

## Excreción de glucosaminoglicanos urinarios en pacientes hipertensos con retinopatía

### Urinary excretion of glycosaminoglycans in hypertensive patients with retinopathy

Urbano Gómez M<sup>1</sup>, Pérez Blanco F.J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UC de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Granada.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

#### Resumen

**Introducción:** Los glucosaminoglicanos (GAG) son componentes fundamentales de las membranas basales de distintos órganos, entre ellos el riñón y la retina. El objetivo de este trabajo es relacionar su excreción urinaria, uno de los más precoces indicadores de lesión, con un dato observable como es la lesión de los vasos retinianos.

**Material y métodos:** Se estudian 96 sujetos sanos tomados como control y 204 pacientes diagnosticados de hipertensión arterial esencial y distribuidos según el grado de retinopatía. Los GAG se determinaron en orina de 24 horas según un método colorimétrico.

**Resultados:** La excreción urinaria de GAG aumenta en relación al grado de retinopatía hipertensiva. Sin embargo la correlación de otros parámetros bioquímicos de lesión renal (ácido úrico sérico, aclaramiento de creatinina, microalbuminuria) con la afectación renal en el paciente hipertenso, no es tan manifiesta.

**Conclusiones:** Los GAG eliminados por la orina, utilizados como marcador de nefropatía, se relacionan con las lesiones retinianas en el hipertenso. Los GAG eliminados en orina, además de ser un marcador de nefropatía, lo es de la existencia y el grado de retinopatía en pacientes hipertensos.

**Palabras clave:** Glucosaminoglicanos, hipertensión arterial, retinopatía hipertensiva.

#### Abstract

**Introduction:** Glycosaminoglycans (GAG) are the main components of basement membranes in different organs such as the kidney and the retina. The objective of this work is link urinary excretion that accurately shows renal function changes with retinal injury.

**Material and methods:** Ninety-six healthy subjects were used as controls and 204 patients with essential arterial hypertension were divided according to the retinopathy stage. GAG were determined in 24-hour urine samples following a colorimetric method.

**Results:** GAG in urine increase depending on the stage of hypertensive retinopathy. However, the correlation of other biochemical parameters of renal injuries (such as serum uric acid, creatinine clearance, microalbuminuria) with the renal disease in the hypertensive patient is not so evident.

**Conclusions:** The GAG excreted in urine, used as a marker of kidney disease, are related to the retinal lesions in hypertensive patient. GAG are a marker of retinopathy in patients with hypertension.

**Keywords:** Glycosaminoglycans, arterial hypertension, hypertensive retinopathy.

#### INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha encontrado un incremento progresivo en la incidencia y prevalencia de la hipertensión arterial y representa una de las patologías con mayor morbilidad. 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 mejora de la salud de la población (1).

El cerebro, corazón y riñón son los principales órganos diana en la hipertensión. En las últimas décadas las manifestaciones cerebro-vasculares han descendido y también las coronarias (2). En contraposición la insuficiencia renal crónica de origen hipertensivo aumenta.

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, 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. La patogenia de la hipertensión involucra alteraciones estructurales de las arteriolas de resistencia, que se engloban en los términos de "remodelado e hipertrofia". Estas participan también 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.

Los vasos oculares son especialmente sensibles a los cambios de presión arterial, y es el único lugar del organismo en el que estos pueden observarse de forma no invasiva. Las manifestaciones oculares de la hipertensión arterial incluyen la vascularización de la retina, coroides y nervio óptico (3,4)

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 periarteriolares, edema macular y retiniano, coroidopatía, lesión del epitelio pigmentario, desprendimiento seroso de la retina, y la neuropatía óptica hipertensiva (5,6).

Con presiones arteriales, incluso por debajo de los límites de la normalidad, se observaron alteraciones a nivel renal con elevación en la creatinina sérica (7) y excreción urinaria de albúmina (8), datos que se relacionaron con la evolución de la nefropatía. Surgieron por tanto, aumento de una serie de pruebas bioquímicas que determinaban en cierta medida, el estadio evolutivo de la nefropatía y se denominaron "marcadores de función renal", y que uno de los más precoces indicadores de lesión, es la excreción urinaria de glucosaminoglicanos (GAG).

La finalidad de este trabajo es relacionar la excreción de GAG urinaria (fiel reflejo de la alteración de la función renal aún en los estadios iniciales de la nefropatía) con un dato objetivable como es la lesión de los vasos retinianos en la hipertensión arterial.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos un total de 300 personas distribuidas de la siguiente forma:

### Grupo control

Constituido por 96 sujetos sanos cuya edad osciló entre 19 y 86 años, 47 eran hombres y 49 mujeres. En ellos no había antecedentes de hipertensión arterial o diabetes mellitus y no estaban bajo ningún tipo de medicación o dieta especial.

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

### Grupo de hipertensión arterial

Formado por 204 pacientes diagnosticados de hipertensión arterial según los criterios de la European Society of Hypertension (9). Procedían de diferentes consultas del área Hospitalaria Sur de Granada. Tras su inclusión en el estudio fueron distribuidos según el 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 arteriosclerosis, junto a manifestaciones de esclerosis vascular relacionadas con la edad, se decide utilizar una clasificación propia, 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 presentaban. Como es posible cualquier combinación de lesiones en un mismo paciente dependiendo de la severidad y duración de la hipertensión se asociaron las dos clasificaciones para establecer el grado de retinopatía: Keith-Wagener-Barker y la de Scheie.

Grado I: Lo componía 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%). Grado II : Se componía de 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%). 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 %). 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 %).

Tras el diagnóstico de hipertensión arterial, se rellena un protocolo encaminado a determinar aspectos que pueden tener interés en la evaluación de los resultados.

En la anamnesis se reseña el tipo de hipertensión (primaria o secundaria), tiempo desde que fue diagnosticado y el tratamiento que sigue. Es importante indicar el fármaco o fármacos antihipertensivo que estaban tomando y la dosis. Se descartan aquellos pacientes en tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina, por el efecto que estos tienen sobre la excreción renal de albúmina y de enzimas. Se excluyeron todos los pacientes diabéticos o con nefropatías parenquimatosas, síndrome nefrótico o pielonefritis. También cuando había infección urinaria.

La determinación cuantitativa de GAG se realizó en orina de 24 horas, por método colorimétrico con CPC (10).

## RESULTADOS

La edad de nuestros pacientes fue de 50,4  $\pm$ 13,0 años en los hipertensos con retinopatía grado I, de 57,8 $\pm$

10,1 años en los hipertensos del grado II, de 61,0  $\pm$ 10,1 años en los de retinopatía hipertensiva grado III y de 66,1 $\pm$ 12,6 años en los de retinopatía hipertensiva grado IV. Los del grupo control, sanos presentaron una edad media de 58,8 $\pm$ 19,6 años.

Respecto al género, en el grupo de hipertensos con retinopatía grado I, el 37,9% eran hombres frente a un 62,1% de mujeres; en los del grado II, la proporción era 41,7% frente a 58,3%; en los del grado III, el 37,8% frente al 62,2%, y en los 8 pacientes con retinopatía grado IV el porcentaje era del 31,3% hombres frente a un 68,8% de mujeres. En el grupo control, se observaron un 49% de hombres frente al 51% de mujeres.

En el estudio del ácido úrico sérico, encontramos una media de 329,68  $\pm$ 76,46  $\mu$ mol/l en los hipertensos con retinopatía grado I, de 341,7 $\pm$ 99,62  $\mu$ mol/l en los hipertensos con retinopatía grado II, de 352,58 $\pm$ 93,61  $\mu$ mol/l en los hipertensos con retinopatía grado III, de 364,94 $\pm$ 101,43  $\mu$ mol/l en el grupo de hipertensos con retinopatía grado IV y de 320,64 $\pm$ 81,52  $\mu$ mol/l en el grupo de controles.

La creatinina sérica fue de 77,39  $\pm$  14,51  $\mu$ mol/l en el grupo de hipertensos con retinopatía grado I, de 89,02  $\pm$  16,90  $\mu$ mol/l en los hipertensos con retinopatía grado II, de 85,3 $\pm$ 18,56  $\mu$ mol/l en los hipertensos con retinopatía grado III, de 81,32 $\pm$ 14,94 en los hipertensos con retinopatía grado IV y en los sanos del grupo control de 93,91 $\pm$ 68,81  $\mu$ mol/l.

El aclaramiento de creatinina fue de 1,33 $\pm$ 0,31 ml/seg en los hipertensos con retinopatía grado I, de 1,06  $\pm$ 0,28 ml/seg en los hipertensos con retinopatía grado II, de 1,07 y 0,28 ml/seg en los hipertensos con retinopatía grado III, de 1,01 $\pm$ 0,23 ml/seg en los hipertensos con retinopatía grado IV y de 1,13 $\pm$ 0,55 ml/seg en el grupo control.

Respecto a la microalbuminuria, el grupo de pacientes hipertensos con retinopatía grado I presentó una media de 110,00 $\pm$ 89,60  $\mu$ mol/ml, siendo en los hipertensos con retinopatía grado II de 178,28 $\pm$ 166,68  $\mu$ mol/ml, de 254,37 $\pm$ 393,59  $\mu$ mol/ml en los hipertensos con retinopatía grado III, de 403,33 $\pm$ 348,09  $\mu$ mol/ml en los hipertensos con retinopatía grado IV y en el grupo de controles de 15,01 $\pm$ 25,83  $\mu$ mol/ml .

Los niveles medios de creatinina urinaria en los distintos grupos de nuestro estudio, fueron de 10,27 $\pm$ 5,86 mmol/dl en

los hipertensos con retinopatía grado I, de  $9,42 \pm 4,43$  mmol/dl en los hipertensos con retinopatía grado II, de  $9,69 \pm 5,75$  mmol/dl en los hipertensos con retinopatía grado III y de  $9,00 \pm 5,35$  mmol/dl en el grupo de hipertensos con retinopatía grado IV. En los sujetos del grupo control, los niveles fueron de  $7,29 \pm 3,35$  mmol/dl.

El estudio de la excreción urinaria de GAG en los distintos grupos de nuestra investigación reveló una media de  $21,40 \pm 8,98$  U/gr de creatinina en los pacientes hipertensos con retinopatía grado I, siendo en los hipertensos con retinopatía grado II de  $25,39 \pm 12,69$  U/gr de creatinina, en los hipertensos con retinopatía grado III de  $49,06 \pm 24,17$  U/gr de creatinina, en los hipertensos con retinopatía grado IV de  $32,93 \pm 11,70$  U/gr de creatinina y de  $18,86 \pm 10,37$  U/gr de creatinina en los sujetos del grupo control (Tabla 1 y Figura 1).

	CONTROLES 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

Tabla 1. Excreción urinaria de los GAG en los distintos grupos GAG urinaria expresada en U/g de creatinina

Nº.- Número de casos  
 M.- Media  
 DE.- Desviación Estándar  
 EEM.- Error Estándar de la Media

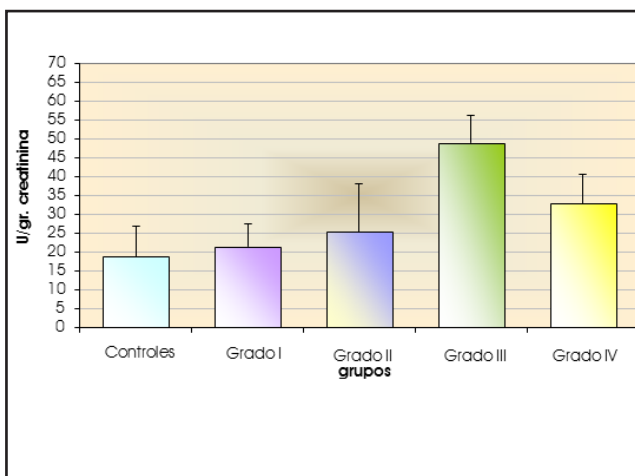


Figura 1. Excreción urinaria de GAG, expresada en U/g creatinina, en los controles y en los diferentes grados de nefropatía.

En el estudio comparativo entre el ácido úrico sérico de sujetos sanos e hipertensos con diferentes grados de retinopatía, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los mismos, excepto en la retinopatía grado III ( $p < 0,01$ ); respecto a la creatinina sérica fue significativa la comparativa entre controles sanos y el grado I de retinopatía ( $p < 0,05$ ), al igual que el aclaramiento de creatinina ( $p < 0,05$ ). La microalbuminuria fue significativa en todas las comparaciones entre los controles y los distintos grupos de retinopatía, grado I ( $p < 0,001$ ), grado II ( $p < 0,05$ ), grado III ( $p < 0,01$ ), grado IV ( $p < 0,05$ ). La comparación de la excreción GAG urinaria entre controles y los distintos grupos de retinopatía fue significativa en las retinopatías avanzadas (grado III  $p < 0,01$  y grado IV  $p < 0,001$ ). La excreción de creatinina urinaria resultó significativa en la comparación entre los controles y el grupo de retinopatía grado I ( $p < 0,05$ ), grado II ( $p < 0,01$ ) y grado III ( $p < 0,01$ ), no así en la comparación entre controles y retinopatía grado IV (Tabla 2).

En el estudio comparativo de las diferentes variables entre los hipertensos, atendiendo a su grado de retinopatía (Tablas 3 y 4), destacamos la significación estadística obtenida en la comparación entre los pacientes con retinopatía I y II en cuanto a los niveles de creatinina sérica ( $p < 0,01$ ), y el aclaramiento de creatinina ( $p < 0,001$ ). Estos parámetros también fueron significativos en la comparación entre retinopatía grado I y grado III ( $p < 0,05$  y  $p < 0,001$ , respectivamente); asimismo el aclaramiento de creatinina fue significativo en la comparación entre retinopatía grado I y grado IV ( $p < 0,01$ ).

En la comparación de los demás parámetros (microalbuminuria, creatinina urinaria) no se obtuvo significación. La excreción urinaria de GAG presentó diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos de retinopatía hipertensiva excepto entre los grupos I y II y entre los grupos III y IV.

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

Tabla 2. Comparación de las variables estudiadas entre controles y retinopatía. \*Significación estadística.

	RETINOPATÍA GRADO I/ GRADO II	RETINOPATÍA GRADO II/ GRADO III	RETINOPATÍA GRADO III/ GRADO IV
EDAD	t= 0,006	t=0,070	t=0,072
	p< 0.01*	p=0,070	p=0,142
ÁCIDO ÚRICO SÉRICO	t=0,578	t=0,511	t=0,626
	p=0,553	p=0,522	p=0,651
CREATININA SÉRICA	t=0,003*	t=0,246	t=0,405
	p<0,01*	p =0,230	p=0,336
ACLARAMIENTO DE CREATININA	t=3,770	t=0,100	t=0,701
	p<0,001*	p=0,920	p=0,485
MICROALBUMINURIA	t=0,247	t=0,105	t=0,443
	p=0,140	p=0,260	p=0,475
GAG URINARIA	t=0,825	t=0,001	t=0,284
	p=0,703	p<0,01*	p=0,103
CREATININA URINARIA	t=0,474	t=0,767	t=0,650
	p=0,504	p=0,743	p=0,636

Tabla 3. Comparación de las diferentes variables entre los distintos grupos de retinopatía. \*Significación estadística.

	RETINOPATÍA GRADO I/ GRADO III	RETINOPATÍA GRADO I/ GRADO IV	RETINOPATÍA GRADO II/ GRADO IV
EDAD	t= 0,001	t=0,001	t=0,010
	p< 0.001*	p<0,001*	p<0,05*
ÁCIDO ÚRICO SÉRICO	t=0,227	t=0,195	t=0,425
	p=0,177	p=0,237	p=0,433
CREATININA SÉRICA	t=0,033	t=0,394	t=0,110
	p<0,05*	p =0,400	p=0,095
ACLARAMIENTO DE CREATININA	t=4,226	t=3,445	t=0,605
	p<0,001*	p=<0,01*	p<0,547
MICROALBUMINURIA	t=0,323	t=0,064	t=0,666
	p=0,079	p=0,167	p=0,497
GAG URINARIA	t=0,001	t=0,001	t=0,009
	p<0,001*	p<0,001*	p<0,01*
CREATININA URINARIA	t=0,635	t=0,479	t=0,758
	p=0,640	p=0,468	p=0,781

Tabla 4. Comparación de las diferentes variables entre los distintos grupos de retinopatía. \*Significación estadística.

### DISCUSIÓN

Las complicaciones de la hipertensión se deben directamente al aumento de la presión arterial en sí misma (11) (encefalopatía, hemorragia cerebral, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, disección aórtica), o son debidas a múltiples causas con participación variable de la hipertensión (12) (trombosis cerebral, enfermedad coronaria ó síndrome de claudicación) Sin embargo, los datos epidemiológicos muestran con claridad la importante contribución de la hipertensión a las enfermedades arterioscleróticas (13).

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 vascularización para detectar cambios posteriores.

Es sabido que las tasas de morbilidad y mortalidad están aumentadas en pacientes hipertensos en comparación con los sujetos normotensos (3), si bien pueden reducirse mediante un diagnóstico precoz y un seguimiento adecuado del paciente durante el resto de su vida (14).

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 (15). 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 (16). Por otra parte, es infrecuente la recurrencia de una oclusión arterial, si bien la tasa de mortalidad por infarto de miocardio es significativamente mayor (17).

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 anatomopatológico, las principales alteraciones de los grados más leves de hipertensión son: hialinización y esclerosis de las arteriolas aferentes denominadas nefroesclerosis hipertensiva (18).

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 .

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. Son múltiples, con diferente grado de especificidad y complejidad en su determinación, y entre ellos destacamos parámetros bioquímicos como la hipeuricemia(19), creatinemia, cistatina sérica(20), proteínas anormalmente elevadas en orina (β-2 microglobulina o microalbuminuria), y glucosaminoglicanos urinarios (GAG) cuya excreción está aumentada. En relación a este último ya hemos comprobado en trabajos previos como es su comportamiento en la nefropatía hipertensiva y diabética (21,22).

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 cambios vasculares hipertensivos puros y los de la esclerosis arteriolar, hace muy difícil realizar una clasificación de las alteraciones vasculares retinianos debidos puramente a la hipertensión .

En el presente trabajo ponemos de manifiesto, que 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.

Hemos estudiado una serie de parámetros bioquímicos clásicos de función renal, como son el ácido úrico y creatinina séricas, microalbuminuria, creatinina en orina y aclaración de cratinina y sus resultados los comparamos con la excreción urinaria de GAG. Clínicamente se han considerado estos como el marcador más sensible de daño tubular, y con importante valor para distinguir entre daño glomerular y tubular (23). 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 estas células (24).

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 glomerulosclerosis, lesión fundamental de la nefropatía hipertensiva (25).

En un principio se comprobó que eran los GAG los que se alteraban en el riñón hipertenso. Estudios experimentales comprueban el incremento del ácido hialurónico y otros GAG en la matriz extracelular renal de los pacientes hipertensos (26) y se utiliza de forma sistematizada su excreción urinaria para evaluar el grado de afectación renal (27).

En nuestro estudio comprobamos como la excreción urinaria de GAG va en aumento en relación con el grado de retinopatía hipertensiva. A la vista de estos resultados podemos afirmar que la excreción urinaria de GAG, utilizada 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. Las alteraciones vasculares 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. Sin embargo, a nivel de la retina sí observamos estas alteraciones vasculares de forma directa y la descripción de las lesiones en los estadios incipientes de retinopatía, son muy subjetivas. También podemos atribuir los cambios vasculares a la hipertensión, sin contemplar 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 éstas 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. Por tanto los GAG eliminados en orina son un marcador de retinopatía avanzada.

## REFERENCIAS

1. Wright JD, Hughes JP, Ostchega Y et al. Mean systolic and diastolic blood pressure in adults age 18 and over in the United States 2001-2008. *Natl Health Stat Report* 2011;1:1-17.
2. Rossignol P, Hosseini K, Tropeano AI, Fay R, Tsassaris a, Guillemin F, Mounier-Vehier C. Target organ damage assessment in French hypertensive patients without established cardiovascular or renal disease: results of the PREVENT-A study. *J Hypertens* 2013;31:177-185.
3. Kawasaki R, Cheung N, Wang JJ, Klein R, Klein BEK, Cotch MF, Sharrett AR, Shea S, Islam A, Wong TY. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Hypertens* 2009; 27: 2386-2393.
4. Wong TY, Wong T, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007; 369: 425-429.
5. Gudmundsdottir H, Tearnoy NC, Straud AH. Blood pressure development and hypertensive retinopathy: 20-years follow-up of middle-aged normotensive and hypertensive men. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 505-509.
6. Hurcomb PG, Wolffsohn JS, Napper A. Ocular signs of systemic hypertension: a review. *Ophthalm Physiol Opt* 2001; 21:430-440.
7. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, Klag MJ. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001; 161: 1207-1211.
8. Shantha GP, Kumar AA, Bhaskar E. Hypertensive retinal changes, a screening tool to predict microalbuminuria in hypertensive patient: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1839-1843.
9. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European Society of Hypertension Task force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-2158.
10. Kodama C, Kodama T, Yosizawa Z. Methods for analysis of urinary glycosaminoglycans. *J Chromatogr* 1988; 429:293-313.
11. De Simone G, Devereux RB, Chinali M et al. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47:162-167.
12. 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.
13. Kivimaki M, Batty GD, Singh-Manoux A et al. validating the Framingham Hypertension Risk Score: results from the Whitehall II study. *Hypertension* 2009; 54: 496-503.
14. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000, 118: 351-360.
15. Dodson PM, Kritzing EF. Medical cardiovascular treatment trials: relevant to medical ophthalmology in 1997. *Eye* 1997;11: 3-11.
16. 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.
17. Cheung N, Bluemke DA, Klein R et al. retinal arteriolar narrowing and left ventricular remodeling the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 48-53.
18. Khosla N, Kalaizidis R, Bakris GL. The kidney, hypertension, and remaining changes. *Med Clin N Am* 2009; 93: 697-703.
19. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res*. 2011; 63: 102-110.
20. Menon V, Shlipak MG, Wang X et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 19-27.
21. Pérez Blanco FJ, Morales Camacho L, Miras Parra FJ, Rodríguez Cuartero A. Urinary glycosaminoglycans and their relationship to microalbuminuria in arterial hypertension. *Nephron* 1999;81: 444-445.
22. Perez Blanco FJ, Muñoz Casaubón T, Miras Parra FJ, Pérez Chica G, Rodríguez Cuartero A. Urinary activity of betaglucuronidase and excretion of glycoaminoglycans in the diagnosis of diabetic nephropathy. *Clin. Nephrol.* 2000; 53:156-158.
23. 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.

24. Vlahu CA, Lemkes BA, Struij DG, Koopman MG, Krediet RT, Vink H. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1900-1908.

25. McCarty KJ, Wassenhove-McCarty DJ. The glomerular basement membrane as a model system to study the bioactivity of heparan sulfate glycosaminoglycans. *Microsc Microanal* 2012; 18: 3-21.

26. Simon G, Abraham G, Altman S. Stimulation of vascular glycosaminoglycans synthesis by subpressor angiotensin II in rats. *Hypertension* 1994; 23(suppl.1):1148-1151.

27. Afyonku E, Yilmaz G, Yilmaz FM, Yücel D. Performance of different screening methods for the determination of urinary glycosaminoclycans. *Clin Chem Lab Med* 2012; 15: 1-4.