO I                  | GRADO II | GRADO III | GRADO IV |
| Nº CASOS            | 96                 | 29                       | 48       | 111       | 16       |
| CORRELACIÓN PEARSON | 0,430              | 0,357                    | 0,188    | 0,316     | 0,099    |
| SIGNIFICACIÓN       | 0,001*             | 0,057                    | 0,202    | 0,001*    | 0,716    |

\* Correlación significativa

*Tabla XXII.* Correlación del GAG urinario con ácido úrico sérico en controles sanos y pacientes hipertensos según el grado de retinopatía

|                     | CONTROLES<br>SANOS | RETINOPATÍA HIPERTENSIVA |          |           |          |
|---------------------|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------|
|                     |                    | GRADO I                  | GRADO II | GRADO III | GRADO IV |
| Nº CASOS            | 96                 | 29                       | 48       | 111       | 16       |
| CORRELACIÓN PEARSON | 0,079              | 0,248                    | 0,012    | 0,134     | 0,168    |
| SIGNIFICACIÓN       | p=0,442            | p=0,194                  | p=0,937  | P<0.05*   | P<0.05*  |

\* Correlación significativa

*Tabla XXIII.* Correlación del GAG urinario con creatinina sérica en controles sanos y pacientes hipertensos según el grado de retinopatía

|                     | CONTROLES<br>SANOS | RETINOPATÍA HIPERTENSIVA |          |           |          |
|---------------------|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------|
|                     |                    | GRADO I                  | GRADO II | GRADO III | GRADO IV |
| Nº CASOS            | 96                 | 29                       | 48       | 111       | 16       |
| CORRELACIÓN PEARSON | 0,016              | 0,164                    | 0,199    | 0,188     | 0,173    |
| SIGNIFICACIÓN       | p= 0,878           | p= 0,394                 | p= 0,176 | P< 0,05   | P<0.05*  |

\* Correlación significativa

*Tabla XXIV.* Correlación del GAG urinario con aclaramiento de creatinina en controles sanos y pacientes hipertensos según el grado de retinopatía

|                     | CONTROLES<br>SANOS | RETINOPATÍA HIPERTENSIVA |          |           |          |
|---------------------|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------|
|                     |                    | GRADO I                  | GRADO II | GRADO III | GRADO IV |
| Nº CASOS            | 96                 | 29                       | 48       | 111       | 16       |
| CORRELACIÓN PEARSON | 0,224              | 0,093                    | 0,031    | 0,221     | 0,179    |
| SIGNIFICACIÓN       | p<0,05*            | p=0,630                  | p=0,375  | P<0.05*   | P<0.05*  |

\* Correlación significativa

*Tabla XXV.* Correlación del GAG urinario con microalbuminuria en controles sanos y pacientes hipertensos según el grado de retinopatía

|                     | CONTROLES<br>SANOS | RETINOPATÍA HIPERTENSIVA |          |           |          |
|---------------------|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------|
|                     |                    | GRADO I                  | GRADO II | GRADO III | GRADO IV |
| Nº CASOS            | 96                 | 29                       | 48       | 111       | 16       |
| CORRELACIÓN PEARSON | 0,021              | 0,120                    | 0,220    | 0,324     | 0,255    |
| SIGNIFICACIÓN       | p= 0,838           | p= 0,537                 | P<0.05   | P<0.01*   | P<0.05*  |

\* Correlación significativa

*Tabla XXVI.* Correlación del GAG urinario con creatinina urinaria en controles sanos y pacientes hipertensos según el grado de retinopatía

|                     | CONTROLES<br>SANOS | RETINOPATÍA HIPERTENSIVA |          |           |          |
|---------------------|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------|
|                     |                    | GRADO I                  | GRADO II | GRADO III | GRADO IV |
| Nº CASOS            | 96                 | 29                       | 48       | 111       | 16       |
| CORRELACIÓN PEARSON | 0,096              | 0,077                    | 0,198    | 0,024     | 0,453    |
| SIGNIFICACIÓN       | p= 0,350           | p= 0,690                 | p= 0,177 | p= 0,800  | p= 0,078 |

# DISCUSIÓN

La hipertensión arterial es el motivo más frecuente de consulta médica en la población adulta de EE.UU (1). No obstante, la prevalencia de hipertensión ha disminuido, quizás porque más gente ha modificado sus hábitos de vida (2). Sin embargo, este descenso puede ser debida al perfeccionamiento de las técnicas de determinación de la presión arterial (3).

La evolución natural de la hipertensión comienza cuando alguna combinación de los factores hereditarios y ambientales desencadena alteraciones transitorias pero reiteradas en la homeostasis cardiovascular (*prehipertensión*), que no bastan para elevar la presión arterial hasta niveles definidos como anormales, pero sí para iniciar la cascada que, a lo largo de muchos años, lleva a presiones que habitualmente son elevadas. Algunos individuos, debido a modificaciones en los hábitos de vida, pueden abortar el proceso y recuperar una presión normal. No obstante, en la mayoría progresa a la "*hipertensión establecida*" que al persistir puede inducir diversas complicaciones.

El final de la evolución de la hipertensión no tratada, es una mayor probabilidad de discapacidad o muerte prematura secundaria a enfermedad cerebro-vascular. La patogenia de la hipertensión involucra alteraciones estructurales de las arteriolas de resistencia, que se engloban en los términos de "remodelado e hipertrofia". Estas mismas alteraciones también participan en la aparición de arteriosclerosis de pequeños vasos, responsable de la mayoría de las lesiones sobre órganos diana observadas en la hipertensión de larga duración. Simultáneamente, la elevada presión de cizallamiento acelera la arteriosclerosis de los grandes vasos (4). Esta esclerosis arterial y arteriolar puede ser considerada la consecuencia secundaria de la típica hipertensión sistólica-diastólica combinada, mientras que la esclerosis arterial es la causa primaria de la hipertensión predominantemente sistólica, tan frecuente en los ancianos.

Las complicaciones de la hipertensión se consideran hipertensivas o arterioscleróticas (5). Las primeras (encefalopatía, hemorragia cerebral, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, disección aórtica), se deben directamente al aumento de la presión arterial en sí misma, mientras que las segundas (trombosis cerebral, enfermedad coronaria ó síndrome de claudicación) reconocen múltiples causas con participación variable de la hipertensión (6). Sin embargo, los datos epidemiológicos (los mejores provienen del Estudio Framingham) muestran con

claridad la importante contribución de la hipertensión a las enfermedades arterioscleróticas (7).

La vasculatura ocular es especialmente sensible a los cambios de presión arterial, y es el único lugar del organismo en el que los vasos sanguíneos pueden observarse de forma no invasiva. La utilización de un oftalmoscopio permite observar la arteria y la vena central de la retina a partir de la papila y su recorrido sobre la superficie de la retina. El registro fotográfico del fondo de ojo nos documenta sobre las características de la vasculatura para detectar cambios posteriores. Es sabido que las tasas de morbilidad y mortalidad están aumentadas en pacientes hipertensos en comparación con los sujetos normotensos (8), si bien pueden reducirse mediante un diagnóstico precoz y un seguimiento adecuado del paciente durante el resto de su vida (9).

Se ha descrito una prevalencia de hipertensión del 59 % en los pacientes con oclusión de una rama arterial de la retina, 66 % en pacientes con oclusión de la arteria central, 63 % en presencia de una oclusión de una rama venosa, 49 % en caso de trombosis de la vena central, y 39 % en pacientes con neuropatía óptica isquémica anterior no arterial (10). Un paciente que ha sufrido una trombosis de la vena central de la retina, tiene un riesgo del 10-15 % de presentar otra en el ojo contralateral (11). Por otra parte, es infrecuente la recurrencia de una oclusión arterial, si bien la tasa de mortalidad por infarto de miocardio es significativamente mayor (12).

Los vasos sanguíneos son el primer tejido que responde a una elevación aguda de los niveles de presión arterial (13). Al igual que en los pacientes con diabetes, una presión elevada se acompaña de cambios en los pericitos de la pared de los capilares retinianos (14). La retinopatía hipertensiva es la segunda causa de enfermedad vascular retiniana, después de la retinopatía diabética (15). La retinopatía asociada a cifras elevadas de presión arterial aparece en el 6,3 % de la población no diabética sin hipertensión arterial (16).

Las manifestaciones oculares de la hipertensión arterial incluyen la vasculatura de la retina, coroides y nervio óptico (8). En estudios con animales, se ha observado que la retinopatía hipertensiva aparece de forma más precoz que la afección coroidea o la neuropatía óptica (13).

Los signos oculares de hipertensión arterial se dividen en aquellos indicadores de premalignidad (irregularidad o tortuosidad venosa, cambios focales del calibre



arteriolar, cambios en los cruces arteriovenosos), y en los asociados a hipertensión maligna (hemorragias, depósitos lipídicos, focos de isquemia retiniana, trasudados periarteriulares, edema macular y retiniano, coroidopatía, lesión del epitelio pigmentario, desprendimiento seroso de la retina, y la neuropatía óptica hipertensiva) (17,18).

En el estudio base de *Klein* (19), se observó retinopatía en el 7,8 % de los sujetos no diabéticos, y en el 33,7 % de los diabéticos. La prevalencia de la retinopatía en la población general no diabética, con edad media de 40 años, fue del 10,7 % en aquellos sujetos con hipertensión arterial, y en el 6,3% en los sujetos normotensos. El estrechamiento arteriolar se observó en el 19% y el 11%, respectivamente. La prevalencia de hipertensión arterial aumentó con la edad, pasando del 21 % en la cuarta década de la vida, al 50,7 % en los mayores de 75 años. La prevalencia de retinopatía hipertensiva también se incrementó con la edad, desde el 5,5 % en la cuarta década, al 10 % en los mayores de 75 años. La prevalencia de lesiones retinianas aumentó con la elevación de la presión arterial sistólica, pero no con la diastólica (20).

Estos hallazgos son comparables con los observados en Australia en el “Blue Mountains Eye Study” que describió una incidencia de retinopatía del 9,8 % en una población con una edad ligeramente superior (21).

En hipertensos, incluso aquellos con elevación mínima de la presión arterial, es frecuente detectar disfunción renal, tanto estructural como funcional. Desde el punto de vista anatómico-patológico, las principales alteraciones de los grados más leves de hipertensión son: hialinización y esclerosis de las arteriolas aferentes denominadas *nefroesclerosis hipertensiva* (22).

El compromiso renal suele ser asintomático, y a veces, la primera indicación es la pérdida de la capacidad de concentración manifestada por nicturia. El primer signo objetivo es la microalbuminuria (23), que sirve como marcador de la respuesta vasodilatadora intrarrenal alterada (24), y como factor probable de inicio de progresión de la lesión túbulo-intersticial (25).

Pese a la evidencia epidemiológica bastante firme de asociación entre hipertensión y enfermedad renal, algunos investigadores cuestionan esta relación (26). Consideran que la lesión renal de los hipertensos es secundaria a enfermedades renales primarias

de base, como glomeruloesclerosis segmentaria o focal, que a su vez puede ser agravada por la hipertensión. Aún no se ha resuelto esta cuestión. Es cierto que sólo una pequeña minoría de hipertensos presenta enfermedad renal progresiva. Por otra parte la incidencia aumenta progresivamente con el incremento de la presión arterial (27). La mayor frecuencia de diagnóstico de nefroesclerosis hipertensiva como causa de enfermedad renal terminal en individuos de raza negra, obedece en parte a que se los califica de manera inexacta (28), pero las biopsias renales confirman este diagnóstico.

Con un cuidadoso análisis de los factores de riesgo conocidos, se ha identificado a la hipertensión como la causa primaria de enfermedad renal terminal en sólo el 10 % de los individuos de raza negra del Reino Unido (29) y de los EE.UU (30).

La mejor descripción de la historia natural de la hipertensión arterial esencial es la realizada por *Perea* (31), en un grupo de 500 pacientes hipertensos, que no recibían tratamiento antihipertensivo, registrando cada una de las complicaciones cardiovasculares que presentaron (cardiaca, cerebral y/o renal). Con el desarrollo de dicho tratamiento, estos trabajos, como es obvio, ya no se realizan, pero sirvió para comprobar el grado de afectación renal en estos enfermos y como se ensombrecía su pronóstico.

Con presiones arteriales, incluso por debajo de los límites de la normalidad, se observaron alteraciones en la creatinina sérica (32) y excreción urinaria de albúmina (33), datos que se relacionaron con la evolución de la enfermedad renal. Surgieron, por tanto, una serie de pruebas bioquímicas que determinaban en cierta medida, el estadio evolutivo de la nefropatía y se denominaron "*marcadores de función renal*", que hemos desarrollado detenidamente en el capítulo de la "Introducción". Ahora solamente quisiéramos resaltar que uno de los marcadores más precoces de lesión renal es la excreción urinaria del GAG, y que ha sido motivo de otros estudios anteriores.

La novedad de esta Tesis Doctoral es relacionar la GAG urinaria (fiel reflejo de la alteración de la función renal aún en los estadios iniciales de la nefropatía) con un dato objetivable de lesión de la vasculatura retiniana en la hipertensión arterial.

Una de las patologías más frecuentes y en las que más se investiga es la hipertensión arterial. En los últimos años se están sucediendo publicaciones de muchos y

novedosos estudios de observación y ensayos clínicos relativos a esta materia y sus repercusiones sobre órganos diana (Tabla XXVII). Sobre las repercusiones renales (34) son numerosos (NFK Guideline, Captopril Trial, RENAL, IDNT, REIN, AASK, etc) y en todos ellos hay una consideración clave: clasificación del estadio hipertensivo.

Desde hace bastante tiempo se han clasificado a los individuos con hipertensión arterial, atendiendo al grado de hipertensión y a una serie de factores asociados. Son múltiples las guías publicadas sobre el tema en este tiempo. Sin embargo, aunque siempre ha habido discrepancias entre unas y otras, de cara, sobre todo, al tratamiento, ahora a raíz de publicarse las dos últimas, las críticas han subido de tono y cada autor se refiere y defiende la que él cree más idónea.

Estas guías motivo de discordia han sido las del *7º Informe del Joint National Committee* (35), y las de la *Sociedad Europea de Hipertensión y de Cardiología* (36) publicadas ambas en el 2003.

Como había que tomar partido por una de ellas, elegimos la del JNC-7, y así clasificamos a nuestros enfermos motivo de este estudio. Esta elección no ha sido fortuita, y está basada en una serie de razones que a continuación comentamos.

Antes de empezar, indicamos que a la guía del 7º Informe del Joint National Committee la vamos a abreviar con las siglas JNC-7, y a la guía de la Sociedad Europea de Hipertensión/ Sociedad Europea de Cardiología como ESH/ESC.

Una guía como su nombre indica, debe ser un guión para seguir por el médico práctico, por lo tanto debe ser sencilla y manejable. Ya se criticó en 1997 al 6º Informe del Joint National Committee por ser demasiado largo (37). En esta ocasión, en el 2003, este comité americano ha conseguido ser más conciso y esquemático, algo que adolece la guía europea (ESH/ESC) que tiene más de 40 páginas y que en ocasiones, llega uno a perderse.

Para el diagnóstico de hipertensión arterial están validados muchos métodos: medición de la tensión arterial en la consulta, monitorización ambulatoria (MAPA) o autodeterminación de la presión arterial (APA); además de la exploración física (índice de masa corporal, auscultación, fondo de ojo, etc) y de las exploraciones complementarias que posteriormente comentamos. Pues bien, la guía ESH/ESC le da un gran valor a la MAPA y todos sabemos que en muchas ocasiones, las cifras

recogidas no son fiel reflejo de las reales que aparecen en la vida diaria. Es conveniente utilizar más métodos enfatizando en el autocontrol de la presión arterial, como indica el *JNC-7* (38).

Uno de los puntos más conflictivos, que ha sido y seguirá siéndolo, es el de establecer el límite entre normalidad e hipertensión. En sujetos sin otra enfermedad coadyuvante la guía americana establece como normal una presión arterial sistólica (PAS) inferior a 120 mmHg y una presión arterial diastólica (PAD) inferior a 80 mmHg. La gran novedad de esta guía es que establece un estadio que denomina “*Prehipertensión*” cuando la PAS oscila a lo largo de los estudios entre 120 y 139 mmHg y la PAD entre 80 y 89 mmHg, ya que una gran proporción de estos sujetos van a desarrollar hipertensión arterial a lo largo de su vida (39). Para algunos es una propuesta desafortunada, porque aparte de decir que es un concepto anticuado, puede plantear cierta inquietud y confusión en estos individuos. La guía europea, para valores de PAS entre 130-139 y de PAD entre 85-89, los cataloga como “*presión normal alta*”. Como luego comentaremos, es preferible concienciar al paciente de su posible enfermedad, que quitarle importancia al hecho, con el término “normal alta”, cuando sabemos que el cambio en algunos hábitos de este enfermo va a condicionar la buena o mala evolución de su proceso.

Para los que llevamos años estudiando las repercusiones renales de la hipertensión arterial, el que incluyan como factores de riesgo cardiovascular la microalbuminuria y un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min, creemos que es un acierto. Así lo considera el *JNC-7*, y añade la obesidad y el sedentarismo, hechos que describen en la guía ESH/ESC, pero sin resaltar, estratificando a los pacientes en función del riesgo cardiovascular. En este sentido se indica que todos los componentes de la presión arterial son importantes en término al pronóstico cardiovascular. Mientras que en los individuos jóvenes (40) la PAD es probablemente el valor más importante, en los individuos de edad avanzada, la PAS y la presión del pulso, presentan una relación más estrecha con la morbilidad cardiovascular (41).

Los datos más recientes del *Framingham Heart Study* (42) indican que las personas que son normotensas a los 55 años de edad tienen un riesgo del 90 % de presentar hipertensión a lo largo de su vida. La relación entre presión arterial y riesgo de acontecimientos de enfermedad cardiovascular es continua, estable, e independiente de otros factores de riesgo. Cuanto mayor es la presión arterial, más posibilidades hay de experimentar infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, accidente cerebro-

vascular o insuficiencia renal. El estudio del fondo de ojo, es una prueba objetiva que nos orienta sobre el estado de nuestras arterias, por esto nos preguntamos: ¿porqué la guía ESH/ESC deja de recomendar la práctica sistemática de esta exploración oftalmológica y sólo recurre a ella cuando sospechamos que el paciente tenga exudados, hemorragias retinianas o edema de papila?; sin embargo, en esta mencionada guía, da mucha más importancia y recomienda casi de rutina, en la práctica diaria la realización de exploraciones como el ecocardiograma y la ultrasonografía carotídea, además de las concentraciones séricas de proteína C reactiva ultrasensible, que sabemos tienen su valor contrastado, pero que con los medios que normalmente disponemos, es impensable su realización de rutina (43).

Estas discrepancias entre los dos grandes estudios, se hacen más llamativas a la hora de tratar a nuestros enfermos hipertensos. La guía americana recomienda iniciar el tratamiento farmacológico con diuréticos tiazídicos, basada en los buenos resultados obtenidos por el estudio Allhat (44). Otra novedad es la combinación de varios fármacos antihipertensivos, pero a dosis bajas y fijas, como ha indicado *Norman M. Kaplan* (45), uno de los investigadores más respetables en el campo de la hipertensión arterial.

La guía ESH/ESC no se decide de inicio por ningún grupo farmacológico de antihipertensivos y considera que es igual comenzar el tratamiento con un diurético, como un betabloqueante, calcioantagonista, inhibidor de la ECA, o antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA-II), ya que indican que, a la larga el paciente va a acabar requiriendo terapia de combinación de forma irremediable. Solamente resaltan que en la elección del fármaco inicial, deben pues tenerse en cuenta aspectos como la experiencia con tratamientos previos, el coste del mismo o la existencia de otros factores de riesgo asociados o de lesión de órgano diana. En este aspecto están de acuerdo las dos guías. El JNC-7 aconseja la utilización de ARA-II en insuficiencia cardíaca, diabetes o enfermedad renal crónica, y los inhibidores de la aldosterona en la insuficiencia cardíaca y postinfarto de miocardio. La ESH/ESC propone utilizar inhibidores de la ECA en pacientes con diabetes tipo 1 y ARA-II con diabetes tipo 2.

Es recomendable el tratamiento con estatinas cuando existe enfermedad cardiovascular, diabetes y el LDL-colesterol está por encima de 135 mgr/dl y de antiagregantes plaquetarios en pacientes con infarto de miocardio, accidente cerebrovascular previo, en mayores de 50 años o con creatinina sérica superior a 1,3 mgr/dl.

En resumen, concluimos que el estudio de ESH/ESC repasa de forma muy pormenorizada los conocimientos actuales de la hipertensión arterial, como ya hizo el JNC-6, recomienda un protocolo rígido y complejo para el diagnóstico y no se define en la terapéutica. Sin embargo, el JNC-7 es más sencillo y realizable en la clínica y trata de concienciar al personal sanitario para que motive a su paciente, para que cumpla bien las recomendaciones de vida y tratamiento que se le indican (46).

La elevada prevalencia de la hipertensión arterial en España (afecta a un 45 % de la población de 35 a 64 años) y su condición de factor de riesgo cardiovascular, asociado comúnmente a otros (diabetes, tabaquismo, hipercolesterolemia, obesidad, sedentarismo, etc) hacen que la hipertensión y el riesgo vascular global, sean hoy un problema sanitario de primer orden en todo el mundo, que se debe de abordar por todos los profesionales implicados directa o indirectamente en el mantenimiento y mejoría de la salud de la población.

El cerebro, corazón y el riñón son los principales órganos diana en la hipertensión. En las últimas décadas las manifestaciones cerebro-vasculares han descendido y también las coronarias (47). En contraposición la insuficiencia renal crónica de origen hipertensivo aumenta.

La hipertensión arterial esencial es con frecuencia asintomática, siendo el riñón el principal órgano dañado y la patología renal el primer hallazgo de enfermedad hipertensiva. Al no existir una correlación lineal entre hipertensión arterial y daño renal objetivable, dificulta la evaluación precoz de lesión de este órgano y aún no se ha demostrado qué niveles de hipertensión arterial son los que pueden desencadenar la alteración renal (48).

Hay autores que defienden la poca importancia que juega la hipertensión arterial en la insuficiencia renal crónica, basados en que es excepcional en ancianos y con frecuencia es independiente del grado de control de la hipertensión, pudiendo no evitarse el deterioro de la función renal a pesar de seguir un tratamiento correcto antihipertensivo (49). Sin embargo, desde que se utilizan los nuevos fármacos inhibidores de la ECA y de los ARA-II, estos comentarios han dejado de tener base científica, a la vista de los resultados.

Antes de que aparezca una insuficiencia renal detectada por un aumento de la creatinina sérica y descenso del aclaramiento de creatinina, se producen una serie de

alteraciones bioquímicas que nos ponen en alerta sobre los posibles cambios hemodinámicos y estructurales que ocurren en el riñón del paciente hipertenso y a los que denominamos “marcadores de daño renal”. Son múltiples, con diferente grado de especificidad y complejidad en su determinación, y entre ellos destacamos parámetros bioquímicos como la hipeuricemia o creatinemia, proteínas anormalmente elevadas en orina ( $\beta$ -2 microglobulina o microalbuminuria) y glucosaminoglicanos urinarios (GAG) cuya actividad está aumentada. En relación a este último ya hemos comprobado en trabajos previos como es su comportamiento en la nefropatía hipertensiva (50,51).

Basados en que los GAG son un marcador precoz de lesión renal en la hipertensión arterial, nos hemos propuesto realizar este trabajo en pacientes hipertensos, agrupados según el grado de retinopatía con el fin de valorar si existe una correlación entre el grado de lesión renal y el de retinopatía. La elevación de la presión sanguínea sistémica origina constricción tanto focal como generalizada en las arteriolas retinianas mediadas por autorregulación. Una hipertensión arterial prolongada puede asociarse con una rotura de la barrera hematoretiniana interna con extravasación de los elementos sanguíneos, originando hemorragias retinianas, focos blancos algodinosos y acúmulo de lípidos intraretinianos, observando en la hipertensión severa el cierre de los capilares retinianos. Cuando los vasos coroideos se afectan de forma importante, como resultado de una presión sanguínea elevada, se puede originar una oclusión de áreas de la coriocapilar, afectándose en casos severos el nervio óptico.

El efecto crónico de la hipertensión en los vasos retinianos, se asocia íntimamente con los cambios escleróticos arteriales en la retina, caracterizados por engrosamiento vascular. La compleja relación entre los cambios vasculares hipertensivos puros y los de la esclerosis arteriolar, hace muy difícil realizar una clasificación de las alteraciones vasculares retinianas debidos puramente a la hipertensión (52).

Se han realizado múltiples intentos para organizar las numerosas alteraciones morfológicas hipertensivas y arterioscleróticas en una clasificación clínica útil. Las dos más utilizadas son la clásica de *Keith-Wagener-Barker* (53) y la *Scheie* (54). Se basan en la presencia o ausencia de hipertensión maligna y tiene escaso valor pronóstico en aquellos pacientes con hipertensión arterial menos severa.

Se han descrito otras escalas de gradación de la afectación vascular retiniana pero con modelos de gran complejidad y que requieren mucho tiempo, por lo que no son aplicables de forma generalizada en la práctica clínica diaria, o se atribuyen los

cambios vasculares retinianos observados a la hipertensión sin contemplar otros factores como la edad. Tanto *Hayreh* (13) como *Dodson* (17) han publicado comparaciones exhaustivas de estas clasificaciones.

*Walsh* (55) Y *Wolffsohn* (56), desarrollan una nueva escala de gradación por imagen, que ayudan al clínico a clasificar las características de la vasculatura retiniana relacionadas con la hipertensión.

En el presente trabajo queremos poner de manifiesto, si el grado de afectación renal en el paciente hipertenso va paralelamente condicionado con las alteraciones en el fondo de ojo, características de la enfermedad hipertensiva. La muestra la forma un amplio grupo de pacientes hipertensos, 204 en total, que hemos distribuido según el grado de retinopatía (grado I, 29 pacientes, grado II, 48, grado III, 111, y grado IV, 16), y un grupo de sujetos sanos tomados como control (96 individuos). En cada uno de estos hemos estudiado una serie de parámetros bioquímicos clásicos de función renal, cuyo resultado vamos a comentar:

## I. ÁCIDO ÚRICO SÉRICO

A la hiperuricemia se la ha considerado un marcador de daño endotelial (57) y de hipoperfusión renal (58) con especial repercusión sobre el túbulo. Cuando estudiamos la uricemia en los pacientes según el grado de retinopatía hipertensiva, observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos (Tabla XII), y solamente las hay entre controles sanos e hipertensos con retinopatía grado III, que fue el más numeroso del estudio. Posiblemente si los demás grupos de hipertensos hubiesen sido más amplios, la significación podría haber existido (Tabla XVIII).

## II. CREATININA SÉRICA

Encontramos un descenso de este parámetro en las fases incipientes de retinopatía respecto a los controles sanos y a los otros grupos del estudio con diferencias significativas (Tabla XIII), sin embargo sus valores se fueron igualando conforme avanza la nefropatía, pudiendo influir en ello el tiempo de evolución de la retinopatía y no así el grado de disfunción tubular o glomerular, ya que la creatinina sérica es un marcador tardío de daño glomerular en la hipertensión arterial (59).



### III. ACLARAMIENTO DE CREATININA

Es el parámetro más fidedigno de filtración glomerular. Encontramos un descenso de éste en las retinopatías avanzadas y un ascenso en las fases iniciales en relación a los controles sanos (Tabla XIV). Existió un comportamiento diferente de este parámetro con diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con retinopatía grado I y II (Tabla XIX), grado I y III y grado I y IV (Tabla XX) además de entre los controles sanos y retinopatía grado I (Tabla XVIII). Se sabe que en la progresión de la nefroangioesclerosis la hiperfiltración glomerular es uno de los factores patogénicos fundamentales (60) y que se relaciona con el aclaramiento de creatinina (61). Sin embargo esta nefroangioesclerosis no guarda paralelismo con las lesiones vasculares ocurridas en la retina. Solamente encontramos correlación del aclaramiento de creatinina con la actividad urinaria de NAG cuando comparamos los resultados en el grupo de controles sanos y no así en los pacientes hipertensos con cualquier grado de retinopatía (Tabla XXIV).

### IV. MICROALBUMINURIA

La albuminuria ha sido claramente implicada en la patogenia de la nefropatía del paciente hipertenso desde los primeros trabajos de *Parving* (62). El aumento de la presión intraglomerular ha sido relacionado en numerosos estudios con la aparición de microalbuminuria, apoyados en la disminución de ésta con el tratamiento antihipertensivo (63).

En nuestro estudio (Tabla XV) se produce un incremento progresivo en la excreción urinaria de albúmina conforme progresa el grado de retinopatía hipertensiva, con diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de enfermos y controles sanos (Tabla XVIII y XIX). La microalbuminuria se ha considerado un buen marcador de daño endotelial (64), de riesgo cardiovascular, e incluso de riesgo de muerte (65). En base a esto se despertó un interés creciente por relacionar la microalbuminuria con el pronóstico de la hipertensión arterial, tanto cuando hay nefropatía hipertensiva como cuando no la hay (66). De aquí que de los parámetros que hemos comentado hasta ahora, el único que tiene relación con el grado de retinopatía es éste, y por tanto vemos que sus horizontes son mucho más amplios que la simple detección del daño renal.

## V. CREATININA URINARIA

Es un marcador grosero que nos indica el aumento de la presión intracapilar glomerular, y que puede estar influenciado por otros factores (67). Observamos que aumenta respecto a los controles sanos en las primeras fases de la retinopatía hipertensiva y que estos niveles permanecen estables en el resto de los grados de afectación renal (Tabla XVI). Existen diferencias con los controles sanos (Tabla XVIII).

## VI. EXCRECIÓN URINARIA DE GAG

Clínicamente se ha considerado como el marcador más sensible de daño tubular, y con importante valor para distinguir entre daño glomerular y tubular (68). Se eleva en patologías renales con especial afectación del túbulo (pielonefritis, nefropatía tóxica y síndrome nefrótico), pero también en situaciones en las que está involucrada una lesión del parénquima renal como es la diabetes y la hipertensión arterial.

Las causas de la pérdida de selectividad de la barrera de filtración y la consiguiente aparición de proteínas por la orina, puede tener su origen en el aumento de la presión glomerular. El mecanismo por el cual la proteinuria produce mayor deterioro glomerular no se conoce con exactitud. Se ha postulado que podría deberse a una desestructuración mecánica de la barrera de filtración. Además en estas situaciones en las células podocitarias se produce un aumento de la captación de macromoléculas filtradas, que conducen a la formación de grandes vacuolas. Esto provoca la aparición de lesiones estructurales y funcionales irreversibles en las células podocitarias (69).

Por otra parte la pérdida de las propiedades selectivas de la barrera de filtración glomerular puede aumentar el tránsito de macromoléculas a través del mesangio que contribuye a la activación de la célula mesangial y aumento de la síntesis de la matriz mesangial lo que desemboca en la glomeruloesclerosis, lesión fundamental de la nefropatía hipertensiva (70).

En un principio se comprobó que eran los GAG los que se alteraban en el riñón hipertenso (71). Son numerosos los estudios experimentales que comprueban el incremento del ácido hialurónico y otros GAG en la matriz extracelular renal de los pacientes hipertensos (72,73 ).

En nuestro estudio comprobamos como la excreción urinaria de GAG va en aumento en relación con el grado de nefropatía hipertensiva (Tabla XVII), aunque en los controles sanos hemos encontrado niveles algo más elevados, sin que las diferencias de estos fuesen significativas (Tabla XVIII). Igualmente tampoco existieron diferencias significativas en el comportamiento de GAG urinaria entre los distintos grupos de hipertensos (Tabla XIX y XX). Este es un hecho que nos llama la atención, ya que en pacientes diabéticos no se comporta de esta manera (74), pero como es obvio, los mecanismos de afectación de los vasos retinianos es diferente en la diabetes y en la hipertensión y en éste último caso, comprobamos por tanto, la inexistencia de paralelismo entre las lesiones vasculares renales y las del fondo de ojo, hecho que no hemos encontrado recogido en la literatura. En seguimientos realizados a largo plazo a pacientes diabéticos que han desarrollado hipertensión arterial, se sigue comprobando que este hecho no condiciona la alteración en la excreción urinaria de GAG (75) y que es la microalbuminuria un mejor predictor (76) en relación a los múltiples marcadores que se utilizan (77).

Encontramos correlación entre la excreción urinaria del GAG con la edad, solamente en los grupos donde el número de enfermos fue más amplio (control y retinopatía grado III) (Tabla XXI). El aclaramiento de creatinina solamente se correlacionó con el GAG urinario en los controles sanos y en los pacientes con retinopatía avanzada (Tabla XXIV). De igual forma la excreción de GAG urinaria se correlacionó de forma significativa con los otros parámetros estudiados (microalbuminuria, ácido úrico y creatinina sérica) en los pacientes con retinopatía hipertensiva Grado III y IV. (Tablas XXII a XXV). Sin embargo no hubo correlación con la creatinina urinaria en ninguno de los grupos (Tabla XXVI).

A la vista de estos resultados podemos afirmar que la excreción urinaria de GAG, utilizado como posible marcador de función renal en el paciente con nefropatía hipertensiva, se relaciona con las lesiones retinianas y los cambios estructurales ocurridos en la retina, durante la hipertensión arterial, sobre todo en las fases avanzadas del proceso retiniano. Las alteraciones vasculares objetivables en el riñón se producen en fases avanzadas de la enfermedad (engrosamiento progresivo de las arterias de pequeño tamaño y disminución del espacio intraluminal) y nosotros lo que medimos es un marcador precoz de lesión renal, como es la excreción urinaria de GAG y también la actividad del enzima lisosómico encargado de su degradación, el NAG (78).

Sin embargo, a nivel de la retina si observamos estas alteraciones vasculares de forma directa y la descripción de las lesiones en los grados iniciales de retinopatía, son muy subjetivas. También podemos atribuir los cambios vasculares a la hipertensión, sin contemplar otros factores como la edad u otros mecanismos de vasoconstricción arteriolar.

Por tanto, el hecho de que encontramos correlación entre la excreción urinaria de GAG y las lesiones vasculares retinianas solamente cuando estas son muy manifiestas (retinopatía grado III y IV) se puede deber a que es en ese momento cuando las lesiones en el fondo de ojo van a producir importantes alteraciones en los GAG, que son principales componentes de las membranas basales de los distintos órganos.

Tabla XXVII.

Ensayos clínicos sobre hipertensión y sus consecuencias en los últimos años

|   | <b>ESTUDIO</b>  |
|---|---|
| Insuficiencia cardiaca                  | ACC/AHC Heart Failure Guideline<br>MERIT-HF<br>CIBUS<br>SOLUD<br>VAIHEFT<br>RALES |
| Post-infarto de miocardio               | ACC/AHC Post-MI Guideline<br>BHAT<br>SAVE<br>EPHESUS                              |
| Riesgo elevado de cardiopatía isquémica | ALLHAT<br>HOPE<br>ANBP2<br>LIFE<br>CONVINCE                                       |
| Prevención de ictus recurrente          | PROGRESS  |
| Diabetes                                | NFK-ADA Guideline<br>UKPDS<br>ALLHAT  |
| Enfermedad renal crónica                | NFK Guideline<br>Captopril Trial<br>RENAAL<br>I DNT<br>REIN<br>AASK               |

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Cherry DK, Burt CW, Woodwell DA: Advance data from vital and health statistics. En: *National Ambulatory Medical Survey*. HYATTSVILLE M. National Centre for Health Statistics. 2001.
2. Wolz M, Cutler J, Rocella EJ *et al*. Statement from the National High Blood Pressure Education Program: Prevalence of hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:103-104.
3. Burt VL, Whelton P, Rocella EJ. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-91. *Hypertension* 1995;25:305-313.
4. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Haemodynamic shear stress and its role in arteriosclerosis. *JAMA* 1999;282:2035-2042.
5. Smith WM. Treatment of mild hypertension. *Circ Res* 1977;40 (Suppl.1):98-105.
6. Berenson GS, Srinivasan SR, Baow *et al*. Association between multiple cardiovascular risk factors and arteriosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-1656.
7. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 1996;275:1571-1576.
8. Hyreh SS. Duke-Elder lecture: systemic arterial blood pressure and the eye. *Eye* 1996;10:5-28.
9. Harris MG, Gan CM, Ravelli EJ. *et al*. Blood pressure measurement by eye care practitioners. *J Am Optom Assoc* 1994;65:512-516.
10. Dodson PM, Kritzing EF. Medical cardiovascular treatment trials: relevant to medical ophthalmology in 1997. *Eye* 1997;11:3-11.
11. Hayreh SS, Zimmermann MB, Podhajsky P. incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;103:429-441.
12. Hankey GJ, Slattery JM, Warlow CP. Prognosis and prognostic factors of retinal infarction: a prospective cohort study. *Br Med J* 1991;302:499-504.

13. Hayreh SS, Classification of hypertensive fundus changes and their order of appearance. *Ophthalmologica* 1989;198:247-260.
14. Wallon JH, Blindley CD, Reboussin DM *et al.* Systemic hypertension produces pericyte changes in retinal capillaries. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:420-430.
15. Marshall EC, Malinovsky VE. Hypertension and the eye: application of the sixth report of the National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *J Am Optom Assoc* 1998;69:281-291.
16. Klein R, Klein Bek, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994;112:92-98.
17. Dodson PM, Lip SM, Gibson JM, Beevers DG. Hypertensive retinopathy: a review of existing classification system and a suggestion for a simplified grading system. *J Hum Hypertens* 1996;10:93-98.
18. Hurcomb PG, Wolffsohn JS, Napper A. Ocular signs of systemic hypertension: a review. *Ophthalm Physiol Opt* 2001;21:430-440.
19. Klein R. Retinopathy in a population-based study. *Trans. Am Ophthalmol Soc* 1992;90:561-594.
20. Klein R, Klein Bek, Moss SE, Wang Q. Blood pressure hypertension and retinopathy in a population. *Trans. Am Ophthalmol Soc* 1993;91:207-222.
21. Yu T, Mitchell P, Berry G *et al.* Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol* 1998;116:83-89.
22. Fogo A, Bayer JA, Smith MC *et al.* Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney Int* 1997;51:244-252.
23. Rosa TT, Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 2000;18:645-654.
24. Mimran A, Ribstein J, Ducallar G. Is microalbuminuria a marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension?. *Hypertension* 1994;23:1018-1021.
25. Gangevoort RT, Navis GJ, Wapstra F.H *et al.* Proteinuria and progression of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:133-140.

- 
26. Ljungman S. The kidney as a target of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:164-169.
  27. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL. End-stage renal disease in African-Americans and white men. *JAMA* 1997;227:1293-1298.
  28. Fredman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995;25:207-221.
  29. Fernandes PF, Ellis PA, Roderick P.J *et al.* Causes of end-stage renal failure in back patients starting renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2000;36:301-309.
  30. Zarif L, Covic A, Iyengar S *et al.* Inaccuracy of clinical phenotyping parameters in hypertension nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1801-1807.
  31. Perea GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1995;1:32-42.
  32. Perneger TV, Nieto FJ, Whelton PK *et al.* A prospective study of blood pressure and serum creatinine: Results from the "clue" study and the ARIC study. *JAMA* 1993;269:488-493.
  33. Khahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1998;318:1657-1666.
  34. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guideline for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl. 2):S1-S246.
  35. Chobanian AV, Bakris GL, Blach HR *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC-7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
  36. Guideline Committee. 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
  37. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Pressure. *Arch Inter Med* 1997;157:2413-2447.



38. Lookinland S, Backstrand RL. Evidence-based treatment of hypertension. JNC7. Guidelines provide an updated framework. *Adv Nurse Pract* 2003;11:32-39.
39. Varsan RS, Reiser A, Seshadri S. *et al.* Residual lifetime for developing hypertension in middle-age women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-1010.
40. Pickerin TG. Isolate diastolic hypertension. *J Clin Hypertens* 2003;5:411-413.
41. Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendation of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000;18:1527-1535.
42. Vasan RS, Larson MG, Leip EP *et al.* Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet* 2001;358:1682-1686.
43. Stuveling EM, Bakker SJ, Hillege HL *et al.* C-Reactive protein modified the relationship between blood pressure and microalbuminuric. *Hypertension* 2004;43:791-796.
44. The ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering. Treatment to prevent heart attack trial. *JAMA* 2002;288:2981-2997.
45. Kaplan NM. *Kaplan's Clinical Hypertension*. London. Lippincott Williams and Wilkins. 2002:257.
46. Perez Blanco FJ. Las nuevas guías internacionales sobre hipertensión arterial. Concienciación frente a protocolización. *Investig Clin* 2004; 7:184-185.
47. Venegas JR, Villar F, Marin JM, Rodríguez F, Gonzalez J. Relevancia de la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio en España. *Rev Clin Esp* 1992;190:321-327.
48. Schwartz G.L, Strong CG. Renal parenchymal involvement in essential hypertension. *Med Clin North Am* 1987;71:843-858.
49. Parving HH, Smidt UM, Andersen AR, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;1:1175-1177.

- 
50. Rodríguez Cuartero A, Pérez Blanco FJ, Campos González M. Urinary excretion of glycosaminoglycans in patients with a renal transplant. *Clin Nephrol* 1997;47:274-276.
  51. Pérez Blanco FJ, Morales Camacho L, Miras Parra F, Rodríguez Cuartero A. Urinary Glycosaminoglycans and their relationship to microalbuminuria in arterial hypertension. *Nephron* 1999;81:444-445.
  52. Garbín Fuentes I, Moreno G, Pérez Blanco FJ, Manzanares Olivares L, Pérez Chica G. Afectación retiniana en la hipertensión arterial. En: GIL EXTREMERA B. *Hipertensión arterial*. Granada. Universidad de Granada.1997;299-307.
  53. Keith NM, Wagener HP, Barker N.W. Some types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939;197:332-339.
  54. Scheie HG. Evaluation of ophtalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *AMA Arch Ophthalmol* 1953;49:117-138.
  55. Walsh JB. Hypertensive retinopathy. Description, classification and prognosis. *Ophthalmol*1982;89:1127-1131.
  56. Wolffsohn JS, Napper G.A, Ho s M *et al*. Improving the description of the retinal vasculature and patient history taking for monitoring systemic hypertension. *Ophthal Physiol Opt* 2001;21:441-449.
  57. Messerli FH, Fhrolich DE, Dreslinski GR *et al*. Serum uric acid in essential hypertension. An indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980;93:817-821.
  58. Tykarski a, Oko-Sarnowska Z, Skoluda A. Uric acid and arterial hipertensión. IV Relation between serum uric level, the extent of vascular changes and heart enlargement in primary arterial hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 1991;86:183-188.
  59. Schemeder RE, Messerli FH, Garavaglia G, Nuñez B. Glomerular hyperfiltration indicates early target organ damage in essential hypertension. *JAMA* 1990;264:2775-2780.
  60. Gabbai FB. Renal reserve in patients with high blood pressure. *Sem Nephrol* 1995;15:482-487.
  61. Neuringer J.R, Brenner BM. Glomerular hypertension. Cause and consequence of renal injury. *J Hypertens* 1992;10(supl.7):S91-S97.

- 
62. Parving HH, Mogensen CE, Jensen H.A, Evrin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974;1:1190-1192.
  63. Rambašek M, Fliser D, Ritz E. Albuminuria of hypertension patients. *Clin Nephrol* 1992;38(suppl.1):S40-S45.
  64. Cottone S, Vadala A, Contorno A, Mangano MT. The renal functional reserve in recently diagnosed essential hypertension. *Clin Nephrol* 1994;41:219-224.
  65. Bulpitt CJ, Beevers DG, Burler A, Coles EC, Hunt D, Mourofaure AD, Newson RB. The survival hypertensive patients and their causes of death. A report from the DHSS hypertensive care computing projects. *Hypertension* 1988;4:93-94.
  66. Pérez Blanco FJ, Azcon P, Miras F, Morales L. Microalbuminuria en la hipertensión arterial. *An Med Intern* 1998;15:55-58.
  67. Mogensen CE. Glomerular filtration rate and renal plasma flow in normal and diabetic man during elevation of blood sugar levels. *Scand J Clin Lab Invest* 1971;28:177-181.
  68. Pérez Blanco FJ, Moreno G, Cantero J, Rodríguez Cuartero A. Urinary excretion of glycosaminoglycans in patients with early diabetic nephropathy. *Nephron* 1996;73:344-345.
  69. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J.Clin.Invest.* 1985; 76:612-619..
  70. Weisstuch JM, Dworkin LD. Does essential hypertension cause endstage renal failure. *Kidney Int.* 1992; 41 (suppl 36): S33-S37.
  71. Reynetson RH, Parmley RT, Roden L. Proteinoglycans and hypertension. *Coll.Relat.Res.* 1986;6:77-101.
  72. Lipke DW, Couchman JR. Increased proteinoglycans synthesis in the cardiovascular system of coarctation hypertensive rats. *J.Cell Physiol.*1991;147:479-486.
  73. Simon G, Abraham G, Altman S. Stimulation of vascular glycosaminoglycans synthesis by subpressor angiotensin II in rats. *Hypertension* 1994 23(suppl.1):1148-1151.
  74. Cheung CK, Cockram CS, Yeung VT, Swaminatham R. Urinary excretion of transferrin by non-insulin dependent diabetics: a markers for early complication. *Clin Chem* 1989; 35:1672-1674.

75. Groggel CG, Stevenson J, Hovingh P, Linker A, Border WA. Changes in heparan sulphate correlate with increased glomerular permeability. *Kidney Int.* 1988;33:517-523.
76. Kanauchi M, Dohi K. Predictors of diabetic renal lesions in type 2 diabetes associated with microalbuminuria. *Eur J Clin Invest* 2001;31:110-112.
77. Moriguchi J, Ezaki J, Tsukahara T *et al.* Comparative evaluation of four urinary tubular dysfunction markers with special references to the effects of again and correlation for creatinine concentration. *Toxicol Lett* 2003;28:143:279-290.
78. Pérez Blanco FJ, Cabello Tapia MJ, Huertas González JM. Indicadores bioquímicos precoces de daño renal en la hipertensión arterial. *An.Med.Intern.* 1988; 15: 270-275.

# **CONCLUSIONES**

La hipertensión arterial es un proceso de afectación vascular sistémica que produce lesiones en distintos órganos, entre ellos el riñón y la retina. La excreción urinaria de Glucosaminoglicanos es un buen marcador de lesión renal a lo largo de la evolución del trastorno hipertensivo.

Tras el análisis pormenorizado de nuestros resultados, podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. Dentro de los que conocemos como parámetros bioquímicos clásicos de función renal, solamente la microalbuminuria se relaciona con el grado de retinopatía en los pacientes hipertensos. No encontramos correlación del ácido úrico y creatinina séricos, aclaramiento de creatinina y creatinina en orina.
2. Los Glucosaminoglicanos urinarios (GAG) están más elevados de forma significativa en los pacientes con retinopatía hipertensiva grados III y IV, respecto a los otros estadios de retinopatía o los controles sanos.
3. Existió correlación entre la excreción urinaria de GAG y el aclaramiento de creatinina, microalbuminuria y ácido úrico sérico solamente en los grupos de retinopatía hipertensiva avanzada.