

TESIS DOCTORAL  
UNIVERSIDAD DE GRANADA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**ESTUDIO DE  
N-ACETIL-B2-GLUCOSAMINIDASA  
Y OTROS MARCADORES DE DAÑO  
RENAL EN  
NEFROANGIOESCLEROSIS  
HIPERTENSIVA.**

M<sup>a</sup> DOLORES MANJÓN RODRIGUEZ

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: María Dolores Manjón Rodríguez  
D.L.: GR 3212-2010  
ISBN: 978-84-693-4418-7

MANUEL MANJÓN GARCIA Doctor en Medicina, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Granada y Especialista Facultativo de Área del Hospital Universitario San Cecilio de Granada

CERTIFICA:

Que D<sup>a</sup> María Dolores Manjón Rodríguez ha realizado en el Departamento de Medicina bajo mi dirección la Tesis Doctoral titulada:

**Estudio del N-acetil beta-2 glucosaminidasa y otros marcadores de daño renal en la nefroangiosclerosis hipertensiva**, que ha concluido con todo aprovechamiento.

El que suscribe ha revisado el presente trabajo y lo considera apto para su aprobación para la Comisión correspondiente.

Granada 19 Abril 2010

FRANCISCO JOSÉ PÉREZ BLANCO, Profesor Titular de Medicina Interna de la Universidad de Granada.

CERTIFICA:

Que D<sup>a</sup> María Dolores Manjón Rodríguez ha realizado en el Departamento de Medicina bajo mi dirección la Tesis Doctoral titulada:

**Estudio del N-acetil beta-2 glucosaminidasa y otros marcadores de daño renal en la nefroangiosclerosis hipertensiva**, que ha concluido con todo aprovechamiento.

El que suscribe ha revisado el presente trabajo y lo considera apto para su aprobación para la Comisión correspondiente.

Granada 19 Abril 2010

# **INDICE**

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>Páginas 1-115</b>
<b>1.1. MATRIZ EXTRACELULAR.....</b>	<b>3-11</b>
<b>A SUST. FUNDAMENTAL AMORFA.....</b>	<b>5-8</b>
<b>B.SUST. FUNDAMENTAL CONFIGURADA.....</b>	<b>9-11</b>
<b>1.2. MEMBRANA BASAL GLOMERULAR.....</b>	<b>12-16</b>
<b>1.3. GLUCOSAMINOGLICANOS.....</b>	<b>17-54</b>
<b>A.CARACTERÍSTICASBIOQUIMICO</b>	
<b>ESTRUCTURALES.....</b>	<b>17-25</b>
<b>B.FUNCIÓN,BIOSINTESISYDEGRADACION...26-32</b>	
<b>C.GAG URINARIOS EN ENFERMEDADES</b>	
<b>RENALES Y SISTÉMICAS.....</b>	<b>33-43</b>
<b>1.4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....</b>	<b>55-78</b>
<b>A.EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>58-65</b>
<b>B.REPERCUSION ORGÁNICA.....</b>	<b>66-75</b>
<b>1.5. NEFROANGIOESCLEROSIS.....</b>	<b>79-96</b>
<b>A.EVALUACION DE LA FUNCIONRENAL EN EL</b>	
<b>PACIENTE HIPERTENSO.....</b>	<b>85-88</b>
<b>B.DIAGNOSTICO DE LA</b>	
<b>NEFROANGIOESCLEROSIS BENIGNA.....</b>	<b>89-91</b>
<b>1.6. MARCADORES DE DAÑO RENAL.....</b>	<b>97-128</b>
<b>A. HIPERURICEMIA.....</b>	<b>102-103</b>
<b>B. MICROALBUMINURIA.....</b>	<b>104-105</b>
<b>C. B2 MICROGLOBULINA.....</b>	<b>106-107</b>
<b>D. N-ACETIL-GLUCOSAMINIDASA.....</b>	<b>108-115</b>

<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>129-134</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>135-150</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>151-226</b>
<b>A. CONTROLES.....</b>	<b>152-154</b>
<b>B. PACIENTES ESTUDIADOS.....</b>	<b>155-179</b>
<b>C. VARIABLES CUANTITATIVAS.....</b>	<b>180-183</b>
<b>D. VARIABLES CUALITATIVAS.....</b>	<b>184-185</b>
<b>E. ESTUDIO ESTADÍSTICO.....</b>	<b>187-224</b>
1. Estudio comparativo sobre medias en poblaciones con distribución normal-T Student-.....	<b>188-194</b>
2. Análisis de regresión y diafragmas de dispersión (nube de puntos).....	<b>195-224</b>
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>227-252</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>253-256</b>

# **1. INTRODUCCIÓN**





## 1.1. MATRIZ EXTRACELULAR

La matriz extracelular está integrada por una sustancia amorfa y fibras. La sustancia amorfa o básica es un material líquido y viscoso que, dependiendo de la preponderancia de sus componentes y de la cantidad de moléculas de hidratación o de impregnación que contenga, adquiere diversas consistencias: fluída y viscosa (*tejido conjuntivo laxo*), más o menos densa (*matriz cartilaginosa*) o totalmente dura (*matriz ósea calcificada*).

La matriz extracelular esta constituida por un conjunto de macromoléculas localizadas por fuera de las células que forman parte del ecosistema donde las células realizan sus funciones vitales: multiplicación, procesos bioquímicos y fisiopatologicos indispensables para la supervivencia de los tejidos vitales de los organismos vivos de las diferentes especies.

Estas moléculas son sintetizadas por las mismas células o provienen de la corriente sanguínea (1)

Las macromoléculas comprometidas en la formación de la matriz extracelular son:

- Sistema colágeno (2)
- Sistema elástico (3)
- Glicosaminoglicanos (4)
- Glicoproteínas de adhesión (5) : Laminina  
Fibronectina  
Tenascina  
Trombospondina....

Cada una desempeña funciones de manera integrada con los demás esto hace que la matriz sea calificada como un verdadero complejo funcional.

Los colágenos y sistema elástico constituyen la arquitectura de la matriz extracelular.

Las glicoproteínas actúan como moléculas de adhesión del sustrato intracelular importantes en las interacciones célula-célula y célula-matriz.

Los glicosaminoglicanos y proteoglicanos tienen un papel fundamental en el equilibrio ácido-base e hidroelectrolítico. (1,2)

Como hemos dicho la matriz extracelular está integrada por (6):

**A. SUSTANCIA FUNDAMENTAL AMORFA O NO CONFIGURADA**

**B. SUSTANCIA FUNDAMENTAL CONFIGURADA**

### **A. SUSTANCIA FUNDAMENTAL AMORFA O NO CONFIGURADA (S.F.A.) (6)**

Rellena el espacio entre las células y las fibras.

Estará formado por:

- Glucosaminoglicanos
- Glucoproteínas
- Fluido tisular.

#### 1. GLUCOSAMINOGLICANOS (GAG):

Cadenas muy largas de hidrocarburos formados por la unión de disacáridos.

##### 1. A. GAGs no sulfatados:

- Acido hialurónico: Especie de gel muy viscoso que se encuentra en las articulaciones formando el líquido sinovial y en el tejido conjuntivo laxo.

##### 1. B GAGs sulfatados:

- Dermatan sulfato: Se encuentra en la dermis, ligamentos y tendones.
- Condroitín sulfato: Se encuentra en el cartílago hialino y elástico.
- Heparán Sulfato: Se encuentra en láminas basales de los epitelios.
- Queratán sulfato: Se encuentra en hueso, cartílago y córnea

## INTRODUCCIÓN

---

TIPO DE GAG	DISACARIDO	DISTRIBUCIÓN
AC. HIALURÓNICO	ácido glucurónico + N- acetilglucosamina	-tejido conectivo -piel -cartílago -líquido sinovial
CONDROITIN SULFATO	Ácido glucurónico + N- acetilgalactosamina	-cartílago -hueso -piel -córnea -pared arterial
DERMATÁN SULFATO	Ácido glucurónico (ác. Idurónico) + N- acetilgalactosamina	-piel -vasos sanguíneos -corazón
HEPARÁN SULFATO	Ácido glucurónico (ác. idurónico) + N- acetilglucosamina	-membranas basales -pulmón -vasos sanguíneos -corazón -sangre
QUERATÁN SULFATO	Galactosa + N- acetilglucosamina	-cartílago -córnea -discos intervertebrales

Se unirán a una proteína central y van a formar una estructura llamada proteoglicanos, constituidos por hidratos de carbono (aproximadamente en un 90%) y proteínas

Y a su vez se van a unir a ac. Hialurónico y a fibras de colágeno.

## INTRODUCCIÓN

PROTEOGLICANO	PROTEÍNA(pm)	GAG tipo	GAG N°	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓNES
Agrecano	210000	Condroitin sulfato + queratán sulfato	130	Cartílago	Soporte mecánico
Betaglicano	36000	Condroitin sulfato /dermatán sulfato	1	Superficie celular. Matriz extracelular	Unirse a TGF-B
Decorina	40000	Condroitin sulfato /dermatán sulfato	1	Tej.conectivos	Unirse a colágeno I Unirse a TGF-B
Perlecano	600000	Heparán sulfato	2-15	Lamina basal	Soporte y filtro
Serglicina	20000	Condroitin sulfato /dermatán sulfato	10-15	Gránulos secretorios en leucocitos	Ayuda a almacenar moléculas
Sindecano	32000	Condroitin sulfato /heparán sulfato	1-3	Fibroblastos Superficie de las c.epiteliales.	Adhesión celular Unirse a TGF-B

Los proteoglicanos forman un gel en el que están embebidas todas las proteínas fibrosas de la matriz extracelular. Los proteoglicanos son altamente hidrófilos debido a que los grupos sulfato y carboxilo de los GAGs retienen iones positivos (sodio) junto a agua y esto hace que:

- el tejido mantenga su turgencia y no se desforme por fuerzas compresivas
- Puedan difundir con facilidad los nutrientes hasta las células.

Además los proteoglicanos se encargan también de modular la actividad de las citoquinas. (9)

### 2. GLUCOPROTEÍNAS:

Están formadas por hidratos de carbono y proteínas.

Sirven para unir células con fibras.

- Fibronectina: Une fibras de colágeno y fibroblastos (7,8)
- Condronectina: Une fibras de colágeno y condrocitos.
- Osteonectina: Une fibras de colágeno y osteocitos.
- Laminina: Se encuentra en la lámina basal. Sirve para unir células epiteliales con heparán sulfato y con fibras de colágeno IV

### 3. FLUIDO TISULAR:

Formado principalmente por agua con algunos iones y algunas proteínas plasmáticas. Es importante ya que supone alrededor del 25% de agua que tiene un animal. Se libera a nivel de los capilares venosos y los ganglios linfáticos. Tiene que haber un equilibrio porque si sale más líquido de lo que reabsorbe se produce edema.

### **B. SUSTANCIA FUNDAMENTAL CONFIGURADA (S.F.C.) (6)**

#### 1. FIBRAS DE COLÁGENO:

Existen varios tipos (5):

- Fibras de colágeno I: Es el más abundante (90% del colágeno total) más fuerte y resistente.

Se localiza en hueso, ligamentos, tendones, piel y córnea.

- Fibras de colágeno II: Menos resistente. Se localiza en cartílago hialino, elástico, núcleo pulposo de los discos intervertebrales y humor vítreo

- Fibras de colágeno III (fibras reticulares): Se localizan en los órganos parenquimatosos sobre todo en los órganos linfoides, vasos sanguíneos, músculo liso, nervios, pulmón

- Fibras de colágeno IV y V: Se localizan en la lámina basal.

El colágeno da resistencia y flexibilidad a los órganos para mayor elasticidad.

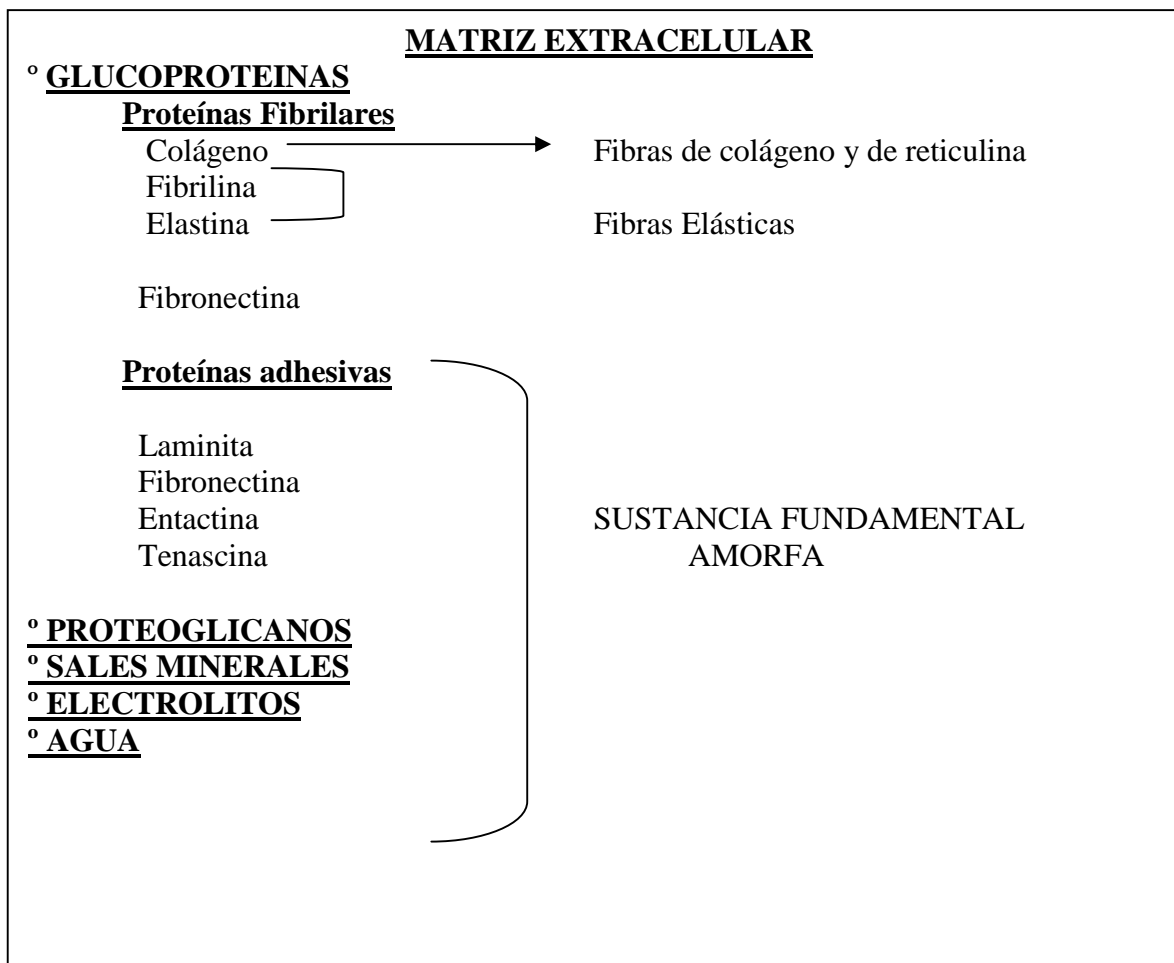
**2. FIBRAS RETICULARES: (1)**

Formadas por fibras de colágeno tipo III, glucoproteínas y proteoglicanos.

Sintetizan células reticulares, fibras musculares lisas y fibroblastos.

**3. FIBRAS ELÁSTICAS: (1)**

Están localizadas en arterias, piel y cápsulas de los órganos.





### **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Silvera Arenas L, Barrios de Zurbarán C. La Matriz Extracelular: El ecosistema de la célula. Salud Uninorte. Barraquilla (col.), 2002. 16: 9-18.
2. Albert B., Bray D., Roberts K. y Watson J. Cell adhesion, cell junctions and the extracellular matrix. In molecular Biology of Cell, 2ª ed., 1989 : 791-836
3. Shiki H., Nisshimo T., Uyama H. et all. Alteration in extracellular Matros components and integrins in patients with preeclamptic nephropathy. Virch. Arch. 1996; 427: 567-573.
4. Burgerson MK New collagens, new concepts. Ann Rev. Cell Biol 1988;.4: 551-577.
5. Burgerson MK y Olsen BR. The contribution of collagenuns proteins to tissue specific matriz assembles. Curr. Opinion Cell Biol. 1990 ;2 : 830-838.
6. Albert B. et all. Molecular Biology of the cell, 4ª ed.2002.
7. Babiarez B., Romagnano S., Afonso S. y Kurilla G. Localization and expresión of fibronectin during Mouse decidualitation in vitro : Mechanisms of cell; Matrix interactions. Dev. Dyn. 1996 ; 206 : 330-342.
8. Carnemolla B, Balza y Siri A. et al. A tumor associated fibronectin isoform generated by alternative Splicing of Messenger RNA precursors. J Cell Biol. 1989 ; 108 : 1139-1148.
9. Schaefer L., Gröne HJ., Raslik I. Small proteoglycans of normal adult human kidney : Distinct expression patterns of decorin, biglycan, fibromodulin, and lumican. Kidney international 2000;58: 1557-1568.

## **1.2. MEMBRANA BASAL GLOMERULAR**

La pared de los capilares glomerulares está constituida por una membrana basal revestida por el interior por un endotelio y en su exterior por los podocitos.

Las células endoteliales separan la membrana basal glomerular de la luz capilar.

Su citoplasma aplanado presenta orificios de 25-60 nm de diámetro y recibe el nombre de lamina fenestrada (1).

La membrana basal glomerular de 315nm de grosor es de máxima importancia en la filtración renal porque actúa como una criba de diversas sustancias: permitiendo el paso de aquellas sustancias de tamaño pequeño que no tengan una fuerte carga negativa neta ; así como impide el paso de macromoléculas grandes o con carga negativa.

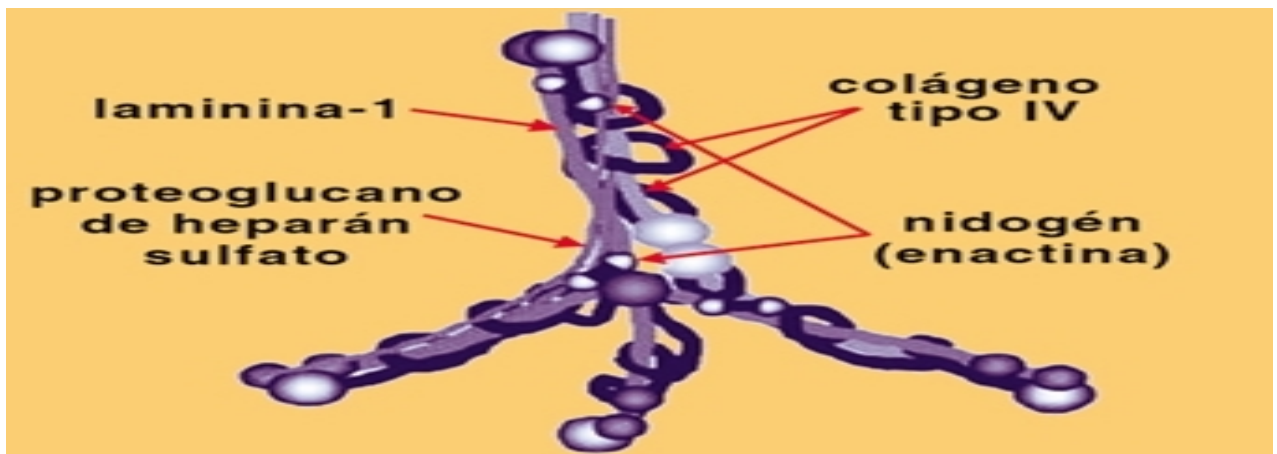
La pared capilar glomerular es capaz de excluir a la mayoría de proteínas plasmáticas y permitir el paso de agua, pequeñas moléculas de soluto e iones.

La membrana basal glomerular está compuesta por una capa densa (lamina densa) y otras dos capas más delgadas y electrotransparentes (laminas raras externa e interna).

Las células endoteliales y epiteliales adyacentes segregan glicoproteínas como colágeno IV, laminina, fibronectina, entactina/ nidogeno y varios proteoglucanos del heparansulfato entre ellos perlecano y la agrina que en conjunto constituyen su estructura.

El colágeno IV es su principal componente de la membrana basal glomerular.

Todas estas sustancias forman un enredado. Las hebras que forman la red consisten en agregados de, al menos, cinco sustancias: el colágeno tipo IV, tres glucoproteínas: laminina, nidogén y fibronectina, y un proteoglicano el heparán sulfato.



La membrana basal glomerular posee unos lugares fijos con carga negativa que influyen en la filtración de macromoléculas.

Caulfield y Farguhar demostraron la existencia de zonas aniónicas en sus tres capas mediante el empleo de la proteína catiónica lisozima. Otros estudios que utilizaron ferritina catiónica y rojo de rutenio (un colorante también catiónico) han revelado la presencia de un entramado aniónico en las láminas raras externas e internas con un espaciado de 60nm que puede contribuir a la formación de la barrera iónica.

Kanwar y Farguhar comprobaron que los puntos aniónicos de la mb basal glomerular constan de glucosaminoglicanos ricos en heparansulfato.

Los glucosaminoglicanos contribuyen a determinar las propiedades de la permeabilidad a las proteínas plasmáticas en la membrana basal glomerular (2).

Además Kanwar y Rosenweig propusieron que los glucosaminoglicanos podrían servir como anticoagulantes a este nivel.

La pared capilar glomerular funciona como un filtro que permite el paso de moléculas pequeñas pero impide el paso de los que tienen un tamaño como el de la albúmina (> 70 KDa) o mayor.

La pared capilar glomerular posee propiedades selectivas frente a tamaño y carga.

Para atravesarla una molécula ha de pasar sucesivamente por:

- Endotelio
- Membrana basal glomerular
- Diafragma de la hendidura.epitelial.



El endotelio fenestrado con su carga superficial negativa excluye a los elementos formes de la sangre y probablemente sirve para determinar que proteínas acceden a la membrana basal glomerular.

La membrana basal glomerular es la principal estructura responsable de que entre las propiedades permeables del glomerulo se incluya la selectividad respecto a la carga.

Los estudios con marcadores ultraestructurales han proporcionado datos indicativos de que la membrana basal glomerular supone una barrera selectiva tanto para el tamaño como para la carga.

Caulfield y Farguhar administraron una infusión de dextranos de diverso peso molecular a ratas y demostraron que la filtración dependía del tamaño molecular y que la membrana basal glomerular constituía la principal barrera en este sentido los glucosaminoglicanos con carga negativa intervienen significativamente en el establecimiento de la barrera selectiva para la carga que restringe el paso de moléculas de carga negativa.

Estos estudios han sugerido que la integridad de la membrana basal glomerular es clave para el mantenimiento de la función de permeabilidad de la barrera al agua, pequeños solutos, iones y proteínas de menor tamaño

El aclaramiento de las moléculas catiónicas supera al de las neutras o aniónicas (3).

Existen cambios de la composición de la membrana basal en función de la edad:

- Incremento de los componentes colagenos.
- Decremento de glucosaminoglicanos.

Estos cambios pueden ser causados por el incremento de la permeabilidad de la MBG que se produce con la edad (4)

### **BIBLIOGRAFIA:**

1. Barry M. Brenner. EL RIÑÓN. Tratado de Nefrología. 7ª ed.2007.
2. Kanwar YS, Farguhar MG: Anionic sites in the glomerular basement membrane: In vivo and in vitro localization to the laminae rarae by cationic probes. J Cell Biol 1979; 81: 137.
3. Deen WM, Lazara MJ, Myers BD: Structural determinants of glomerular permeability. Am J Physiol Renal Physiol 2001; 281: F 579.
4. Cheignon M, Bakala H, Geloso-Meyer A, Schaefferbeke J. Changes in the glomerular filtration barrier during aging in rats. C R Acad Sci III. 1984 ; 299: 379-82.

## 1.3. GLUCOSAMINOGLICANOS

### A. CARACTERISTICAS BIOQUIMICO-ESTRUCTURALES

Los GAGs son el grupo más abundante de heteropolisacaridos encontrados en el cuerpo. Están localizados primariamente en la matriz extracelular o en la superficie de las células (1).

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 (2).

Los PG consisten en una porción proteica larga unida a cadenas de polisacáridos denominados glucosaminoglicanos (GAG). Los glucosaminoglicanos están formados por polímeros de unidades de disacáridos repetidas: - Hexosamina + ac. Hexaurónico; y gran parte de ellas presenta diferentes niveles de sulfatación.

El núcleo proteico de los diferentes proteoglicanos varía de peso molecular, de 19-500 Kd. El número de cadenas de glicosaminoglicanos varía de 1-100; la estructura primaria está formada por un proteoglicano pequeño: serina-glicina que presenta un núcleo proteico y 14 cadenas de glicosaminoglicanos (3).

El ácido hialurónico es el único glicosaminoglicano que no se une a la cadena peptídica (proteínas); tiene un papel importante en la migración celular y facilita la hidratación de los tejidos debido a la gran cantidad de radicales libres que se ligan a las moléculas de agua. Por lo tanto la hidratación de los tejidos dependerá de la concentración y estado fisiológico del ácido hialurónico (4,5).

Por lo tanto un proteoglicano glucosaminoglicanos unidos covalentemente a proteínas (6).

La función de los proteoglicanos es contribuir a la adhesividad celular mediante su interacción con la superficie celular y con otros componentes matriciales. El síndecan por ejemplo, proteoglicano de la membrana celular transmite señales a las proteínas transmembranales como las integrinas que a su vez interactúan con el citoesqueleto, el cual facilita la interacción de los filamentos de actina (7).

La unión síndecan-fibronectina está mediada por el heparán- sulfato.

Los proteoglicanos pueden regular la diferenciación y proliferación celular en algunos tejidos, incluido el cartílago donde se observa un aumento de adhesión celular a medida que el condroblasto se diferencia en condrocito (8,9).

Además de la interacción con la fibronectina el heparan-sulfato de las células epiteliales sirve como mediador de interacción con colágenos siendo esta unión más fuerte con el colágeno V (5, 10).

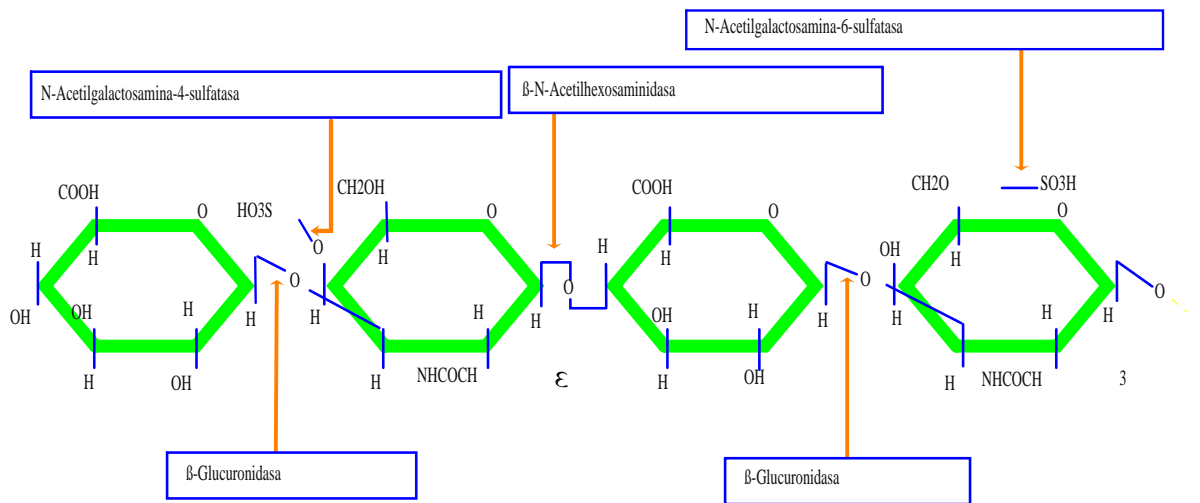
El heparan-sulfato perlecan es el primero de los proteoglicanos en aparecer en la lámina basal junto a la laminina y colágeno IV estableciendo las bases estructurales de las membranas basales (11).

Los 7 GAG investigados (**Ácido Hialurónico-AH-**; **Condrotín-4-Sulfato -C4S-**; **Condrotín-6-Sulfato -C6S-**; **Dermatán Sulfato -DS-**; **Queratán Sulfato -QS-**; **Heparán Sulfato -HS-**; **Heparina -Hna-**), difieren en las unidades de disacáridos que la constituyen (12). (Figuras 1 a 5).



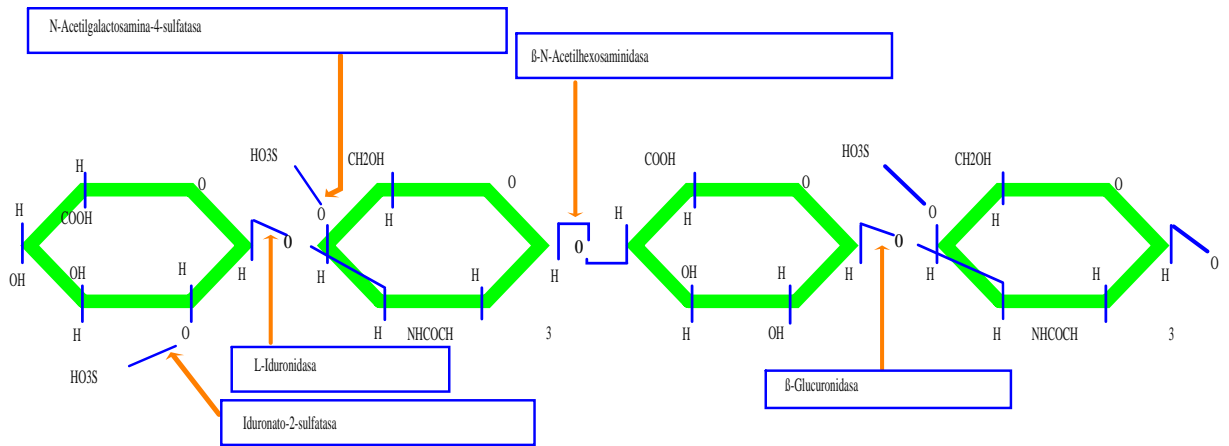
**FIGURA 1**

**CONDROITÍN SULFATO**



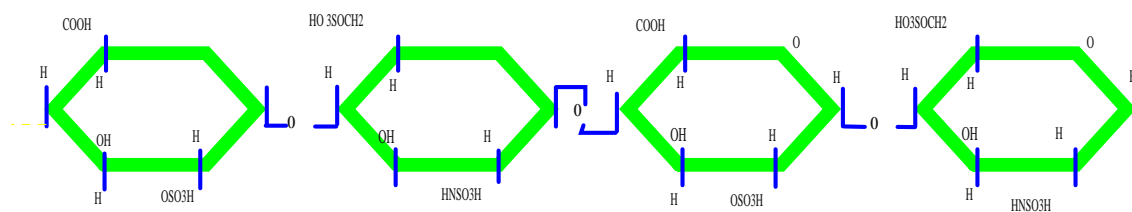
**FIGURA 2**

**DERMATÁN SULFATO**



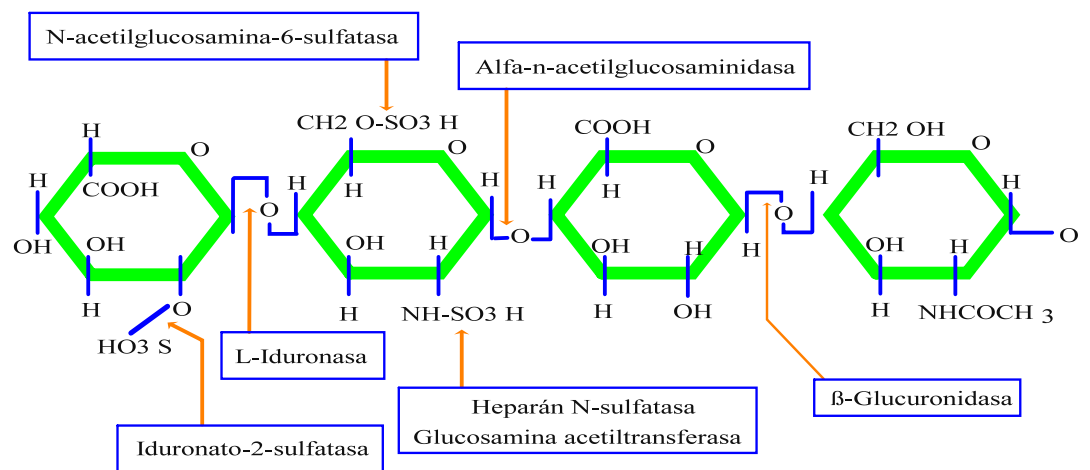
**FIGURA 3**

**HEPARINA**



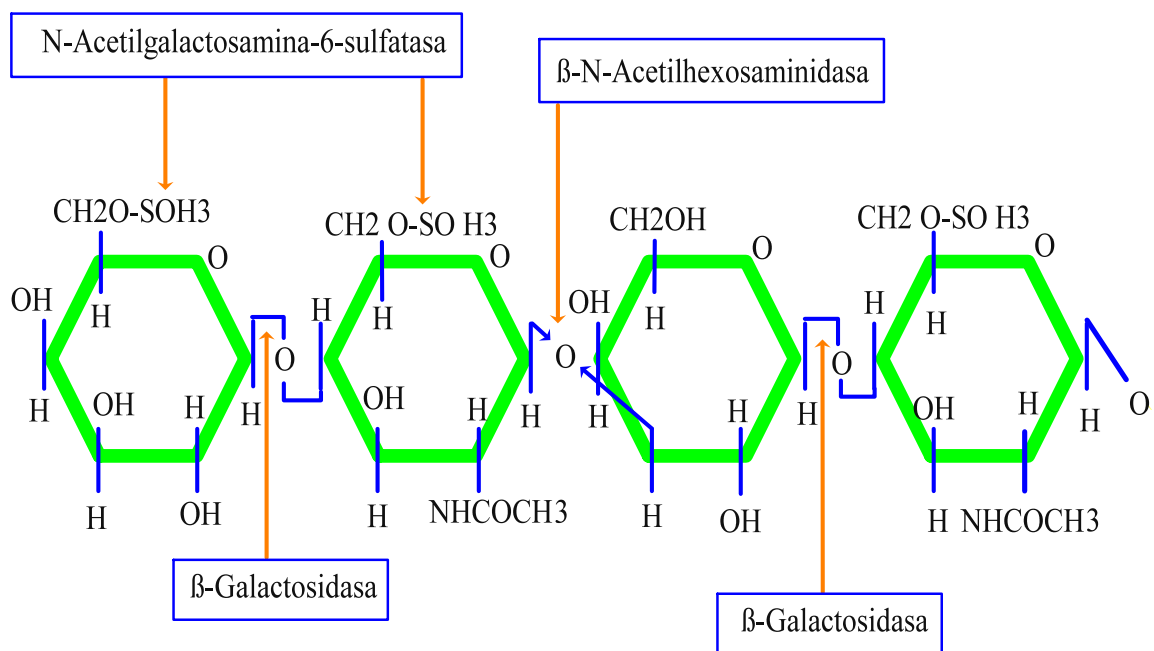
**FIGURA 4**

**HEPARÁNSULFATO**



**FIGURA 5**

**QUERATÁN 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 (13). 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 (14).

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) (15).

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<sup>5</sup> a 10<sup>7</sup>. 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 cardíacas.

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.

### B. FUNCIÓN, BIOSÍNTESIS Y DEGRADACIÓN

#### 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 (16). 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 (17).

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**» (18).

El efecto de la Heparina 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 lipoproteín lipasa (19).

## 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 acetil-galactosamina que es transferida como UDP-acetil-galactosamina 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 (20).

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-hidroxi 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.

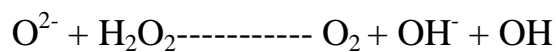
## DEGRADACION

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.

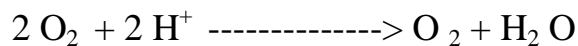
En el caso del AH una **endoglicosidasa** -hialurono-glucosaminidasa (hialuronidasa)- divide la unión  $\beta 1'4$  entre la N-acetilglucosamina y el ácido D-glucurónico (Figura 6). Tras la prolongada acción de este enzima al tetrasacárido  $\text{GlcUA}\beta 1\text{---}3\text{GlcNAc}\beta 1\text{---}4\text{GlcNAc}$  se forma como producto principal. La unión  $\beta\text{-}1'3$  entre el ácido glucurónico y la N-acetilglucosamina se puede romper por el exoenzima  $\beta$ -glucuronidasa y la unión  $\beta\text{ }1'4$  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  $\text{OH}^\cdot$  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 (21).

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.

Los GAGs pueden encontrarse en la orina en forma libre o bien combinada formando los proteoglicanos (22). Se considera que los GAGs urinarios libres son productos metabólicos de los proteoglicanos de diferentes tejidos. La degradación incluye la proteólisis de los peptidos de los proteoglicanos del tejido conectivo. A continuación, esos fragmentos experimentan una despolimerización enzimática incompleta y procesos de desulfatación en los lisosomas del hígado. Finalmente, la excreción renal tiene lugar por filtración glomerular ya que no se tiene evidencias de que se produzca excreción o absorción tubular.

Los GAGs urinarios libres también pueden proceder de las propias paredes internas del riñón debido a la destrucción de los proteoglicanos que provienen del material intercelular del tejido conectivo. Estos GAGs no han sufrido despolimerización enzimática ni desulfatación y consecuentemente su peso molecular es mayor.

### C. GAG URINARIOS EN ENFERMEDADES RENALES Y SISTEMICAS

#### ENFERMEDADES NEFROUROLOGICAS

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 (23, 24, 25).

BAGGIO y col. (26), demostraron una elevación urinaria de GAG en la **glomerulonefritis**. Posteriormente MITSUHASHI (27), 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 (28).

Recientemente TENCER y cols. (29) 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 (30), 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 (31).

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 (32) y de albuminuria (33).

Es importante el trabajo de JADRESIC y cols. en 1991 (34), en el que relacionan la excreción urinaria de GAG y de albuminuria.

En el síndrome nefrótico secundario a tratamiento esteroideo en niños, LEVIN (35), 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 (36,37), 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 (38), la excreción urinaria de GAG está muy alterada produciéndose un aumento marcado en las fases incipientes de la enfermedad (39), por lo que RADOVANOVIC y cols. (40), 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 (41), e incluso con enzimas lisosómicos como el N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa (42).

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 (43), encuentra un incremento de los GAG en la matriz extracelular renal. El incremento del ácido hialurónico indica lesión peritubular (44).



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 (45). Por este motivo se indica, que puede ser un marcador precoz de rechazo tras trasplante renal, la determinación urinaria de GAG. Es probablemente un indicador de inflamación severa y un parámetro específico de rechazo renal. (45)

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 (46,47), al tener un papel inhibitorio de algunos mecanismos litogénicos: influir sobre el crecimiento cristalino y agregación de oxalato cálcico (48,49).

A partir de los trabajos de CRAWFORD (50) y ROBERTSON (51), 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 inhibitoria del crecimiento de cristales de oxalato cálcico (52-54), pero en ningún caso esta acción es relevante con respecto a la calculogénesis oxalacética (55).

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 inhibitorios, también se han postulado efectos promotores (56).

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 (57) 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 (58) 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 (59) y GRASES (60,61) 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 (62).

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 (63,64). 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 (65,66), y otros que no hayan diferencias entre ambos grupos (67,68). La interpretación de estos resultados debe efectuarse considerando diversos factores como la edad, sexo, dieta y sobre todo, estado de la función renal (69,70).

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 (71).

Se ha comprobado de forma experimental que los GAG urinarios inhiben «in vitro» la actividad de diferentes componentes de los cálculos renales (72) en pacientes con litiasis renal en comparación a sujetos sanos. *El aumento del ácido úrico en orina es paralelo al de GAG* (73).

GAMBARO (74), 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 (75), e incluso del efecto de ciertas sustancias carcinógenas actuando de barrera a nivel de las células de transición (76,77).

Se observó también que la medición en orina de GAGs puede ser un buen método bioquímico que nos ayuda a evaluar el daño parenquimatoso renal ocasionado en litotricia extracorpórea por ondas de choque (78); observándose que tras la LEOC se producía un aumento en la excreción urinaria de GAGs y que a los 30 días postlitotricia los valores de GAGs volvían a los niveles que el paciente tenía antes de la prueba.

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 (79). 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 (80) 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 (81), 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 (82). Esto ocasiona una alteración en la estructura de la MBG con excreción anormal de GAG (83).

Estudios experimentales en ratas han comprobado los siguientes hechos:

- descenso de la síntesis total de GAG y heparán-sulfato (84).
- incremento de la síntesis de condroitín-sulfato (85).
- cambio en la sulfatación del heparán-sulfato (86).
- incremento en la excreción urinaria de GAG y heparán sulfato (87).

En un reciente estudio realizado por nosotros (88) 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 (89).

En la diabetes juvenil, BONAVISTA (90) 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 (91) se pregunta sobre el papel que juegan los GAG en la patogenia de la nefropatía diabética. En un estudio experimental KARASAWA y cols. (92), 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 (93,94) 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.

### 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 encargadas de su degradación (N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa y  $\beta$  glucuronidasa) (95). Sin embargo SHARMA (96), no encuentra este efecto con el diclofenaco sódico.

Basados en la acción inhibitoria de algunos AINEs sobre las GAG renales se han empezado a utilizar con fines terapéuticos en la nefropatía diabética (97,98). BAGGIO (99) 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** (100), aumentando el espesor de la MBG, que se alarga su efecto a lo largo del tiempo (101), por lo que se puede frenar la evolución de la nefropatía diabética.

En estudios en humanos, MYRUP (102) 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** (103) o a **hidrocarburos** (104) en los que la lesión renal, si se diagnóstica a tiempo, puede ser reversible.

La **ciclosporina A** es un inmunosupresor el cual tiene una selectiva acción sobre los LT en enfermedades autoinmunes y órganos trasplantados. Es frecuente su toxicidad renal. La glomeruloesclerosis y la fibrosis intersticial son dos patologías relacionadas con el tratamiento con ciclosporina A.

Los **corticoides** también modifican la reacción inflamatoria y tienen efectos inmunosupresores y antioxidantes.

Estas dos drogas junto con la toxicidad de algunos **antibióticos** incrementan la excreción urinaria de enzimas especialmente enzimas lisosomiales (NAG, Bglucuronidasa) y la excreción urinaria de GAGs.

Todas ellas influyen en el metabolismo de los glucosaminoglicanos.

### **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 (105).

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 (106).

En un principio se comprobó que eran los GAG los que se alteraban en el riñón del hipertenso (107). 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 (108,109).

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 (110) 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 (111).

La determinación urinaria de GAGs es un indicador útil para sospechar la presencia de alteración estructural renal en estadios precoces de la enfermedad (111)



### 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 (112,113), incluso se describen algunos test de screening útiles para el diagnóstico de estas enfermedades basados en la actividad urinaria de los GAG (114).

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 (115), o en la diabetes insípida con similares efectos al administrar hormona antidiurética (116).

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 (117).

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 (117,118).

En determinados procesos se ha comprobado que los GAG se acumulan en el tejido conectivo (119). ELAEV (120,121), 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.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Lauver Da., Lucchesi Br. Sulodexide: A renewed interest in this glycosaminoglycans. *Cardiovasc Drug Rev.* 2006 Fall-Winter; 24 (3-4): 214-26.
2. Jackson Rl, Busch Sj, Cardin Ad. Glycosaminoglycans: Molecular properties, protein interactions and role in physiological processes. *Physiol. Rev.* 1991; 71: 481-539.
3. Silvera Arenas L., Barrios De Zurbaran La matriz extracelular: el ecosistema de la célula. *Salud Uninorte. Barranquilla(Col.)*, 16 : 9-18 ;2002
4. Comper WD. y Laurent Tc. Physiological function of connective tissue polysaccharides. *Physiol. Rev.* 1978; 58: 255-315.
5. Toole B. Proteoglycans and hyalurozan in morphogenesis and differentiation. En Elizabeth D. Hay (Ed.), *Cell Biology of extracellular matrix*, 2ª ed. New York: Acc Press, 1991: 305-341.
6. Grases F., Costa-bauza A., Llobera A Glucoproteínas, glucosaminoglicanos y urolitiasis. *Med. Clin (Barc)* 1995; 105: 31-35.
7. Rollins Bj. y Culp Pa Glycosaminoglycans in the substrate adhesion sites of normal and virus-transformed murine cell. *Biochem.* 1979; 18: 141-148.
8. Guller S. Markiewica L, Worniak R. et al. P. Developmental regulation glucocorticoid-mediated effects on extracellular matrix protein expression in the human placenta. *Endocrinology* 1994; 134 (5): 2064-2071.
9. Schuppan D., Somasundaram y Just M. The extracellular matrix a major signal transduction next work. In B.Clemennt and A.Guillons (ed.), *Cellular and molecular aspects of cirrhosis*, 1992; 116- 134.
10. Le Baron R, Hook A. y Esko JD. Biding of heparan sulfate to tipe V collagen a mechanic off cell-sustrate adhesión. *J. Biol. Chem.* 1989; 264: 7950-7956.
11. Ehnist ., Dieterich W., Baver M et al. a Chondroitin/dermatan sulfate form off CD44 is a receptor for collagen XIV (ondulin). *Exp. Cell Res.* 1996 ; 229 : 388-397
12. Hassell JR, Kimura JH, Hascall C. Proteoglycan core protein families. *Annu. Rev. Biochem.* 1986; 55: 539-567.

13. Rooslahti E. Structure and biology of proteoglycans. *Annu. Rev. Cell. Biol.* 1988; 4: 229-255.
14. 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.
15. 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.
16. Salisbury B, Hajjar DP, Minnick CR. Altered glycosaminoglycan metabolism in injured arterial walls. *Exp. Mol. Pathol.* 1985; 42: 306-319.
17. Wijnhoven TJ, Lensen JF, Wismans R, et al. Removal of heparan sulfate from the molecular basement membrane blocks protein passage. *A.J.Soc.Nephrol* 2007; 18:3119-27.
18. 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.
19. Smith JW, Knauer A. A heparin-binding site in ATIII. Identification, purification and amino acid sequence. *J. Biol. Chem.* 1987; 262: 1964-1973.
20. 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.
21. Erickson AC, Couchman JR. Basement membrane and interstitial proteoglycans produced by MDCK cells correspond to those expressed in the kidney cortex. *Matrix Biol.* 2001; 19:769-78.
22. 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.
23. Baggio B, Gaambaro G, Cicerello E, et al. Urinary excretion of glucosaminoglycans in urological disease. *Clin. Biochem.* 1987; 20: 449-450.
24. Cotran RM, Rennke HG. Anionic sites and the mechanism of proteinuria. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309:1050-1051.

25. 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.
26. Crowther M, Lim W. Low molecular weight heparin and bleeding in patients with chronic renal failure. *Curr Opin. Pul. Med.* 2007; 113:409-13.
27. Mitsuhashi H, Tsikada Y, Ono K, et al. Urine glycosaminoglycans and heparan sulfate excretions in adult patients with glomerular diseases. *Clin. Nephrol.* 1993; 40: 231-237.
28. 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.
29. Tencer J, Torffvit O, Björnsson S, et al. Decreased excretion of glycosaminoglycans in patients with primary glomerular diseases. *Clin. Nephrol.* 1997; 48: 212-219.
30. Glasscock RJ. Primary glomerular disease. En: Brenner BM(ed). *The kidney.* London. W.B. Saunders Company. 1995:1397-1400.
31. 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.
32. Vermeylen C, Levvin M, Mossman J, et al. Glomerular and urinary heparan sulphate in congenital nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1989; 3: 122-129.
33. 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.
34. Jadrecic LP, Filler G, Barret TM. Urine glycosaminoglycans in congenital and acquired nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1991; 40: 280-284.
35. Levin M, Gascoine P, Turner, et al. A highly cationic protein in plasma and urine of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1989; 36: 867-877.
36. Celie JW, Reijmers RM, Slot EM et al. Tubulointerstitial heparan sulfate proteoglycans changes in human renal diseases correlated

- with leukocyte influx and proteinuria. *Am.J.Physiol.Renal Physiol.* 2008; 294:253-263.
- 37.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.
- 38.Stavljenic A, Cvriscec D, Radonic M, et al. Urinary enzymes and kidney damage. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1986; 24: 701.
- 39.Juretic D, Cvoriscec D, Benkovic J, et al. Urinary glycosaminoglycans in different phases of balkan endemic nephropaty. *Nephron.* 1993; 65: 564-567.
- 40.Radovanovic Z, Velimirovic D, Naumovic T. Upper urothelial tumors and the Balkan nephropaty. *Eur. J. Cancer.* 1980; 26: 391-392.
- 41.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.
- 42.Rodriguez Cuartero A, Perez-Blanco FJ. N-acetil beta glucosaminidasa en el diagnóstico de la nefropatía diabética *Ann Med.Inter.* 1994; 11 (Supl 1):139
- 43.Murata K. Acidic glycosaminoglycans in human kidney tissue. *Clin. Chim. Acta.* 1975; 63: 157-160.
- 44.Yagmurdur MC, Colak C, Emiroglu R et al. Antiinflammatory action of heparin via the complement system in renal ischemia-reperfusion. *Transplant Proc* 2003; 35:2566-70.
- 45.Rodriguez 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.
- 46.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.
- 47.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.

48. Crawford JE, Crenaty EP, Alexander AE. The effect of natural and synthetic polyelectrolytes on the crystallisation of calcium oxalate. *Aust. J. Chem.* 1968; 21: 1067-1072.
49. Robertson M, Peacock M, Nordin BE. Inhibitors of the growth and aggregation of calcium oxalate crystals in vitro. *Clin. Chim. Acta.* 1973; 43: 31-37.
50. Crawford JE, Crenaty EP, Alexander AE. The effect of natural and synthetic polyelectrolytes on the crystallisation of calcium oxalate. *Aust. J. Chem.* 1968; 21: 1067-1072.
51. Robertson WG, Peacock M, Nordin B. Inhibitors of the growth and aggregation of calcium oxalate crystals in vitro. *Clin. Chem. Acta* 1973; 43: 31-37.
52. Fellström B, Danielson BG, Lindsjö M, et al. The mechanism of glycosaminoglycans inhibition of calcium oxalate crystal growth. *Fortschr. Urol. Nephrol.* 1985; 23: 24-26.
53. Norman RW, Surr DS, Robertson WG, et al. Inhibition of calcium oxalate crystallisation by pentosan polysulphate in control subjects and stone formers. *Br. J. Urol.* 1984; 56: 594-598.
54. Martin X, Werness PG, Bergert JH, et al. Pentosan polysulphate as an inhibitor of calcium oxalate crystal growth. *J. Urol.* 1984; 132
55. 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.
56. Robertson WG, Peacock M. Pathogenesis of urolithiasis. En: Schenider HJ. *Urolithiasis.* Springer. Nueva York 1985: 185-334.
57. Grases F, Costa-Bauza A. Study of factors affecting calcium oxalate crystalline aggregation. *Br. J. Urol.* 1990; 66: 240-244.
58. Grases F, Kroupa M, Costa-Bauza A. Studies on calcium oxalate monohydrate heterogeneous nucleation. Influence of inhibitors. *Urol. Res.* 1994; 22: 39-46.
59. Finlayson B. Physicochemical aspects of urolithiasis. *Kidney Int.* 1978; 13: 344-360.
60. 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.

61. 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.
62. Grases F, Costa-Bauza A, March JG, Masarova L. Glycosaminoglycans, uric acid and calcium oxalate urolithiasis. *Urol. Res.* 1991; 19: 375-380.
63. Gill B, Jones KW, Ruggiero KJ. Protective effects of heparin and other sulfated glycosaminoglycans on crystal adhesion to injured urothelium. *J. Urol.* 1982; 127: 152-154.
64. See WA, Williams RD. Urothelial injury and clotting cascade activation common denomination in particulate adherence to urothelial surfaces. *J. Urol.* 1992; 147: 541-548.
65. Erturk E, Kienan M, Schoen SR Clinical association with urinary glycosaminoglycans and urolithiasis. *Urology* 2002; 59: 495-99
66. Grases F, LlomparrtJ, Conte A, et al. Glycosaminoglycans and oxalocalcic urolithiasis. *Nephron* 1994; 68: 449-453.
67. Hwang TI, Preminger GM, Poindexter J, Pak C. Urinary glycosaminoglycans in normal subjects and patients with stones. *J. Urol.* 1988; 139: 995-997.
68. Matsuo M Increased expression of heparan sulfate proteoglycans on the cultured renal epithelial cells during oxalate exposure. *Kurume Med.J.* 2008; 55: 19-28.
69. Ryall RL. Glycosaminoglycans, proteins and stone formation: adult theme's and child's play. *Pediatr. Nephrol.* 1996; 10: 656-666.
70. Perez 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.
71. Grases F, Llomparrt I, Conte A, et al. Glycosaminoglycans and oxalocalcic urolithiasis. *Nephron.* 1994; 68: 449-453.
72. Holmang S, Grenablo , Hedellin H, et al. Crystal adherence to rat bladder, epithelium after long-term E. Coli infection. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1993; 27: 71-74.
73. Ryall RL, Marshall VR. The relationship between urinary inhibitory activity and endogenous concentrations of glucosaminoglycans and

- uric acid: comparison of urines from stone-formers and normal subjects. *Clin. Chim. Acta.* 1984; 141: 197-204.
- 74.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.
- 75.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.
- 76.Parsons Cl, Stauffer C, Mulholland Sg, et al. Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. *J. Urol.* 1984; 132: 365-366.
- 77.Kaufman Je, Anderson K, Parson Cl. Inactivation of antiadherence effect of bladder surface glycosaminoglycans as possible mechanism for carcinogenesis. *Urology.*1987; 30: 255-258.
- 78.Perez-Blanco F., Arrabal Martin M., Ocete Martin C. Glicosaminoglicanos urinarios tras litotricia extracorpórea por ondas de choque en pacientes con litiasis renal. *Arch. Esp. De Urol.*, 54, 9 (875-883), 2001.
- 79.Viberti GC, Jarret RJ, Mccarney M, et al. Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise in diabetic subjects. *Diabetología.* 1978; 14: 293-300.
- 80.Mogensen CE, Christiansen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 89-93.
- 81.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.
- 82.Waters PJ, Flynn MD, Corral R, 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.
- 83.Baggio B, Briani G, Cicerello E, Gambaro G, Bruttomesso D, Tiengo A, Borsatti A, Crepaldi G. Urinary glycosaminoglycans, sialic acid and lysosomal enzymes increase in nonalbuminuric diabetic patients. *Nephron.* 1986; 43: 187-190.



84. Cohen MP, Surma ML. Sulphate incorporation into glomerular basement membrane glycosaminoglycans is decreased in experimental diabetes. *J. Lab. Clin. Med.* 1981;98:715-722.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Pérez-Blanco FJ, Moreno Terribas G, Cantero Hinojosa J, Rodriguez Cuartero A. Urinary excretion of glycosaminoglycans in patients with early diabetic nephropathy. *Nephron.* 1996; 73: 344-345.
89. Monciotti C, Oliva O, Gambaro G, et al. Glycosaminoglycan urinary excretion in young diabetic patients. En: *Pediatric and Adolescent Endocrinology.* 1989: 18.
90. Bonavista 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.
91. Jenssen T. Pathogenesis of diabetic vascular disease: evidence for the role of reduced heparan sulfate proteinoglycans. *Diabetes.* 1997; 46,supl.2: S98-S100.
92. 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.
93. 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.
94. Jones S, Phillips AO Regulation fo renal proximal tubular epithelial cell hyalonauran generation: implication for diabetes nephropathy. *Kidney Intern* 2001;59:1739-1749.

95. Turtle JR. The effects of cyclooxygenase and lipooxygenase inhibitors on the collagen abnormalities of diabetic rats. *Diabetes*. 1985; 34: 74-78.
96. Sharma S, Vaidyanathans 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.
97. Vriesendorp R, Donler A, Zeeuw D, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on proteinuria. *Am. J. Med*. 1986; 81: 84-94.
98. 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.
99. Baggio B, Briani G, Cicerello E, et al. Effects of imidazole-2-hydroxibenzoate on glycosaminoglycan and albumin urinary excretion in type I diabetic patients. *Nephron*. 1988; 50:45-49.
100. Gambaro C, Cavazzana A, Luzi P, et al. Glycosaminoglycans prevent morphological renal alteration and albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int*. 1992; 42: 285 - 291.
101. Gambaro C, Venturine AP, Noonan DM, et al. Treatment with a glycosaminoglycans formulation ameliorates experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1994; 46: 797-806.
102. 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.
103. HOTZ P, Pilliod J, Berode M, et al. Glycosaminoglycans, albuminuria and hydrocarbon exposure. *Nephron*. 1991; 58: 184-191.
104. Goltmann U, Mueller A, Schnuelle P et al. Influence of hypersulfated and low molecular weight heparins on ischemia/reperfusion: injury and allograft rejection in rat kidney. *Transplant Int* 2007; 20:542-9
105. 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.
106. Weisstuch JM, Dworkin LD. Does essential hypertension cause endstage renal failure *kidney Int*. 1992; 41: (supl. 36): S33-S37.
107. Reunertson RH, Parmley RT, Rden L, et al. Proteoglycans and hypertension. *Coll. Relat. Res*. 1986; 6: 77-101.

- 108.Lipke DW, Couchman JR. Increased proteinoglycan synthesis by the cardiovascular system of coartation hypertensive rats. *J. Cell. Physiol.* 1991; 147: 479-486.
- 109.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.
- 110.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.
- 111.Pérez Blanco FJ, Morales Camacho C, Miras Parra FJ, Rodriguez Cuartero A. Urinary glycosaminoglycans and their relationship to microalbuminuria in arterial hypertension. *Nephron.* 1999;81:44-445.
- 112.Tanaka Y, Takazono I. Isolation and characterization of peptidoglycans in urine from patients with mucopolysaccharidoses. *Int. J. Biochem.* 1984; 16: 435-446.
- 113.Hochuli M, Wütrich K, Steinman B. Two-dimensional NMR spectroscopy of urinary glycosaminoglycans from patients with different mucopolysaccharidoses. *NMR Biomed* 2003; 16:224-236.
- 114.Andrade F, Prieto JA, Elorz J et al. Stability of urinary glycosaminoglycans in patients with mucopolisaccharidoses. *Clin.Chim.Acta* 2008; 388:73-77.
- 115.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.
- 116.NIKIFOROVSKAIA LF, IVANOVA LN. Glikozaminoglikany i glikangidrolazy v pochkre krys s nasledstvennym nesakharnym diabetom. *Vopr. Med. Khim.* 1987; 33: 91-96.
- 117.TODOROVA S, ANTOV G, LEVIS, et al. Urinary excretion of glycosaminoglycans in patients with postmenopausal osteoporosis. *Hormon. Metab. Res.* 1992; 24: 585-587.
- 118.BiÇet I,Asku K, arildar Z et al. Increased excretion of glycosaminoglycans and heparan sulfate in lupus nephritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2003; 23:221-5.
- 119.KERY V, ORLOWSKA M, STACINKOVA N, et al. Urinary glycosaminoglycan excretion in rheumatic diseases. *Clin. Chem.* 1992; 38: 841- 846.

- 120.ELAEV NR, BAKHTIAROVA KZ. Anormal'naia ekskretsiia glikozaminoglikanoz u bol'nykh siringomieliei. Biull. Eksp. Biol. Med. 1992; 114: 271-272.
- 121.ELAEV NR, SAFIN SHM, BORISOVA NA, et al. Glicozaminoglikany pri siringomieliiie. Vopr. Med. Khim. 1992; 38: 13-15.

## **1.4. HIPERTENSION ARTERIAL**

La presión arterial (PA) es la fuerza o tensión que ejerce la sangre contra las paredes de sus vasos. Esta fuerza es generada por el corazón en su función de bombeo y puede ser modificada por diversos factores, produciendo una subida de la tensión.

**La hipertensión arterial (HTA), clínicamente se define como la elevación persistente de la presión arterial por encima de unos límites considerados como normales (1, 2, 3, 5).**

1. Es la manifestación de un proceso multifactorial, en cuya fisiopatología están implicados numerosos factores genéticos y ambientales que determinan cambios estructurales del sistema cardiovascular, produciendo el estímulo hipertensivo e iniciando el daño cardio-vascular.

2. El punto de partida de todas las decisiones clínicas referentes a un paciente hipertenso, en cuanto a la gravedad del proceso, pronóstico y tratamiento, es el valor obtenido al medir la presión arterial, que en realidad es una variable hemodinámica

3. La HTA puede clasificarse atendiendo a tres criterios: la etiología, las cifras de presión sistólica y diastólica y la importancia de lesiones orgánicas, si bien cualquiera de estas clasificaciones se basa obviamente en una elección arbitraria.

En el 95% de los pacientes hipertensos, la etiología de la HTA no puede ser identificada (HTA primaria), definiéndose como HTA secundaria en aquellos en los que ésta es conocida.

4. El riesgo cardiovascular asociado a la HTA aumenta progresivamente con las cifras, por lo que cualquier división entre “normotensión” e “hipertensión” será en principio arbitraria. Los términos de HTA “ligera”, “moderada” y “grave”, utilizados tradicionalmente para clasificar la HTA, se refieren únicamente a valores de PA y no a la gravedad de la situación clínica, toda vez que ésta dependerá también de la presencia o no de otros factores de riesgo cardiovascular

5. Una de las clasificaciones más utilizadas y reconocidas de la presión arterial es la que aporta el Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, que en su sexto informe, clasifica la presión arterial para adultos mayores de 18 años y ancianos que no tomen antihipertensivos ni sufran enfermedad aguda, en las siguientes categorías\*:

**Tabla 1. Valores límite de la presión arterial según el Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII) (4)**

### **PRESIÓN ARTERIAL**

<b>Categoría</b>	<b>Sistólica (mmHg)</b>		<b>Diastólica (mmHg)</b>
<u>Normal</u>	< 120	y	<80
<u>Prehipertensión</u>	120-140	ó	80-90
<u>Hipertensión</u>			
<u>Estadío 1</u>	140- 159	ó	90-99
<u>Estadío 2</u>	160-179	ó	100-109
<u>Estadío 3</u>	≥ 180	ó	≥ 110

\* Cuando las presiones arteriales sistólicas y diastólicas caen en diferentes categorías, debe seleccionarse la categoría del valor de presión más elevado para clasificar el status individual.

a. La presión arterial óptima respecto del riesgo cardiovascular es inferior a 120/80 mmHg. Sin embargo, valores inusualmente bajos deben ser evaluados para establecer su significación clínica.

b. Basada en el promedio de dos o más lecturas tomadas en dos o más visitas posteriores al cribado inicial.

La presión arterial sistólica (PAS) revela el esfuerzo que hace el corazón para bombear la sangre a través del sistema vascular, mientras que la presión arterial diastólica (PAD) indica la tensión de las paredes de los vasos en los momentos de descanso del corazón

La presión de pulso (PP) es la diferencia entre la PAS y la PAD y es un índice de la distensibilidad arterial

$$(PP = PAS - PAD)$$

En el año 2007 el Grupo de Trabajo para el manejo de la HTA de la Sociedad Europea de Hipertensión y el de la Sociedad Europea de Cardiología ( 1, 2 ), establecieron las siguientes modificaciones:

CATEGORIA	PAS	PAD
Óptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
En el límite de la normalidad	130-139	85-89
HTA grado 1	140-159	90-99
HTA grado 2	160-179	100-109
HTA grado 3	>180	>110
HTA sistólica aislada	>140	<90

### **A. EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)**

Se pueden considerar la existencia de tres factores determinantes del desarrollo de la HTA esencial o primaria (6, 7).

1. La predisposición hereditaria poligénica, cuyo perfil en seres humanos es aleatorio, pero que es condición *sine qua non* de la HTA esencial.
2. Factores ambientales, psicosociales, consumo de sal, excesiva ingestión calórica y/ o alcohólica, otros factores nutritivos (consumo de calcio, potasio, magnesio...), cuya importancia va a depender en cada individuo de su sensibilidad genética a uno o varios de ellos.
3. La adaptación estructural cardiovascular en respuesta a la elevación tensional, la cual sucede pronto en el curso evolutivo de la enfermedad hipertensiva, y en la que están implicados otros factores no hemodinámicos: los factores tróficos estimuladores del crecimiento celular (8).

En España se puede estimar que padece HTA el 5-10% de la población en la infancia, el 25% en la edad media de la vida y el 50% ó más en la ancianidad (6, 9, 10).



### **FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE EL NIVEL MEDIO DE LA PRESIÓN ARTERIAL (9)**

#### **EDAD**

Los estudios transversales realizados en países con culturas divergentes han documentado una relación llamativamente consistente entre edad y presión arterial (9).

En la mayoría de los estudios, la PAS tiende a aumentar progresivamente durante la infancia, adolescencia y vida adulta, hasta alcanzar un valor medio de aproximadamente 140 mmHg entre la séptima y octava décadas de vida.

La PAD también tiende a aumentar con la edad, si bien la rapidez del incremento es menos abrupta que de la PAS, y su nivel medio tiende a mantenerse estable o disminuir tras la quinta década. Por consiguiente, la PP, que es la diferencia entre la PAS y la PAD se ensancha y al aumentar con la edad, son cada vez más frecuentes que se den sólo incrementos aislados de la PAS

Sin embargo, en poblaciones aisladas existe escasa evidencia de que existan modificaciones de la PA en relación con la edad.

Otra observación análogamente importante es la evidencia de que las sociedades no culturizadas sólo adquieren predisposición a aumentos de la presión arterial en relación con la edad tras adoptar estilos de vida occidentales. Así pues, la explicación debe basarse más en alteraciones ambientales que en influencias genéticas (11).

### **SEXO**

En la infancia no existe evidencia de diferencias en los niveles de presión arterial entre ambos sexos, pero al comenzar la adolescencia los varones tienden a presentar mayores niveles medios. Posteriormente, las diferencias se reducen y el patrón frecuentemente se invierte (12).

No obstante, los efectos cardioprotectores de los estrógenos han sido bien demostrados, y la pérdida de estrógenos endógenos con la edad contribuye al rápido aumento en la incidencia de la enfermedad de la arteria coronaria después de la menopausia.

No obstante, estudios como el HERS II (13,14) sugieren que la terapia hormonal sustitutiva no reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres con riesgo definido y se incrementan las tasas de tromboembolismo venoso.

En el estudio Framingham, que efectúa un seguimiento a largo plazo de los factores de riesgo cardiovascular, se observa una mayor prevalencia de hipertensión en mujeres que en hombres a edades superiores a los 65 años. La PA es muy inferior en el sexo femenino en edades tempranas, si bien su elevación con la edad es mucho más brusca que en el caso del sexo masculino (15).

### **RAZA**

En los Estados Unidos las revisiones nacionales han demostrado que la tendencia progresiva a aumentar la presión arterial en relación con la edad es mayor entre los afro americanos que en los blancos (9).

Esta diferencia se pone de manifiesto en la segunda década de vida, es en torno a 5 mmHg, y se eleva hasta casi 20 mmHg durante la sexta década.

### NIVEL SOCIO- ECONÓMICO

El nivel socio- económico ha quedado íntimamente asociado con los niveles medios de presión arterial en ciertos trabajos. Por ejemplo, en el *Whitehall Study* realizado en funcionarios británicos, el nivel medio de presión arterial fue de 133,7 mmHg en los funcionarios de mayor graduación, y de 139,9 mmHg en los de menor.

No es que un buen salario baje la PA, pero sí que estudios epidemiológicos señalan que ésta es más prevalente en escalones sociales más bajos (11).

### SOBREPESO Y OBESIDAD

Una excesiva ingesta de calorías y su consecuencia directa, la obesidad (índice de masa corporal-IMC- igual o superior a 27 en mujeres y a 30 en hombres), puede ser el factor nutricional más importante en la patogénesis de la HTA. La prevalencia de la hipertensión en individuos obesos es el doble en relación a la encontrada en los individuos normopesos (16).

Datos de diferentes estudios transversales indican una relación directa y lineal entre el IMC y la presión arterial, siendo más importante para la grasa de localización central o abdominal que para la obesidad periférica. En hombres y mujeres, la grasa predominantemente distribuida en la parte superior del cuerpo (abdomen y hombros) está asociada de forma más estrecha con enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, hipertensión y diabetes mellitus que la grasa de la parte inferior del cuerpo (cadera y piernas) (12, 16, 17).

Por ello, se usa también el índice cintura/ cadera que debe ser mayor o igual a 0,95m en hombres y a 0,8m en la mujer:

	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
IMC	< 27	<30
Cintura/cadera	> 0,8	> 0.95

Por otro lado, una reducción en el peso se acompaña generalmente, de una disminución de la presión arterial, incluso en personas con peso y presión normales y en hipertensos.

Por cada 5 Kg. de peso perdido se ha observado una disminución de 10 mmHg en la PAS y de 5 mmHg en la PAD (10).

Sin embargo, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos han encontrado que una pérdida modesta del 3-9% del peso corporal es posible en personas de mediana edad y mayores que estén motivadas, lo que podría producir una reducción modesta en la presión arterial en personas obesas con hipertensión en torno a 3 mmHg, si bien muchos adultos encuentran dificultades para mantener la pérdida de peso (18).

No obstante, se ha encontrado que la combinación de una dieta baja en grasa y rica en fruta y verdura disminuye aproximadamente 5,5 mmHg en la PAS y 3 mmHg en la PAD en personas con la PA inferior a 160/80-95 mmHg. (10).

### INGESTA DE SAL

La evidencia epidemiológica y experimental ha puesto de manifiesto la existencia de una relación positiva entre ingesta de sodio y PA (9).

Sin embargo, y puesto que el efecto de la sal no se observa en todos los individuos, se piensa que la PA está fuertemente influenciada por factores genéticos y que sólo una minoría (9- 20%) es genéticamente susceptible a una HTA inducida por sodio (16). Por ello, cualquier relación entre ingesta de sodio y PA en la población susceptible, queda diluida por una mayoría en la que tal susceptibilidad no existe. Hay que añadir la dificultad de identificar los individuos genéticamente susceptibles (10).

Un ensayo clínico ha encontrado que la restricción de consumo de sal conduce a una reducción modesta en la presión arterial, aportando más

beneficios a las personas mayores de 45 años. Una reducción media en el consumo de sodio de 6,7 gramos al día durante 28 días, consiguió reducir 3,9 mmHg la PAS y 1,9 mmHg la PAD (18).

### **CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL**

En la actualidad se reconoce que el consumo de alcohol es un factor de riesgo independiente y con una relación causal, ya que los abstemios tienen PA inferiores (9).

Aunque administrado de forma aguda el alcohol induce un discreto descenso de la presión arterial, su consumo habitual en cantidades superiores a la contenida en dos bebidas habituales (una bebida contiene 10- 12 gramos de etanol) al día, produce un aumento de la presión arterial dependiente de la dosis. El efecto hipotensor agudo se debe a una vasodilatación periférica, pese al ligero aumento del gasto cardíaco; el efecto hipertensivo crónico podría reflejar un aumento de la entrada de calcio en las células musculares lisas de la pared vascular, asociado a un incremento de la salida de magnesio (19).

La ingesta excesiva de alcohol aumenta la presión arterial, fundamentalmente la diastólica, y es un factor que disminuye la eficacia y observancia de otras medidas terapéuticas en el paciente hipertenso. Además tiene efectos hepáticos, neurológicos y psicológicos perjudiciales, contribuyendo a una elevación de los triglicéridos. Igualmente eleva el colesterol HDL, lo que podría contribuir a la disminución de la incidencia de cardiopatía isquémica observada en bebedores ligeros y moderados. Dicha disminución podría depender también de un efecto favorable del alcohol sobre la hemostasia y la trombosis (19).

No debe recomendarse la ingesta de bebidas alcohólicas a la población. Sin embargo, a nivel individual no existen suficientes bases científicas que aconsejen suprimir, en aquellos hipertensos que no tengan otra contraindicación para su uso, consumos alcohólicos moderados (menos de 30 gramos de alcohol al día para el varón y menos de 20 gramos para la mujer) (10).

### **SEDENTARISMO**

La insuficiente actividad física tiene un papel importante en el aumento de la presión arterial y en la hipertensión (9).

La actividad física supone una reducción del riesgo cardiovascular. Hay una influencia directa sobre el corazón y las arterias coronarias, que tienen una luz mayor en las personas que realizan actividad física que en las sedentarias (20).

La disminución media de PA que provoca el ejercicio físico es de 5 mmHg para la PAS y de 3 mmHg para la PAD, si se practica ejercicio aeróbico 50 minutos tres veces por semana. Las mayores reducciones se han observado en personas con las presiones arteriales más altas (18).

Muchos adultos encuentran difícil de mantener los programas de ejercicio aeróbico. La significación clínica de las reducciones observadas no está clara, aunque algunos estudios muestran algunos beneficios con simples incrementos en la actividad física diaria.

No obstante, la actividad física moderada o intensa reducen el riesgo de cardiopatía isquémica fatal y no fatal, así como de accidente vasculocerebral (20).

### **OTROS FACTORES**

Existen otros agentes etiológicos que se han asociado a la elevación de la hipertensión, o al incremento de ésta como factor de riesgo (9).

A pesar de que no se posee evidencia científica suficiente, existen estudios que relacionan el estrés en el trabajo a un aumento del riesgo cardiovascular y no específicamente con la hipertensión (21).

Igualmente se describe la elevación de ácido úrico durante un tratamiento antihipertensivo como un factor de riesgo independiente del tratamiento de la

hipertensión, sugiriéndose que la hiperuricemia en la hipertensión puede ser un indicador temprano de enfermedad cardiorrenal hipertensiva, por lo que puede pensarse en la necesidad de tratar incluso la hiperuricemia asintomática inducida por diuréticos (22).

No existe contraindicación expresa a un consumo moderado de café. El tabaco puede restar la efectividad de algunos fármacos antihipertensivos, si bien su abandono es más favorable para disminuir el riesgo cardiovascular, ya que eleva el colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y disminuye del colesterol HDL, que para reducir los valores de presión arterial. Los datos epidemiológicos identifican claramente que el hábito de fumar es un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares, pero no se encontró ninguna evidencia directa de que la cesación del hábito de fumar disminuya la presión arterial en personas con hipertensión (18).

Otros factores encontrados que bajan modestamente la presión arterial son los suplementos de potasio (2 gramos días, cantidad que aparece en 5 plátanos, reducirían 4,4 mmHg y 2,2 mmHg en PAS y PAD), altas dosis de aceite de pescado, que bajarían con 3 gramos diarios en torno a 4,5 mmHg la PAS, aunque podrían producir mal aliento por sabor a pescado, flatulencias y dolor abdominal. No se ha encontrado evidencia con los suplementos, ni de magnesio ni a base de antioxidantes (16, 18).

### **B. REPERCUSIÓN ORGÁNICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

La HTA tiene una repercusión orgánica que afecta principalmente a (7, 30)

- o Vasos.
- o Corazón.
- o Cerebro.
- o Riñones.

### **VASOS**

La HTA esencial se va a caracterizar hemodinámicamente por una elevación de la resistencia vascular periférica (RVP), con gasto cardíaco (GC) normalizado o, incluso por debajo de lo normal. Una vez establecida la HTA, los cambios estructurales cardíacos y vasculares parecen contribuir en mayor medida al mantenimiento de la HTA que la causa etiológica primaria o secundaria, así como a la aparición de complicaciones cardiovasculares y a la progresión a formas más o menos severas de HTA.

La HTA afecta predominantemente al territorio vascular arterial, siendo irrelevantes los cambios a nivel venoso. Una vez expulsada la sangre por el ventrículo izquierdo, el sistema arterial se encarga de amortiguar la corriente sanguínea, disminuyendo la PA por una serie de mecanismos autorreguladores que permiten un flujo tisular adecuado. Esta acción amortiguadora se lleva a cabo en un 30% por las grandes arterias, otro tanto por la microcirculación, y el 40% restante a nivel de las arterias de mediano y pequeño calibre (28).



### **GRANDES VASOS ARTERIALES**

La HTA origina una disminución de la distensibilidad o *compliance* de la pared arterial, cuyas consecuencias fisiopatológicas conducen al aumento del trabajo cardíaco por incremento del estrés final sistólico, al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (aumento de la PAS), y compromiso de la circulación coronaria (aumento de la PAD y posiblemente de la resistencia al flujo), y son consecuencia del daño endotelial y de la desregulación del equilibrio de factores relajantes y vasoconstrictores, a lo que se añade la alteración de la capa media a expensas predominantemente de hipertrofia muscular lisa junto con las lesiones arterioscleróticas asociadas (23, 24).

### **ARTERIAS DE PEQUEÑO Y MEDIANO CALIBRE**

Es en el territorio arterial donde más cambios se producen en el hipertenso. Se les denomina también vasos de resistencia.

Como consecuencia del predominio de estímulos vasoconstrictores, se produce una reducción del diámetro externo del vaso por pérdida del material elástico de la pared vascular, con disminución (*encroachment*) de la luz del vaso por el remodelado vascular, lo que amplifica la respuesta vasoconstrictora y disminuye la vasodilatadora (31).

Es posible que estos cambios arteriales no sean solamente efecto de la HTA, sino también causa de la misma (1, 5, 23).

### MICROCIRCULACIÓN

La microcirculación se afecta con frecuencia en la HTA y es responsable en gran medida del daño orgánico visceral, debido a que la función de las arteriolas precapilares es facilitar el flujo al territorio capilar y la perfusión tisular (23).

Las anomalías del lecho arteriolar precapilar son fundamentalmente funcionales, aunque hay también cambios estructurales (31, 32).

Estructuralmente no se observa el fenómeno hiperplasia/ hipertrofia de los vasos de mediano calibre, pero hay un irregular engrosamiento de la pared, debido a depósitos de colágeno secundarios a cambios isquémicos (31, 32).

Los cambios funcionales se deben a la disfunción endotelial y a modificaciones en la respuesta arteriolar a estímulos vasoconstrictores, como son el estrés parietal, la angiotensina II, la vasopresina y el calcio intracelular (26, 27).

Existe otro proceso denominado *rarefacción arteriolar*, secundario al cierre temporal de un determinado número de arteriolas terminales, hasta el grado de no permitir el paso de un hematíe, y que parece estar mediado por la noradrenalina y la angiotensina II (31).

El engrosamiento vascular depende de varios factores (31, 32):

- a) Engrosamiento intimal endotelial.
- b) Aumento de la capa media y espacio subintimal, a expensas de hiperplasia e hipertrofia de los miocitos vasculares y su migración intimal.
- c) Aumento de la matriz extracelular a expensas de depósitos de colágeno, elastina y glucosaminoglicanos.

Los factores responsables del crecimiento de los miocitos son neurohumorales, y parece ser que actuarían con independencia de los factores hemodinámicos, incluso antes de que la HTA se manifestara clínicamente. Este proceso sería consecuencia de un desequilibrio entre agentes promotores del crecimiento y sustancias vasodilatadoras, con pro-piedades inhibitoras del crecimiento de las células del músculo liso vascular.

Entre los factores que activarían el crecimiento destacan la angiotensina II, vasopresina, el factor de crecimiento *insuline like-1*, el tromboxano, los leucotrienos, el calcio intracelular vía activación de los fosfoinositoles, y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas

La disfunción endotelial puede considerarse como una consecuencia de la HTA, si bien parecen existir datos que sugieren su importancia en la patogenia de la HTA esencial en individuos normotensos con antecedentes familiares. En el endotelio se producen sustancias vasodilatadoras (leucotrienos, tromboxano A<sub>2</sub>, endotelina y enzima convertora de la angiotensina II), cuya inhibición de la síntesis condiciona la elevación de la PA (24).

Las complicaciones arterioscleróticas son las principales determinantes de la morbimortalidad cardiovascular en la HTA. En la cascada de eventos que facilitan el desarrollo de la placa arteriosclerótica intervienen factores fisiopatológicos comunes a la HTA y la arteriosclerosis (25).

La contribución más significativa de esta última es el papel acelerador de la formación de la placa de ateroma que tiene el colesterol ligado a proteínas de baja densidad (LDL) tras su oxidación.

### CORAZÓN

El corazón es uno de los principales órganos diana de la hipertensión arterial. Desde el punto de vista fisiopatológico y clínico, las entidades resultantes de esa repercusión son la cardiopatía isquémica, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y la disfunción ventricular (15, 28).

#### CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La HTA es junto a la hipercolesterolemia y el tabaquismo, uno de los principales factores de riesgo, debido a que facilita y acelera la arteriosclerosis coronaria (29).

#### HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

La HVI constituye un factor de riesgo cardíaco independiente de la hipertensión, ya que facilita el compromiso de la perfusión miocárdica, la aparición de arritmias ventriculares, el desarrollo de alteraciones de la función ventricular y el advenimiento de la muerte súbita en pacientes con HTA. Si a esto se le añade que la HVI en la población hipertensa es elevada, entre el 30% y el 60%, queda clara la trascendencia del problema (28, 33).

#### DISFUNCIÓN VENTRICULAR

En 1979, se definió la *cardiopatía hipertensiva* como la alteración anatomofuncional del corazón caracterizada por HVI e insuficiencia cardíaca que aparece en pacientes con HTA mantenida. En los últimos años la definición se ha ampliado, al incorporar las alteraciones de la función

diastólica, las cuales se pueden presentar en pacientes hipertensos sin hipertrofia y sin insuficiencia cardiaca (15).

Por ello, en estos momentos se reconocen dos grupos distintos de disfunción del ventrículo izquierdo en la HTA:

- a) Alteraciones del llenado diastólico ventricular.
- b) Con fracción de eyección disminuida en reposo.

En la actualidad se sabe que la presencia de cardiopatía isquémica facilita el deterioro de la función ventricular, con la consiguiente evolución de la disfunción ventricular hacia formas más severas de afectación (33).

## CEREBRO

El cerebro está irrigado por dos sistemas bien diferenciados, el carotídeo y el vertebrobasilar, que se anastomosan creando una red que garantiza el correcto riego encefálico.

El flujo cerebral debe mantenerse constante ya que, al estar el cerebro contenido en una estructura rígida, un excesivo incremento de flujo conduciría a una situación de hipertensión intracraneal (5, 23).

Para mantener el flujo constante, el cerebro dispone de un mecanismo de autorregulación, que es capaz de minimizar las variaciones de flujo a medida que cambia la presión de perfusión, que está básicamente modulada por la presión arterial media.

Esto permite el mantenimiento de un flujo constante cuando la PA media fluctúa entre 150 y 170 mmHg. Si ésta disminuye, aumenta el calibre de la luz de los vasos hasta un punto crítico, límite inferior de la meseta de autorregulación, sobrepasado el cual cae el flujo cerebral. Por el contrario, al

elevarse la PA media por encima del límite superior, se producen zonas de vasodilatación irregular del tejido cerebral, con fenómenos de necrosis fibrinoide de las paredes arteriolas, trasudación y edema cerebral (34).

Las manifestaciones clínicas que pueden presentarse en el sistema nervioso central de un paciente hipertenso son debidas al daño morfológico y a los cambios funcionales producidos en los vasos cerebrales como consecuencia de la elevación, aguda o crónica, de la PA (35).

La HTA mantenida produce cambios en la circulación cerebral, que en un principio están destinados a proteger al tejido cerebral del daño que los aumentos de volumen producirían en un órgano como éste, localizado en una cavidad ósea no distensible. Esta adaptación a largo plazo produce una hipertrofia de la capa media de las paredes vasculares y cambios degenerativos en las paredes arteriolas, tales como necrosis fibrinoide, arteriosclerosis hialina y aneurismas de Charcot- Bouchart, aunque estas dos últimas lesiones no son específicas de la HTA. Al mismo tiempo, el aumento crónico de la PA acelera la arteriosclerosis en los vasos de mediano y gran calibre.

Los cambios vasculares cerebrales de la HTA son fundamentalmente hipertrofia de la capa media arterial, reducción de la luz vascular y de su adaptabilidad, así como aumento de resistencias. En los grandes vasos, la HTA acelera el desarrollo de lesiones arterioscleróticas, tanto en su componente escleroso como en el desarrollo de placas de ateroma (34, 35).

Con el fin de proteger al parénquima cerebral del aumento de la PA, en la HTA se produce un desplazamiento hacia presiones más altas en la curva de regulación. Esto hace que el hipertenso tolere mejor que el normotenso elevaciones más severas de la PA, de ahí que subidas de la PA en hipertensos con frecuencia no les den síntomas. Sin embargo, las reducciones y los bruscos descensos de la PA son peor tolerados por los hipertensos, pudiendo llegar a producirse cuadros de isquemia cerebral (34).

### CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS CEREBRALES DE LA HTA

Las consecuencias patológicas cerebrales de la HTA pueden ser debidas al propio aumento de las cifras de presión o a la aceleración de la arteriosclerosis inducida por ésta.

#### MANIFESTACIONES HIPERTENSIVAS

**Encefalopatía hipertensiva:** puede aparecer en hipertensos o en normotensos. Mejora o desaparece al controlarse las cifras de presión arterial, y si no sucede esto, se producirán microinfartos y hemorragias microscópicas, con daño cerebral irreversible. Es secundaria a un aumento de la PA por encima de los niveles de autorregulación cerebral. Es una emergencia hipertensiva.

**Hemorragia cerebral:** aparece por la ruptura de los aneurismas de Charcot-Bouchart, preferentemente en cerebelo o tronco cerebral.

**Ictus lacunares:** se producen por isquemias secundarias a la lipohialinosis de los pequeños vasos, y origina cuadros menos severos que los anteriores.

**Demencias por enfermedad lacunar y enfermedad de Bingswanger:** se caracterizan por trastornos mentales de tipo demencia, que suelen preceder a la aparición de signos locales neurológicos (34, 35).

### MANIFESTACIONES ATEROTROMBÓTICAS

**Ictus aterotrombóticos:** pueden aparecer por oclusión vascular secundaria a trombosis o embolia, o por disminución del flujo cerebral debido a la estenosis producida por lesiones ateromatosas de las paredes afectadas. Su manifestación dependerá del área afectada y su aparición también está relacionada con la presencia de otros factores de riesgo, como tabaquismo, hiperlipidemia y diabetes.

**Demencia multiinfarto:** supone el 20% de los cuadros de demencia y es debida a la aparición de pequeños infartos en el tejido cerebral, que condicionan un progresivo deterioro en el tejido neurológico, con alteración de las funciones cognitivas.

**Hemorragia subaracnoidea:** por ruptura de un aneurisma situado en el polígono de Willis, y sus manifestaciones clínicas son debidas tanto a la irritación meníngea como a la hipertensión intracraneal. En este caso, la HTA es un factor desencadenante (34, 35).



### RIÑÓN

El riñón participa de forma activa en la etiopatogenia de la hipertensión arterial y por otra parte, sufre las consecuencias del proceso hipertensivo. Se sabe que un 42% de los hipertensos arteriales no tratados desarrollan proteinuria, que llega a ser grave en el 12% de los casos (36, 38).

La insuficiencia renal se relacionó en un principio a un descubrimiento tardío, un tratamiento incorrecto o una mala adherencia del paciente a un tratamiento antihipertensivo.

No obstante, parecen existir hipertensos que, a pesar de un diagnóstico precoz y un correcto tratamiento, desarrollan insuficiencia renal (36, 37).

En el daño renal se han implicado el efecto del sistema renina- angiotensina tisular renal, la hiperlipidemia (asociada a enfermedades renales y a la propia hipertensión), los factores de coagulación, el balance calcio- fósforo y la susceptibilidad del glomérulo para la lesión (39).

En general, la lesión renal es asintomática hasta estadios muy avanzados. Sin embargo, existen indicadores precoces de la lesión renal (39).

### OJOS

Los ojos también pueden perjudicarse por el incremento de la presión arterial, pudiéndose producir retinopatías. En la fase aguda, puede provocar edema de papila y hemorragias, mientras que en la fase crónica también pueden producirse hemorragias, así como exudado y acodamiento arterial (23).

### **BIBLIOGRAFIA:**

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J* 2007;28: 1462-1536.
2. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2007;25 :1105-1187
3. Lawes CMM, Van der Hoom S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease. *Lancet* 2008; 371: 1513-18.
4. Séptimo informe del Joint Nacional Committee sobre prevención, Detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. 2003.
5. Grupo de trabajo de Atención Farmacéutica en Hipertensión Arterial. Atención Farmacéutica en Hipertensión Arterial. Manual de Formación. Washington: OPS; 2002.
6. Lurbe E, Torro I, Alvarez V et al Prevalence, persistente and clinical significance of masked hypertension in young. *Hipertensión* 2005;45:493-98.
7. Pimenta E, Oparil S; Medscape. Prehypertension: epidemiology, consequences and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:21-30.
8. Natali A, Muscelli E, Casolaro A, Nilsson P, Melander O, Lalic N, Ferrannini E, Petrie JR. Metabolic characteristics of prehypertension: role of classification criteria and gender. *J Hypertens.* 2007;27:2394-402.
9. Whelton PK. Epidemiología de la hipertensión. *The Lancet* 1994;344:101-106.
10. Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial. Control de la Hipertensión Arterial en España, 1996. Madrid: MSC; 1996.
11. Marmot MG. Psychosocial factors and blood pressure. *The Lancet* 1994;344:101-106.
12. Brees MH, Berkow R, eds. *El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento.* Madrid: Hartcourt; 1999.
13. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy (HERS II). *JAMA* 2002;288: 58-66.
14. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.

15. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB et al. Lifetime risk for developing Congestive Heart Failure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:1-5.
16. Mataix J, García-Torres L. Hipertensión arterial. En: Mataix J. *Nutrición y alimentación humana*. Madrid: Ergon; 2002.
- 17 Rossi R, Nuzzo A, Modena MG. The management of pre-hypertension and metabolic syndrome. *Minerva Cardioangiol.* 2009;57:723-31.
18. Centro Cochrane Iberoamericano. *Evidencia clínica*. Bogotá: BMJ; 2002.
19. Kaplan NM. Alcohol e hipertensión. *The Lancet* 1995;345:1588-1589.
20. Batí GD. Physical activity and coronary heart disease in older adults. *Eur J Public Health* 2002;12:171-176.
21. Kivimäki M, Leino-Arjas P, Luukkonen R, Riihimäki H, Vahtera J, Kirjonen J. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. *BMJ* 2002;325:857-892.
22. Ward HH. Ácido úrico como factor independiente en el tratamiento de la hipertensión. *The Lancet* 1998;352:670-671.
23. Carey CF, Lee, HH, Woeltje KF, eds. *Manual Washington de terapéutica médica (10ª edición)*. Barcelona: Masson; 2000.
24. De la Sierra A. Combinations as a first-step therapy in hipertensión. *Curr. Hypertens Rep.* 2007;9:251-252.
25. Kawano Y, Horio T, Matayoshi T, Kamide K. Masked hypertension: subtypes and target organ damage. *Clin Exp Hypertens.* 2008 ;30:289-96
- 26 Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J. Hypertens.* 2006;24: 3-10.
27. Béjot Y, Osseby GV, Gremeaux V, Durier J, Rouaud O, Moreau T, Giroud M. Changes in risk factors and preventive treatments by stroke subtypes over 20 years: a population-based study. *J Neurol Sci.* 2009; 287:84-8.
28. Wagner EH, Groves T. Care for chronic diseases . *BMJ* 2002;325:913-914.
29. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-362.
30. Villa Estébanez R, Tranche Iparraguirre S, Marín Iranzo R, Prieto Díaz MA, Hevia Rodríguez E. La presión de pulso como marcador de riesgo cardiovascular en población anciana. *Aten Primaria* 2002;30:374-380.

31. Risler N, Miasello R, Cruzada M. La pared vascular en la hipertensión. *Rev Fed Ang Cardiol* 2002; 31:315-320
32. Pesic S, Radenkovic M. Endotelial dysfunction: mechanism of development and therapeutic options. *Med Pregl* 2006; 59:335-41
33. Lozano J, Redón J, Cea-Clavo L. Hipertrofia de ventrículo izquierdo en población hipertensa española. Estudio ERIC-HTA. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59: 136-42.
34. Sierra C. Complicaciones cerebrales en la hipertensión arterial. *Hipertensión* 2003; 20: 212-5
35. Mendez-Dominguez. La hipertensión arterial y sus consecuencias cerebrales. *Arch Cardiol. Mexico* 2004; 74: 186-189
36. Gorostidi M, Marín R. Hipertensión arterial esencial e insuficiencia renal. *Nefroangioesclerosis. Guías SEN. Riñón y enfermedad cardiovascular*. 2004; 24: 73-84
37. Fernandez, Palomar R, Rodrigo E. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre el riñón y enfermedad cardiovascular 2006
38. Marín R, Gorostidi M, Pobes A. Hipertensión arterial y enfermedad vascular renal: Nefroangioesclerosis. *Nefrología* 2002; 22: 36-45
39. Eriksen BO, Tomtun J, Ingebretsen OC. Predictors of Declining Glomerular Filtration Rate in a Population-Based Chronic Kidney Disease Cohort. *Nephron Clin Pract*. 2010;115: 41-50.

## **1.5.NEFROANGIOESCLEROSIS**

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 (1,2). Se conoce desde hace años que la hipertensión arterial severa produce o acelera la insuficiencia renal crónica (3, 4, 5), 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 (4, 6, 7).

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 (2, 5).

La nefroangioesclerosis benigna es un proceso comúnmente asociado a la hipertensión crónica.

La primera observación entre la hipertensión y la enfermedad renal data de hace más de 150 años, cuando Bright en estudios post mortem, describió la correlación existente entre la presencia de riñones desestructurados y de pequeño tamaño con corazones aumentados de tamaño (8).

El término significa literalmente “endurecimiento renal” (del griego nephros “riñón” y esclerosis “endurecimiento”) y es el resultado final de la sustitución del parenquima renal por tejido colágeno.

Walker y cols. (9), 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 (10, 11).

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 (11, 12).

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) (7).

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 (7, 13).

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 (14, 15) sugiere que en la hipertensión arterial se produce una vasoconstricción de la arteriola eferente (16), provocando aumento de la presión intraglomerular (16, 17). La hipertensión glomerular y la hiperfiltración subsiguiente ocasionan hiperaflujo de macromoléculas circulantes al mesangio (18) 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 (19). 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>, calicreína y prostaglandina E<sub>2</sub>) así como participar en la síntesis y degradación de la membrana basal del glomérulo (20), ocasionando de este modo obliteración del capilar glomerular y esclerosis (21).

Se ha observado la disminución del número y densidad de podocitos en membrana basal glomerular lo cual está en relación con la función renal y el grado de fibrosis renal (22).

Además, se ha comprobado que en la hipertensión arterial se produce una lesión de las arteriolas preglomerulares, como es una proliferación intimal e hialinosis (7, 21), causando una obstrucción parcial de la luz vascular. Este hecho se traduce en un descenso del flujo sanguíneo renal (nefroesclerosis hipertensiva) (23, 24).

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 preromerular y de deterioro de los mecanismos normales protectores de autorregulación renal (11), 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 (25).

Además según algunos estudios juega un papel muy importante en esta alteración la disfunción endotelial; la nefroangioesclerosis y la concomitante insuficiencia renal pueden ser la expresión de la disfunción sistémica del endotelio vascular (7, 11, 15).

Clásicamente se han descrito dos formas de nefroangioesclerosis:

- **Nefroangioesclerosis maligna** se caracteriza por la presencia de necrosis fibrinoide en las arteriolas, HTA maligna e insuficiencia renal progresiva. Este cuadro clínico es cada vez menos frecuente debido al diagnóstico precoz y tratamiento de la hipertensión.

- **Nefroangioesclerosis benigna** en la que las alteraciones arteriolas son menos graves y la disfunción renal poco manifiesta en su inicio, aunque a largo plazo puede ser causa de enfermedad renal crónica.

La nefroangioesclerosis es una de las causas más frecuentes de ERC (5, 26). Sin embargo, debido en gran parte a que en la aparición y progresión del daño renal se hallan involucrados, además del nivel de presión arterial, otros factores individuales, se desconoce la exacta incidencia de nefroangioesclerosis en la población hipertensa.

Existen factores genéticos que modulan esta respuesta individual a la presión arterial elevada (27).



Estudios con animales han demostrado cómo riñones genéticamente diferentes pero histocompatibles, expuestos a la misma presión arterial en un mismo huésped, presentan diferente sensibilidad para desarrollar daño renal inducido por la hipertensión.

Los pacientes de raza negra tienen más riesgo de padecer ERC secundaria a la hipertensión que los de raza caucásica (7, 28).

Es difícil estimar la prevalencia exacta de ERC secundaria a nefroangioesclerosis ya que en la mayoría de los casos el diagnóstico se hace por exclusión cuando la enfermedad renal se encuentra en estadios avanzados en los que es difícil una valoración causal exacta.

La prevalencia de la hipertensión se correlaciona con un descenso de la filtración glomerular.

De acuerdo con el US Renal Data System (USRDS) (26), la hipertensión interviene como causa fundamental en el 38% de los casos de ERC en los afroamericanos y en el 25% de los pacientes de raza blanca. En Europa se estima aproximadamente el 20% de los pacientes con ERC aceptados para diálisis crónica se deben a nefroangioesclerosis secundaria a hipertensión.

Se define ERC como la presencia, durante tres meses, de daño renal definido como anomalías estructurales o funcionales, con filtrado glomerular normal o disminuido, incluyendo:

- a) lesión histológica o radiológica.
- b) marcadores de daño renal: albuminuria, hematuria glomerular, anomalías de sedimento.
- c) Filtrado glomerular  $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (29).

### Estadios de la enfermedad renal crónica

-	<b>Riesgo de ERC aumentado</b>	<b>FG <math>\geq</math> 60 + FR de ERC</b>
<b>1</b>	<b>Daño renal + FG normal o elevado</b>	<b>FG <math>\geq</math> 90</b>
<b>2</b>	<b>Daño renal + FG ligeramente disminuida</b>	<b>FG 60-89</b>
<b>3</b>	<b>Descenso moderado de FG</b>	<b>FG 30-59</b>
<b>4</b>	<b>Descenso severo de FG</b>	<b>FG 15-29</b>
<b>5</b>	<b>Fallo renal</b>	<b>FG <math>&lt;</math> 15</b>

Levey et al. Ann Intern Med 2003, 139: 137.

Los factores de riesgo de desarrollar ERC son: Hipertensión, diabetes y edad avanzada como factores de riesgo tradicionales a los que se añaden otros como historia familiar de enfermedad renal crónica, la reducción de masa renal y otros (15, 26).

### **A. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN EL PACIENTE HIPERTENSO**

Las guías europeas de HTA definen la presencia de lesión renal, como una elevación leve de la creatinina sérica (Varón: 1.3-1.5 mg/dl y Mujer: 1.2-1.4 mg/dl), una excreción urinaria de albúmina en rango de microalbuminuria (30-300mg/24h) o un índice albúmina/creatinina  $> \text{ó} = 31 \text{ mg/g}$ . (30, 31).

Recomiendan en todo paciente con riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica (entre ellos en los pacientes hipertensos) se valore la función renal mediante la estimación de la función renal, la detección de la excreción urinaria de albúmina y de otros productos patológicos.

- Estimación de la función renal:
  - Creatinina sérica
  - Aclaramiento de creatinina
  - Filtrado glomerular calculado
  
- Medición de la excreción urinaria de albúmina: ·
  - Albuminuria en 24h
  - Índice albúmina/creatinina en orina.
  
- Examen del sedimento urinario

La creatinina sérica no es un buen estimador de la función renal en general. La relación entre FG medido por inulina (método más exacto) y la creatinina sérica no es lineal (32).

La creatinina deriva del metabolismo de la creatina, y la concentración sérica está condicionada, entre otros factores por la masa muscular; que se eleva menos en las mujeres o ancianos.

La creatinina se filtra de forma libre por el glomérulo, pero sufre un proceso de secreción activa al túbulo renal proximal (en torno a un 15%), y esta secreción es más importante en los casos en los que el FG está disminuido. Además, ante valores bajos de FG, la eliminación extrarrenal de creatinina (degradación por las bacterias intestinales) también aumenta. (33).

Por estas mismas razones el aclaramiento de creatinina calculado en muestra de 24h de orina puede dar valores mayores al FG real, en especial si el FG está disminuido (33).

El FG es el parámetro que mejor resume la función renal. Se podrá calcular de forma exacta utilizando isótopos o inulina, aunque estas técnicas son engorrosas y caras y se observan para investigación clínica.

El FG puede calcularse a través de la **Fórmula de MDRD**:

**Filtrado Glomerular**  
**Fórmula MDRD (Algoritmo de Levey simplificado)**

$$\text{FG (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 186 * (\text{Cr}_s)^{-1.154} * (\text{Edad})^{-0.203}$$

En mujeres: \* 0.742

En afroamericanos: \* 1.210

La correlación entre el FG evaluado por la fórmula MDRD y por los métodos isotópicos es lineal a diferencia de lo que ocurría con la creatinina (34).

Por lo tanto para la evaluación de la función renal se recomienda la utilización de la fórmula MDRD (35).

Esta fórmula se ha desarrollado esencialmente a partir de pacientes con enfermedad renal crónica con FG disminuido, donde es razonablemente exacta. Puede ser menos exacta en pacientes con función renal normal, donde la fórmula puede dar un valor de FG disminuido.

El aclaramiento de creatinina se calculará con la siguiente fórmula:

### **Aclaramiento de Creatinina**

$$CCr = (V_m * Cr \text{ orina}) / Cr \text{ sangre} = \text{ml/min.}$$

$$V_m = \text{Diuresis de 24h (ml)} / 1440$$

El aclaramiento de creatinina también puede calcularse con la fórmula de Cockcroft-Gault que incluye creatinina sérica, edad y peso corporal:

### **Fórmula de Cockcroft-Gault para el aclaramiento de Creatinina (ml/min)**

Varones:	(140 - edad) * peso (kg) 72 * creatinina sérica (mg/dl)
Mujeres:	(140 - edad) * peso (kg) * 0.85 72 * creatinina sérica (mg/dl)

Levey et al. Ann Intern Med 2003, 139: 137

En algunos estudios se ha observado que la fórmula de MDRD es más exacta que la de Cockcroft-Gault. Esta última parece ser más inexacta sobre todo en ancianos y obesos (33, 35).

Existen situaciones en las que es recomendable usar el aclaramiento de creatinina en orina en 24h: situaciones en las que no existe validación suficiente para la fórmula del filtrado glomerular de MDRD, edades o pesos extremos, masa muscular alterada (personas con amputación de miembros, atletas o enfermedades degenerativas musculoesqueléticas), en vegetarianos, ó para valorar la función renal en situaciones en las que se producen cambios agudos o si se quiere calcular la dosis de fármacos que se excretan por el riñón (29).

Se recomiendan al menos dos determinaciones positivas de microalbuminuria en ausencia de otras situaciones que puedan inducir microalbuminuria antes de establecer definitivamente de su presencia. Las situaciones que pueden establecer microalbuminuria transitoria son infecciones urinarias, ejercicio físico, hematuria, insuficiencia cardiaca, HTA severa y la fiebre (29).

Un hallazgo frecuente en la población hipertensa es que la creatinina esté en rango normal y el FG calculado esté por debajo de 60/ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Esto se pudo observar en el estudio ERIC-HTA, realizado con pacientes con HTA de > 55 años y atendidos en consultas de atención primaria; el 28.3% de los pacientes tuvieron un FG > 60, la prevalencia fue mayor en mujeres (39.8%) que en varones (14%) (34).

La mayor prevalencia de disminución de FG en mujeres también ha sido descrita en otras series.

### DIAGNOSTICO DE LA NEFROESCLEROSIS BENIGNA

No existen signos clínicos específicos de nefroangioesclerosis. Un diagnóstico definitivo de nefroesclerosis sólo puede hacerse con comprobación histológica. En ausencia de biopsia renal, especialmente en la población caucásica, el diagnóstico es de exclusión.

La inmensa mayoría de los casos de nefroesclerosis suele hacerse por exclusión, es decir tras la valoración de ausencia de datos propios de otro tipo de nefropatía y por la presencia de datos sugestivos de nefroangioesclerosis, ya que la confirmación por biopsia renal está raramente indicada.

Los hallazgos histológicos más característicos de nefroesclerosis en el examen macroscópico es la presencia de riñones pequeños, retraídos y con cicatrices.

Los hallazgos microscópicos incluyen:

- glomérulos esclerosados.
- fibrosis intersticial.
- fibroplasia de la íntima arterial.
- hialinización de las arteriolas.

Ninguna de estas lesiones es patognomónica; se consideran de una lesión glomerular primaria.

Existen tres grupos principales de pacientes con riesgo elevado de nefroesclerosis (36):

- Pacientes de raza negra.
- Pacientes con hipertensión arterial severa.
- Pacientes con enfermedad renal crónica, particularmente pacientes diabéticos.

Los rasgos clínicos típicamente sugestivos de nefroesclerosis son: pacientes de edad superior a 50 años, predominantemente varones, con historia de hipertensión de larga evolución, que ya ha producido otros indicadores de afectación orgánica con manifestación de hipertrofia ventricular izquierda y retinopatía hipertensiva.

A nivel renal, los pacientes presentan un deterioro lentamente progresivo de la función renal con proteinuria moderada (proteinuria de 24 horas inferior a un gramo o relación proteinuria/creatinina en orina  $< 2$ ), aunque de forma muy ocasional puede presentarse proteinuria intensa.

La presencia de hiperuricemia, en ausencia de tratamiento con diuréticos, es un hallazgo relativamente precoz de nefroesclerosis benigna y posiblemente sea el reflejo de la reducción del flujo sanguíneo renal producido por la enfermedad vascular renal. El sedimento urinario es típicamente benigno con escasos cilindros y células. En pruebas de imagen como la ecografía los riñones son ecográficamente simétricos y de pequeño tamaño (37).

### **DATOS CLÍNICOS DE SOSPECHA DE NEFROESCLEROSIS**

- HISTORIA DE HTA DE LARGA EVOLUCIÓN
- PACIENTES DE RAZA NEGRA
- SEXO MASCULINO Y EDAD  $> 50$  AÑOS
- PRESENCIA DE HIPERTROFIA VENTRICULAR Y RETINOPATÍA HIPERTENSIVA.
- DAÑO VASCULAR A OTROS NIVELES (ICTUS, CARDIOPATÍA ISQUEMICA, VACULOPATÍA PERIFÉRICA)
- DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL DE PROGRESIÓN LENTA, CON PROTEINURIA INFERIOR A 1.5 g/día. Y SEDIMENTO BENIGNO.
- DISLIPEMIA E HIPERURICEMIA ASOCIADA (sin diurético)
- RIÑONES SIMÉTRICOS Y LIGERAMENTE DISMINUIDOS DE TAMAÑO.



No se conocen marcadores fiables de la nefroesclerosis. Antes de considerar la hipertensión como causante de la insuficiencia renal, debería realizarse una investigación apropiada para descartar afectación renal de otras etiologías.

Un marcador controvertido, referido frecuentemente en la literatura es la microalbuminuria.

Aproximadamente el 20% de los hipertensos esenciales tienen microalbuminuria, pero no está demostrado que su presencia constituya indicio de nefroesclerosis.

Sin embargo los pacientes hipertensos con microalbuminuria presentan un descenso del filtrado glomerular significativamente mayor que los pacientes hipertensos con eliminación urinaria de albúmina dentro de la normalidad (38).

Por otra parte en pacientes de raza negra la prevalencia de microalbuminuria es mayor que en los pacientes hipertensos de raza blanca.

El 20-25% de los pacientes hipertensos esenciales no tratados presenta hiperuricemia. Se desconoce si a hiperuricemia es un factor de riesgo por sí mismo o asociado a otros. Se considera que puede reflejar una disminución del flujo sanguíneo renal y que podría ser un marcador precoz de nefroangioesclerosis (39, 40).

### **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Zucchelli P, Zuccalá A. The dilemma of renal failure due to hypertension. *Medicine and biology* 1998; 5: 15.
2. Adamczak M, Zeier M, Dikow R, Ritz E. Kidney and hypertension. *Kidney Int* 2002; 80: 62-67.
3. Kincaid-Smith P. Renal pathology in hypertension and the effects of treatment. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 107-15.
4. Curtis B, Barrett BJ, Levin A. Identifying and slowing progressive chronic renal failure. *Can Fam Physician* 2001; 47: 2512-2518.
5. Barri YM. Hypertension and Kidney disease: a deadly connection. *Curr Hypertens Rep.* 2008; 10: 39-45.
6. 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.
7. Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 266-70.
8. Bright R. Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine. *Guy's Hospital Reports* 1836; 1: 380.
9. 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.

10. Frohlich ED. Target organ involvement in hypertension: a realistic promise of prevention and reversal. *Med Clin North Am* 2004; 88: 209-210.
11. Kamper AL, Pedersen EB, Strandgaard S. Hypertension and renal disease. *Ugeskr Laeger* 2009; 171: 2109-13.
12. Marin R, Gorostidi M, Pobes A. Nefropatía hipertensiva. *Nefrología* 2002; 22: 36-45.
13. Bakris GL. Hypertension and nephropathy. *Am J Med* 2003; 115: 49S-54S.
14. Schemieder RE, Messerli FH, Garavaglia G, Núñez B. Glomerular hyperfiltration indicates early target organ damage in essential hypertension. *JAMA* 1990; 264: 2775-2780.
15. Marcantoni C, Fogo AB. A perspective on arterionephrosclerosis: from pathology to potential pathogenesis. *J Nephrol* 2007; 20: 518-24.
16. Gabbai FB. Renal reserve in patients with high blood pressure. *Sem Nephrol* 1995; 15: 482-487.
17. Carmines PK, Perry MD, Hazelrig JB, Navar LG. Effects of preglomerular and postglomerular vascular resistance alterations on filtration fraction. *Kidney Int* 198; 31: 229-232.
18. Neuringer JR, Brenner BM. Glomerular hypertension: Cause and consequence of renal injury. *J Hypertens* 1992; 10: S91-S97.
19. Sterzel RB, Schulze-Lohoff E, Marx M. Cytokines and mesangial cells. *Kidney Int* 1993; 43: S26-S31.

20. Schlondorff D. The glomerular mesangial cell: An expanding role for a specialized pericyte. *FASEB J* 1987; 1:272-281.
21. Klahr S, Schreiner G, Ighikawa I. The progression of renal disease. *N Eng J Med* 1988; 318: 1657-1666.
22. Wang G, Lai FM, Kwan BC. Podocyte loss in human hypertensive nephrosclerosis. *Am J Hypertens* 2009; 22: 300-6.
23. 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.
24. Heptinstall RH. Hypertension I: Essential hypertension. En: Heptinstall RH. *Pathology of the kidney* (4<sup>a</sup> ed. ) Boston: Little Brown 1992; 951-1028.
25. Bidani AK, Griffin KA. Long - term renal consequences of hypertension for normal and diseased kidneys. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 73-80.
26. U.S.Renal Data System, *USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United State*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Bethesda, MD 2005.
27. Rostand SG, Brown G.,Kirk KA, et al. Renal insufficiency in untreated hypertension. *N Engl J Med* 1989; 320: 684-8.
28. Neal L, Greene EL. Pathophysiology of chronic progressive renal disease in the african american patient with hypertension. *Am J Med Sci* 2002; 323: 72 -7.
29. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW et al. *Nacional Kidney Foundation Practice Guidelines for*

- Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *ANN Intern Med* 2003; 139: 137-147.
30. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. European Society of hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC).
  31. Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, VALUE Investigators. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *J Hypertens*. 2007; 25: 1473-1479.
  32. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-8.
  33. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
  34. Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Navarro J, Bonet A et al. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: The ERIC-HTA study. *J Hypertens* 2006; 24: 663-669.
  35. Jabary N, Martín D, Muñoz M. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos. *Nefrología* 2006; 26: 64-73.
  36. Kaplan N, Mendis S, Poulter N, Whitworth J; World Health Organization/International Society of Hypertension Writing Group. 2003. World Health Organization/International Society of Hypertension statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-92.

37. Zucchelli P, Zuccalá A. Hypertension and renal dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 97-101.
38. Cirillo M, Lanti MP, Menotti A. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008; 168: 617-624.
39. Johnson RJ, Kang DH, Feig D et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183-90
40. Messerli FH, Frolin ED, Dreslinski GR, Suárez DH, Aristimuno GG. Uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93: 817-21.

## **1.6. 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 (1).

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 (1, 2).

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 (2).

Estos marcadores pueden ser:

### **PARÁMETROS BIOQUÍMICOS**

#### **- 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 (3). Se ha relacionado el descenso de la filtración glomerular con la alteración vascular renal (4).

#### **- Homocisteinemia**

Es un aminoácido sulfurado derivado de la metionina, cuyo metabolismo depende de la Vitamina B12 y el ácido fólico. Los valores de homocisteína se encuentran elevados desde fases iniciales de la Insuficiencia Renal y aumentan con el deterioro de la función renal (5, 6).

Se ha observado que la hiperhomocisteinemia se asocia a un aumento del riesgo de presentar daño renal (7) provocado por un aumento de estrés oxidativo que induce a una disfunción de la célula endotelial y mesangial (8) lo cual produce un aumento de la presión intraglomerular y/o disminuye la carga glomerular y la selectividad del tamaño causando microalbuminuria.



### - Aclaramiento de creatinina

Se sabe que en la progresión de la nefroangioesclerosis la hiperfiltración glomerular es uno de los factores patogénicos fundamentales (9) y que se relaciona con el aclaramiento de creatinina (10). Según Laville (11), 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.

En el seguimiento a largo plazo de los pacientes con nefropatía hipertensiva, Schmieder y cols. (12) 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 cardiaco y programados para cirugía cardiaca (13,14).

### EXCRECION ANORMAL DE PROTEINAS

#### - Marcadores de daño glomerular: Microalbuminuria

En 1974 Parving y cols. (15) 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 (16).

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 (17).

#### - 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 (18). La disfunción tubular proximal produce elevación de la concentración urinaria de esta proteína, constituyendo un criterio útil para diferenciar tubulopatías proximales de enfermedades glomerulares (19).

### - 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 (20). La cuantificación de su actividad urinaria es un buen método para detectar lesiones renales (21, 22).

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.

### **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 del PDGF) (23) y de endotelinas, fundamentalmente la ET-1 (24), que indica proliferación mesangial y lesión endotelial en el transcurso de la glomeruloesclerosis.

### A. 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 (25).

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 (26, 27). 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 (28).

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% (13).

Sin embargo una exposición aguda altas concentraciones de ácido úrico no empeora la función cardiovascular en varones sanos, pero se ha observado una relación causal entre hiperuricemia y aterosclerosis (30, 31).

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

podrían alterar el estudio, que los sujetos hipertensos presentaban niveles significativamente más elevados de glucemia, colesterol, triglicéridos y ácido úrico (32).

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 (33).

Messerli y cols. (3) 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 (28, 34, 35).

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 (36). Hill (37) 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 (38).

### **B. MICROALBUMINURIA**

En 1.982 en el Guy's Hospital de Londres (39) 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 (40).

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 (41, 42, 43, 44) 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 (45, 46).

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 (47, 48, 49).

Por otra parte también se ha detectado una correlación positiva entre la excreción urinaria de albúmina y el crecimiento ventricular izquierdo (50) lo cual representa un riesgo cardiovascular añadido (51).

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 (41, 52). Existe una correlación positiva entre los niveles de presión arterial medios y la microalbuminuria (39).

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 (53, 54), ni que su disminución conlleve a una alteración del deterioro funcional renal asociado a la edad (46, 47, 55, 56). 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 (57).

### C. 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 (58) 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 (59, 60).

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 (61). 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 (59).

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 (60, 62, 63, 64).

En la hipertensión arterial fue Christiansen (65) 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 (66,67) y puede normalizarse con el tratamiento antihipertensivo (57).



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 (70) 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. (68, 69, 71).

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 (72), y hay una correlación positiva con los niveles de creatinina sérica en la preeclampsia (73).

Es útil en el diagnóstico preclínico de daño renal en hipertensión arterial esencial (74).

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

Se trata de un enzima lisosómico del tipo de las hidrolasas que se sintetiza en las células tubulares proximales renales, que por su alto peso molecular (entre 130000 y 140000 daltons (75)) no se filtra por el glomérulo y se excreta por la orina. Está implicada en la degradación de los mucopolisacáridos y glucoproteínas.

También está presente en el hígado existiendo dos isoenzimas A y B. en el suero y en el líquido cefaloraquídeo se ha encontrado concretamente un componente A que se distingue del hepático gracias a la cromatografía de intercambio iónico denominándose AS.

En la orina el 85% del NAG es de tipo A y el resto B, aunque el último componente aumenta en determinadas enfermedades parenquimatosas y tubulares renales.

La excreción urinaria de NAG varía a lo largo del día, siguiendo un ritmo circadiano (76).

Lakatia y cols (77) demostraron que existen diferencias en la excreción de NAG en función del sexo: observan en las mujeres un pico de excreción máximo entre las 7 y las 9 horas de la mañana, y el mínimo a las 20 horas; en el varón estas diferencias son menos evidentes, siendo casi homogénea la actividad diaria de NAG.

En relación a la edad también se han encontrado variaciones. Jung y cols. encontraron elevaciones importantes en recién nacidos y lactantes hasta seis meses. Posteriormente los niveles urinarios de NAG se igualan entre el año y los 6 años de vida. En adolescentes y adultos jóvenes estos niveles son aún menores, siendo los más bajos entre los 18 y los 30 años de edad. (78).

Fue Mansell en 1978 (79) 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. (80) 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. (81) sólo encuentran elevación del NAG en pacientes con hipertensión arterial que presentaban signos de nefropatía evidente. Abraham (82) observa correlación entre el NAG y albuminuria sólo en nefropatías avanzadas.

Narkiewicz (83) en la hipertensión arterial juvenil ve más útil la determinación urinaria de péptido C y microalbuminuria que la de NAG.

En 1990 Sherberich (84) 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. (85) 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 estudios en los que se la estudia NAG urinaria y sérica en pacientes hipertensos durante años de seguimiento, 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 (86, 87).

Siendo el daño tubulointersticial más importante que el daño glomerular en la progresión de la Insuficiencia renal de varias nefropatías (88).

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 (83) 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 (89). Se ha visto muy relacionado el incremento de edad con el aumento de N-acetil- B – glucosaminidasa en orina en pacientes ancianos hipertensos (90).

En la menopausia no se ha observado elevación del NAG urinario, a no ser que la paciente siga tratamiento estrogénico (91).

Durante el embarazo la actividad urinaria del NAG va ascendiendo conforma avanza la gestación. Sin embargo este incremento es mayor cuando existe hipertensión gestacional (92) y se hace muy evidente en la preeclampsia (93) por lo que puede utilizarse como indicador precoz de toxemia gravídica.

Por lo tanto podemos concluir que la NAG es un marcador muy sensible de daño tubular en pacientes con HTA esencial (94, 95, 96).

La actividad elevada de la NAG en la HTA esencial sin otra evidencia de nefropatía podía disminuir con un buen control de la PA con hipotensores (97, 98).

### **ALTERACION DE NAG EN DISTINTAS PATOLOGÍAS RENALES:**

#### **1. Glomerulonefritis:**

Wellwood (99) y Kunin(100) señalaron un incremento de las glicosilasas urinarias en pacientes con glomerulonefritis, debido probablemente a una permeabilidad glomerular incrementada a las macromoléculas, incluidas las glicosilasas(101). La causa parece depender de los enzimas liberados por los leucocitos polimorfonucleares en el glomérulo y del daño parenquimatoso renal (102).

Existen autores en desacuerdo con esto por lo que se especula que el aumento de excreción urinaria de NAG depende fundamentalmente del grado de lesión renal existente más que del incremento de la permeabilidad glomerular para las macromoléculas (103, 104, 105).

#### **2. Pielonefritis:**

Las pielonefritis pueden ocasionar daño renal importante por lo que su detección precoz es muy útil. En niños con infecciones del tracto urinario alto es donde debido a sus temidas complicaciones, tiene más importancia la práctica de estudios más minuciosos para conseguir dicho objetivo y dentro del protocolo para su estudio se encuentra la determinación de NAG (106).

Un dato de gran valor en las infecciones urinarias es la determinación de los isoenzimas del NAG. El isoenzima B aumentará en proporción con respecto al A cuando existe infección urinaria (107, 108).

### **3. Síndrome Nefrótico:**

La cantidad de proteínas excretadas por la orina puede constituir un índice de daño renal.

La determinación urinaria de un incremento de NAG, además de contribuir en el diagnóstico de glomerulonefritis y de pielonefritis, también se ha visto útil en el diagnóstico de sd. nefrótico donde también estará aumentado.

Tucker ha observado un incremento del isoenzima B del NAG en el síndrome nefrótico, similar a lo que se encuentra en los casos de infección urinaria. (103).

### **4. Nefropatías tóxicas:**

Los aminoglucósidos han sido los fármacos mejor estudiados. La incidencia de nefrotoxicidad inducida por los mismos oscila de 2,8 y 52%(109).

El riesgo de morbilidad se incrementa con edad avanzada, hipovolemia, exposición previa a otros fármacos nefrotóxicos como anestésicos, diuréticos etc.. o contrastes radiológicos (110).

El estudio en orina de NAG es el mejor test biológico para evaluar el deterioro de la función tubular en pacientes con neuropatías tóxicas ya que nos orienta acerca de las células del túbulo proximal, de su evolución y de las posibles secuelas (111).

También se han observado alteraciones en la excreción urinaria de NAG en pacientes tratados con AINES o Ciclosporina así como intoxicación por hidrocarburos, disolventes orgánicos, metales pesados y cadmio (112, 113).

### **5. Trasplante renal:**

La orina de los pacientes trasplantados muestra una actividad urinaria de NAG similar a la existente en sujetos sanos en cuanto a las proporciones de sus isoenzimas A (85%) y B (10%). Cuando hay rechazo del riñón trasplantado, varía la proporción de isoenzimas y aparecen formas intermedias I1 e I2, descendiendo el componente A (114).

Esta variación en las isoenzimas Tucker la denominó orina patológica de los pacientes trasplantados (103).

Corbett (124) señaló que el rechazo ocasiona una elevación de NAG muy precozmente, puede comenzar hasta 2-3 horas tras la cirugía, por lo que la NAG es considerado como el indicador más sensible de daño tubular renal ante mínimos episodios de hipoxia.

Se considera un parámetro más útil que la creatinina sérica y la biopsia renal y se utiliza en el seguimiento de estos pacientes, para el diagnóstico precoz de rechazo (115, 116).

### **6. Nefropatía diabética:**

El incremento de NAG en la diabetes mellitas (sobre todo tipo 1) podría estar en relación con la nefropatía diabética (117, 118).

El diagnóstico precoz de la nefropatía diabética es un objetivo prioritario, lo que ha llevado a diversos autores a estudiar una serie de marcadores de daño renal en amplios grupos de pacientes diabéticos. Jung y cols. (118) han señalado la importancia de la determinación de NAG en orina en el diagnóstico precoz de la enfermedad renal en diabéticos. Todos los estudios incriminan el daño tubular renal como el responsable del incremento en la excreción de NAG en orina (118, 119, 120).

Stolarek y Koh descubrieron una elevación de en la actividad de NAG en el 90% de los pacientes diabéticos dependientes o no de insulina cuando presentaban albuminuria (119, 121).

Como el NAG interviene en la degradación de los glucoconjugados de la membrana basal glomerular, la hiperreactividad de esta enzima en las fases precoces de la nefropatía diabética podría deberse a un incremento de su producción a nivel de la membrana capilar glomerular, en lugar de una afectación tubular como ocurre en las neuropatías avanzadas.



### **7. Hipertensión arterial:**

En la fase maligna de la hipertensión arterial, la lesión renal es especialmente significativa, sin embargo, en la hipertensión benigna puede conducir al desarrollo de daño renal per se y complicar el curso de todas las enfermedades parenquimatosas renales que se acompañan de hipertensión (122, 123).

Existen múltiples indicadores de daño renal incipiente en la hipertensión arterial: hiperuricemia, microalbuminuria, B2 microglobulina y NAG (124).

La alteración en la excreción de NAG en pacientes hipertensos fué descrita por Mansell: de los 137 enfermos que conformaron su grupo de estudio, encontró elevación de este enzima en el 64% de los casos, que se presentaban alteraciones renales evidentes, pero también observó elevación de NAG en pacientes hipertensos sin manifestaciones clínicas de afectación renal (79).

Cinco años más tarde, Alderman confirmó estos resultados y observó su evolución tras el tratamiento antihipertensivo, no encontrando diferencias en el comportamiento del NAG en relación con la edad, sexo o raza (80).

### **BIBLIOGRAFIA:**

1. Adamczak M, Zeier M, Dikow R, Ritz E. Kidney and hypertension. *Kidney Int* 2002 ;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. 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.
4. 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.
5. Francis ME, Eggers Pw, Hostetter TH, Briggs JP. Association between homocysteine and markers of impaired kidney function in adults in the United States .*Kidney Int* 2004; 66: 303-12
6. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A et al. Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: the Hoorn Study. *Kidney Int.* 1998. 54: 203-9
7. Jagers A, Kostense PJ, Nijpels G et al. Serum homocysteine levels are associated with the development of microalbuminuria.The Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vas Biol.* 2001; 21: 74-81.
8. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M et al.Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91: 6369-73
9. Schemieder RE, Messerli FH, Garavaglia G, Núñez B. Glomerular hyperfiltration indicates early target organ damage in essential hypertension. *JAMA* 1990;264:2775-2780.
10. Anderson S, Diamond JR, Karnovska MJ, Brenner BM. Mechanism underling transition from acute glomerular injury to late glomerular sclerosis in a rat model of nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1988;82:1757-1768.

11. Laville M. Hypertension and renal insufficiency. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93 (11 Suppl) : 1459-1468.
12. 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.
13. Chanard J. Chronic renal failure and hypertension in community cardiology practice. *Presse Med* 2001;30: 1288-1294.
14. 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.
15. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE. Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974;1:1190-1192.
16. Rambauser M, Fliser D, Ritz E. Albuminuria of hypertensive patients. *Clin Nephrol* 1992;38 (suppl 1):S40-S45.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Guder WG, Ross BD. Enzyme distribution along the nephron. *Kidney Int* 1984;26:101-111.
21. 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.
22. 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.

23. Wardle N. Glomerulosclerosis: The final pathway is clarified, but can we deal with the Triggers? *Nephron* 1996;73:1-7.
24. Brown M, Chou SY, Porush JG. Endothelins and kidney diseases. *Nephron* 1996;72:375-382.
25. 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.
26. Bredkenridge A. Hypertension and hyperuricemia. *Lancet* 1996;1:15-18.
27. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: Hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991;59:364-368.
28. 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.
29. Waring WS, Adwani SH, Breukels O, Webb DJ, Maxwell SR. Hyperuricaemia does not impair cardiovascular function in healthy adults. *Heart* 2004;90:155-159.
30. Lin KP. The relation between serum uric acid concentration and metabolic syndrome in university freshmen. *J Nurs Res* 2009; 17: 286-92.
31. Tsai WC, Huang YY, Lin C. Uric acid is an independent predictor of arterial stiffness in hypertensive patients. *Heart Vessels* 2009; 24: 371-5.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Lu ZS, Lu ZH, Lu H. Association between hyperuricemia and hypertension in a Chinese population at a high risk of hypertension. *Blood Press* 2009; 18: 268-72.
  36. Chesley IC. Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1985;65:423-425.
  37. Hill LM. Metabolism of uric acid in normal and toxemia pregnancy. *Mayo Clin Proc* 1978;63:71-75.
  38. Woods JE. Renal function in essential hypertension. *Semin Nephrol* 1983;3:30-39.
  39. Hornych 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.
  40. Pedrinelli R. Microalbuminuria in hypertension. *Nephron* 1996;73:499-505
  41. 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.
  42. Ruilope LM, Suárez C. Microalbuminuria: Factor predictivo de riesgo cardiovascular y renal. *Rev Clin Esp* 1993;192:415-422.
  43. Cripps G. Microalbuminuria in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 74-77.
  44. Mulé G, Cottone S, Cusimono P. The association of microalbuminuria with aortic stiffness is independent of C-reactive protein in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2009; 22: 1041-7.
  45. 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.
  46. 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
47. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Berter J. The pronostic significance of proteinuria: The Framingham Study. *Am Heart J* 1984;108:1347-1352.
  48. 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.
  49. Barri YM. Hypertension an d kidney disease: a deadly connection. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 39-45.
  50. 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.
  51. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Ann Intern Med* 2003 ;139:I26.
  52. Gerber LM, Shmukler C, Alderman MH. Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive, shite and non shite subjects. *Arch Intern Med* 1992;152:373-377.
  53. Kilarn P, Bakris GL. Microalbuminuria and progressive renal disease. *J Hum Hypertens* 1994;8:809-817.
  54. Kaplan NM. Microalbuminuria: A risk factor for vascular and renal complications of hypertension. *Am J Med* 1992;92 (suppl 4B):S8-S12.
  55. 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.
  56. 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.
  57. Erley CM, Haefele U, Heyne N, Risler T. Microalbuminuria in essential hypertension. Reduction by different antihypertensive drugs. *Hypertension* 1993;21:810-815

58. 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.
59. Ravnskov H, Johansson BG, Gothlin J. Renal excretion of beta-2 microglobulin. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;30:71-75.
60. 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.
61. Bernier GM, Conrad ME. Catabolism of human beta-2 microglobulin by the rat kidney. *Am J Physiol* 1969;217:1359-1364.
62. Beli LN, Lee L, Saxena R. Serum proteomic analysis of diet-induced steatohepatitis and metabolic syndrome in the Ossabaw miniature swine. *Am J Physiol Gastrointest liver Physiol* 2010; 18.
63. Lorenzo Sellares V, Torregrosa V. Changes in mineral metabolism in stage 3, 4 and 5 chronic kidney disease (not on dialysis). *Nefrología* 2008; 28: 67-78.
64. Al-Awadi A, Olusi SO, Al-Zaid N. Serum B2- microglobulin concentration correlates with urinary concentration if type 1 collagen cross-linked N telopeptides and deoxypyridinoline in rheumatoid arthritis. *Ann Saudi Med* 1998; 18: 113- 6.
65. Christiansen CK. Rapidly reversible albumin and beta-2 microglobulin hiperexcretion in recent severe essential hypertension. *J Hypertens* 1983;45-51.
66. Scarpelli PT, Chaga IE, Castigli E et al. Renal handling of albumin and beta-2 microglobulin in human hypertension. *Nephron* 1985;40:122-123.
67. 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.
68. 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.

69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Karlsson FA, Wibell L, Evrion PE. Beta-2 microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 40 (suppl 154):S27-S37.
73. 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.
74. Orinsukin, Shabolin W. Preclinical diagnosis of renal damage in essential hypertension. *Ter Arkn* 2004; 76: 40-3.
75. Shirivastrava KS, Awasthi YC, Yoshida A Studies on humans Beta-D-N Acetylhexosaminidase I. Purification and properties. *J. Biol Chem* 1974; 249:2043-8
76. Price RG, Dance N, Richard B, Cattell WR. The excretion of N-Acetyl-B-Glucosaminidase and galactosaminidase following to the kidney. *Clin Chim Acta* 1970; 27:65-72.
77. Lakatua MD, Blomquist P, Haus M et al. Circadian rhythm in urinary N-acetyl-B-glucosaminidase of clinically healthy subjects. *Am j Clin Pathol* 1982; 78: 69-77.
78. Jung K, Hempel A, Gruzman KD, Hempel RD, Schreiber DG. Age dependent excretion of alanine aminopeptidase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl-transferase and N-acetyl-B-D-glucosaminidase in human urine. *Enzyme* 1990; 43: 50-6.
79. 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.



80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Sherberich JE. Urinary proteins of tubular origin: Basic immunochemical and clinical aspects. *Am J Nephrol* 1990;10:43-51.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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 – 82
89. 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.

90. Xu X, Fang Y, Ji J. Clinical value of urinary kidney biomarkers of estimation of renal impairment in elderly chinese with essential hipertensión. *J Clin Lab Anal* 2008; 22: 86-90.
91. Cottone G, Laterza G, Gallo G et al. Variazioni dell'attivita NAG-urinaria in pazienti con sindrome climaterica trattate con estrogeni. *Minerva Med* 1987;78:399-402.
92. 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.
93. Jacob M, Wilfred G, Kanagasabapathy AS et al. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in the prediction of preeclampsie-induced hypertension. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1993;33:395-397
94. Mai M, Geiger H, Hilgers KF, et al. Early interstitial changes in hypertension- induced renal injury. *Hypertension*. 1993; 22: 754 – 65.
95. Marczewski K, Krawczyk W, Grywna R, et al. Microproteinuria and circadian rhythm of blood pressure in patients with arterial hypertension. *Pol Arch Med Wewn*. 1996; 95: 29 – 34.
96. Tylicki L, Manitius J, Lysick- Szydłowska. Tubular injury: the first symptom of hypertensive kidney involvement? *Med Scl Monit* 2003; 9: 135-41.
97. Turkmen S, Uzun H, Aydin S. Increased urinary NAG excretion in hypertensives can decline with antihypertensive treatment. *Nephron*. 2000; 86: 225 – 6.
98. Harmankaya O, Oztüvk Y, Bastürk T. Urinary excretion of N-acetylglucosaminidase in newly diagnosed essential hypertensive patients and its changes with effective antihypertensive therapy. *Int Urol Nephrol* 2001; 32: 583-4.
99. Wellwood JM, Ellis BG, Price RG, Hammond K, Thompson AE, Jones. Urinary N-acetyl-B-Glucosaminidase activites in patients with renal disease. *Br Med J* 1975; 3: 408-11.

100. Kunin CM, Chesney RW, Craig WA, England AC, DeAngelis C. Enzymuria as a marker of renal injury and disease: Studies of N-Acetyl-Glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. *Pediatrics* 1978; 62: 751-60.
101. Sanders E, Colers GA, Davies M. Lysosomal enzymes in human urine. Evidence for polymorphonuclear leucocyte proteinase involvement in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54: 667.
102. Davies M, Barret AJ, Travis I, Sanders E, Coles GA. The degradation of human glomerular basement membrane with purified lysosomal proteinases: Evidence for the pathogenic role of the polymorphonuclear leucocyte in glomerulonephritis. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54: 233.
103. Tucker SM, Pierce RJ, Pierce RC. Characterization of human N-Acetyl-Glucosaminidase isoenzymes as an indicators of tissue damage in disease. *Clin Chim Acta* 1980; 102: 29-40.
104. Mitic B, Lazarevic G, Vlanovic P. Diagnostic value of the aminopeptidase N, N acetyl glucosaminidase and dipeptidylpeptidase IV in evaluating tubular dysfunction in patients with glomerulopathies. *Ren Fail* 2008; 30: 896-903.
105. Endener D, Aksuk K, Bicer I. Urinary N acetyl glucosaminidase in lupus nephritis and rheumatoid arthritis- *J Clin Lab Anal* 2005; 19: 172-6.
106. Mohkam A, Karini A, Habibian S. Urinary NAG as a diagnostic marker of acute pyelonephritis in children. *Iran J Kidney Dis* 2008; 2: 24-8.
107. Monta A, Numata Y, Kosugi Y. Stabilities of NAG isoenzymes in urine: advantage of NAG isoenzyme B measurement in clinical applications. *Clin Chim Acta* 1998; 278: 35-43.
108. Rustom R, Costigan M, Shenkin A. Proteinuria and renal tubular damage: urinary NAG and isoenzymes in dissimilar renal disease. *Am J Nephrol* 1998; 18: 179-85.

109. Garry F, Chef DJ, Hoffsis GF. Enzymuria as an index of renal damage in sheep with induced aminoglycoside nephrotoxicosis. *Am J Vet Res* 1990; 51: 428-32.
110. Hofmeister R, Bhargana AS, Gunzel P. The use of urinary N-Acetyl-B-Glucosaminidase for the detection of contrast-induced osmotic nephrosis in rats. *Toxicol Lett* 1990; 50: 9-15.
111. Skalova S. The diagnostic role of urinary NAG activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Médica* 2005; 48: 75-80.
112. Zahmatkesh M, Yadkhodace M, Seifi B. Effect of bicarbonate administration on cyclosporine induced nephrotoxicity in rats. *Transplant Proc* 2009; 41: 2905-6.
113. Huang M, Choi SJ, Kim DW. Risk assessment of low level cadmium and arsenic on the kidney. *J Toxicol Environ Health A*. 2009; 72: 1493-8.
114. Corbett CRR. Urinary enzyme excretion after transplantation and other surgical operations. thesis doctoral. Cambridge; University M. Chic: 1980.
115. Camara NO, William WW, Pacheco-Silva A. Proximal tubular dysfunction as an indicator of chronic graft dysfunction. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42: 229-36.
116. Rodríguez-Cuartero A, Pérez-Blanco F, Campos-González M. Urinary excretion of glycosaminoglycans in patients with a renal transplant. *Clin Nephrol* 1997; 47: 274-6.
117. Munan N, Yuksel B, Bakman N, Topaloglu AK, Ozer G. Urinary N-Acetyl-b-DG Activity in Type 1 diabetes mellitus. *Indian Pediatrics* 2003; 40: 410-414.
118. Jung K, Pergande M, Schinke E, Ratzman KP. Urinary enzymes and low-molecular-mass proteins as indicators of diabetic nephropathy. *Clin Chem* 1988; 34: 544-7.
119. Koth KT, Chia KS, Tan C. Proteinuria and enzymuria in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 20: 215-21.

120. Raztman P, Schincke E, Jung K, Pergande M. Further evidence of tubular dysfunction in insulin dependent diabetes. *J Diabet Complications* 1989; 3: 167-7
121. Stolarek I, Howey J, Fraser C. Biological variation of urinary NAG. *Clin Chem* 1989; 5: 560-3
122. Brazy PC, Stead WW, Fitzwilliam SF. Progresion of renal insufficiency: Role of blood pressure. *Kidney Int* 1989; 35: 674-4
123. Hepstintall RH. Hypertension I. Essential hypertension. en Hepstintall, Editor *Pathology of the Kidney*. Boston. Litle Brown; 1992: 951-1028.
124. Pérez Blanco FJ, Cabello Tapia MJ, Huertas González JM. Marcadores bioquímicos de daño renal en la hipertensión. *An Med Intern* 1998; 15: 270-5.



## **2. OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS**

---



La Glomeruloesclerosis Hipertensiva es una entidad clínica importante y cuya frecuencia sigue aumentando, siendo, junto a la Nefropatía Diabética, una de las entidades clínicas que con mayor frecuencia conducen a los pacientes con enfermedad renal, a la necesidad de tratamiento dialítico. Por ello, es muy importante realizar el diagnóstico clínico, y mejor cuanto se realice de la manera más precoz posible.

Como hipótesis de trabajo, y siguiendo las líneas de investigación introducidas por Mansell en 1978 y Alderman en 1983, y por Fusch en 1985 y Pérez-Blanco en 1998, creemos que sería muy interesante evaluar el comportamiento, tanto de la N-Acetil glucosaminidasa (NAG), enzima sintetizada en las células del Túbulo Proximal, como sobre los Glucosaminoglicanos (GAG), componentes básicos de la Membrana basal Glomerular, ambos como marcadores de enfermedad renal, así como si pudieran ser válidos como predictores precoces de daño renal glomerular y tubular.

Así pues, basándonos en estos antecedentes, hemos realizado este estudio, con los siguientes objetivos:

- 1. Estudio de las alteraciones de los Glucosaminoglicanos y N-acetil glucosaminidasa en pacientes afectos de nefropatía secundaria a nefroangioesclerosis hipertensiva.**
- 2. Relacionar las alteraciones encontradas, con los grados de enfermedad renal crónica, en dicha nefropatía.**
- 3. Estudiar la relación de estas alteraciones con distintos marcadores de daño vascular como Homocisteína, Dislipemia, Microalbuminuria, B2 microglobulina en orina, y otros.**

## **OBJETIVOS**

---

## **OBJETIVOS**

---

# **3.MATERIAL Y MÉTODOS**

Se han utilizado para la realización de nuestra Tesis Doctoral a 64 voluntarios sanos tomados como control.

El grupo de pacientes, proceden de la Consulta Externa del Servicio de Nefrología del Hospital Clínico Universitario San Cecilio, en un total de 144.

Para que el estudio tenga valor estadístico se estiman un mínimo de 130 que cumplen los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Edad > 18 años
- HTA de origen esencial
- Criterios clínicos de nefroangioesclerosis hipertensiva

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- HTA secundaria
- Nefropatía glomerular 1ª
- Nefropatía glomerular 2ª
- Diabetes mellitus
- Nefrolitiasis
- Ingesta de medicamentos que alteren las determinaciones motivo de nuestra investigación tales como aminoglucósidos, AINES, ciclosporina, corticoides, tirosina, etc...

### **PROTOCOLO CLINICO**

1. Anamnesis detallada del paciente.
2. Exploración Física.
3. Medida de TA, FC, diámetro abdominal, IMC.
4. Antecedentes personales y familiares.
5. Habitos tóxicos.
6. Medicación antihipertensiva.
7. Medicación concomitante
8. Estudio analítico en sangre :
  - Creatinina
  - Ac. Úrico
  - Colesterol
  - Triglicéridos
  - Homocisteína
  - PCR
9. Estudio analítico en orina :
  - Sedimento
  - Proteinuria (albuminuria y/o microalbuminuria)
  - B2 microglobulina
  - GAGyNAG

### **1. – 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.

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 Hipertensiva es detectar la presencia de Microalbuminuria y/o 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.

#### **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).



### **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 renal (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 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup>.

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

Una muestra de orina fue remitida inmediatamente al Laboratorio de Investigaciones Médicas "Mora Lara" para la determinación de la NAG y GAG, donde se analizaron el día de la recepción.

### 2. - DETERMINACIONES ESPECIALES

#### A) DETERMINACIÓN DE N-ACETIL- $\beta$ -GLUCOSAMINIDASA (NAG)

Para la determinación de la actividad de la N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa en orina de 24 horas, seguimos el método espectrofotométrico de Horak (8) La NAG es separada de los inhibidores urinarios mediante filtración en columna cromatográfica de Sephadex G-25.

Posteriormente, se utiliza el substrato p-nitrofenil-N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminidasa y el citrato sódico a pH de 4,4. Tras un período de incubación de 15 minutos a 37°C, se produce la hidrólisis enzimática y la liberación del ión p-nitrofeninato. Se detiene la reacción al añadir 2-amino-2-metil-1-propanol (pH 10,25), y el producto de la reacción es medido por espectrofotometría a 405 nm de longitud de onda.

La actividad urinaria de NAG es proporcional a la absorbancia del ión p-nitrofeninato liberado.

#### Equipo

Columna cromatográfica de 250 nm de longitud y 10 mm de diámetro.

Contiene 5,6 ml de Sephadex 25-G (20-80  $\mu$ m), suspendida en ClNa 0,15 M.

– Espectrofotómetro “Photometer aton-380 DATA” test.

– Semi-microcubetas de espectro visible de 1 cm de espesor.

– Centrífuga de mesa “Clino-Orto”.

– Baño con termostato, graduado a 37°C.

– Cronómetro.

– Tubos de ensayo.

### Reactivos

- Solución de cloruro sódico al 0,15 M.
- Solución de ClNa 0,15 M + NaN<sub>3</sub> 3,1 M.
- Ácido cítrico 0,2 M (8,4 gr de monohidrato) de peso molecular (p.m.), en agua destilada (200 ml), guardada a 4°C.
- Citrato sódico 0,2 M (10,3 gr de citrato trisódico anhidro de p.m. 258,1 en 200 ml de agua destilada, almacenada a 4°C).
- Citrato-buffer pH 4,4 a 0,1 M. Deben ponerse 56 ml de solución de ácido cítrico más 44 ml de solución de citrato. Se ajusta el pH a 4,4 añadiendo ácido cítrico o bien citrato. Debe completarse después con agua destilada a 200 ml y guardar a 4°C.
- Substrato NAG: disolver 342 mg de p-nitrophenil-N-acetil-β-D-glucosaminidasa (p-nitrophenil-2-acetimino-2-deoxy-β-D-glucosapyranoxide cat N° 9376, *Sigma Chemical Co.*), en 100 ml de buffer citrato. Distribuir en tubos de 5 ml y congelar a -20°C.
- AMP buffer, pH 10,25; 0,75 M: 18,84 gr de AMP buffer disueltos en 50 ml de agua destilada, ajustando después a pH 10,25 con NaOH 6 M (guardar a 4°C).
- p-Nitrofenol estandar: 1 ml de nitrofenol 10 M en 100 ml ClNa 0,15 M. Esta solución debe ser preparada antes de su uso.

### Metódica

a) Muestra de orina

Deben centrifugarse 10 ml de orina reciente durante 10 minutos y decantar.

b) Cromatografía

Se deja salir la capa superior e inferior de la columna de Sephadex G-

25. A continuación, lavar con ClNa y dejar escurrir completamente. Aplicar

1 ml de orina. Cuando se haya introducido totalmente, añadir 0,5 ml de

ClNa como solución de lavado.

Debe permitirse que la columna discurra totalmente y decantar el eluato (1,5 ml). Colocar un tubo colector bajo la columna y añadir 2 ml de ClNa, permitiendo que el eluato (2 ml), drene totalmente en ese tubo.

Se regenera la columna pasando 25 de ClNa-NaN<sub>3</sub> a su través.

Posteriormente, se llena la columna de ClNa-NaN<sub>3</sub> reemplazando las capas superior e inferior. Se guardará a temperatura ambiente.

c) Reacción enzimática

Se utilizarán cuatro cubetas de espectrofotómetro que denominaremos:

- S.....tubo estándar.
- RB.....tubo blanco de reactivo.
- UB.....tubo blanco de orina.
- U.....tubo de orina diluída de proporción.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

Se producen los siguientes pasos:

	<b>S</b>	<b>RB</b>	<b>UB</b>	<b>U</b>
<b>CINa</b>	–	0,5 ml	–	–
<b>p-nitrofenol</b>	0,5 ml	–	–	–
<b>Eluato de orina</b>	–	–	0,5 ml	0,5 ml
Debe incubarse a 37°C durante 3 minutos:				
<b>NAG substrato</b>	0,5 ml	0,5 ml	–	–
Incubar a 37°C durante 15 minutos:				
<b>AMP buffer</b>	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
<b>NAG substrato</b>	–	–	0,5 ml	–

A continuación se mide la absorbancia de cada cubeta (colorimetrar), a 405 nm de longitud de onda. Si la absorbancia de la cubeta U es mayor de 1,8, se diluirá la orina a 1/5.

**Cálculos**

La actividad de la NAG expresada en U/l ( $\mu\text{mol}/\text{min.}/\text{l}$ ), se calcula mediante la siguiente fórmula:

En resumen:

$$A (U-UB) \times (100 \mu\text{mol/l}) \times \text{Factor de dilución}$$

---

$$\frac{A (S-RB) \times (\text{tiempo de incubación})}{A (S-RB) \times (\text{ tiempo de incubación})}$$

$$\text{Actividad NAG} = \frac{A (U-UB)}{A (S-RB) \times (\text{ tiempo de incubación})} \times 13,13$$

Sin embargo, es más exacto expresar la actividad de NAG en Unidades por gr de creatinina eliminado.

### **B) 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 (5) o tras su purificación después de múltiples pasos como su fraccionamiento en columna de celulosa o acetato de bario, precipitación con CPC o aminoacridina .

Nosotros hemos utilizado el método colorimétrico con CPC descrito por PENNOCK (6,7).

#### **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 Yde 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 (O'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:

$$\begin{array}{r} \text{Concentración de} \\ \text{GAG en unidades} \\ \text{CPL/l} \end{array} = \frac{\text{D.O. de - D.O. de BM}}{\text{D.O. de P}} \times \frac{\text{Concentración} \\ \text{Sol. Patrón}}{10}$$

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.

**C) OTROS PARÁMETROS.-**

El resto de parámetros incluidos en el estudio, a saber:

En suero: creatinina

Ac. Úrico

Colesterol total

Triglicéridos

Proteína C Reactiva

Homocisteína

En orina de 24 horas:

Microalbuminuria

Beta 2 Microglobulina,

Fueron realizados en el laboratorio General del Hospital Clínico S. Cecilio de Granada.

### **ESTUDIO ESTADÍSTICO**

El estudio estadístico consistió en descripción de los resultados de la muestra y en análisis inferencial bivalente de asociación.

Para el primer apartado, se emplearon **frecuencias absolutas y relativas**, en caso de variables cualitativas, y **medias y desviaciones típicas** en las cuantitativas.

En éste último caso, se comprobó el ajuste a la normalidad de las mismas, empleándose **tests no paramétricos en el estudio inferencial** en el caso de no ajuste.

Para el estudio de asociación bivalente, se emplearon los **tests de Chi<sup>2</sup>** para variables cualitativas, **matriz de los coeficientes de correlación con rectas de regresión** y sus respectivos **coeficientes beta<sub>0</sub> y beta<sub>1</sub>** en el caso de dos variables cuantitativas.

Cuando una variable era cualitativa y la otra cuantitativa, se emplearon los **tests de la T de Student y análisis de la Varianza de una vía**, dependiendo del número de categorías de la variable cualitativa.

**El nivel de significación** considerado fue siempre del 5%, empleándose el programa estadístico **SPSS versión 15 para Windows**.

### **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'immunonéphelométrie 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. Goldbarg JA, Pineda EP, Banks BM, Rutemburg AM. A method for the colorimetric determination of  $\beta$ -glucuronidase in urine serum and tissue, assay of enzymatic activity in health and disease. *Gastroenterology* 1959; 36: 192-199.
5. Wessler E. Analytical and preparative separation glycosaminoglycans by electrophoresis in barium acetate. *Analytic Biochem.* 1968; 26: 439-444.
6. Pennock CA. A modified screening test for glycosaminoglycan excretion. *J Clin Path.* 1969; 22: 379.
7. 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.
8. Horak E, Hopfer SM, Sunderman FW. Spectrophotometric assay for urinary N-acetyl-B-glucosaminidase activity. *Clin Chem* 1981; 27: 1180-1185.

# **4.RESULTADOS**

## **A.CONTROLES (tabla 1)**

Para la realización del estudio se analizaron muestras de orina de 24 horas a 64 voluntarios sanos 27 varones (42.4%) y 37 mujeres (57.8%) con edades comprendidas entre 19 y 86 años con una media de 56.1 +/- 21.29 años.

Se les determinó a cada uno: **N-acetilglucosaminidasa (NAG)**, presentando un rango de entre 1.13 a 30.20 U/gr de Creatinina, con una media de 9.74 +/- 7.36 U/gr de Creatinina, y **Glucosaminoglicanos (GAG)**, con un rango entre 6.25 y 31.42 U/gr de Creatinina y una media de 16.47 +/- 6.39 U/gr de Creatinina.

Según estos resultados, consideramos para nuestro estudio, valores patológicos por encima de 17.1 U/gr de Creatinina para NAG y por encima de 22 U/gr de Creatinina para GAG.

---

## RESULTADOS

---

**Tablas 1: CONTROLES**

N°	EDAD	SEXO	GAG	NAG
1	57	M	26,32	15
2	67	M	20,34	1,2
3	53	M	26,21	2,2
4	65	H	9,72	21
5	71	M	9,91	8,7
6	60	M	21,32	23
7	25	H	12,14	13,2
8	45	M	24,7	4,5
9	19	H	17,71	2,5
10	63	M	9,34	29,6
11	21	H	18,82	9,7
12	81	M	28,71	16,4
13	63	M	14,34	6,2
14	21	M	20,14	9
15	73	H	16,12	11,3
16	22	M	20,9	4,9
17	52	M	13,42	8,8
18	22	M	10,39	7
19	22	M	20,64	21
20	76	M	18,16	16,4
21	28	M	21,19	8,3
22	21	M	9,89	2,1
23	80	M	14,4	9,3
24	32	M	13,99	6,8
25	23	H	7,95	20
26	23	M	10,92	14,2
27	79	H	8,25	4,2
28	86	M	20,36	7,1
29	71	H	29,61	18,3
30	21	H	12,12	15
31	22	M	8,9	1,28

## RESULTADOS

---

32	64	M	16,21	2,9
33	74	H	21,85	8,7
34	21	H	14,62	1,13
35	22	M	12,68	4,5
36	74	M	6,36	25,5
37	72	M	9,85	18,3
38	74	H	19,32	1,98
39	79	H	9,8	2,01
40	81	H	18,46	1,92
41	59	H	20,06	2,19
42	48	H	21,39	16,5
43	69	M	19,63	2,6
44	68	H	7,92	2,89
45	75	M	12,02	9,26
46	65	H	20,32	2,8
47	73	M	7,91	30,2
48	51	H	8,2	2,14
49	75	H	14,31	2,12
50	80	H	29,38	9,01
51	60	M	7,9	6,3
52	78	M	19,3	14,2
53	62	M	14,14	7
54	61	H	20,6	12,7
55	76	M	17,85	8,5
56	60	M	17,9	10,2
57	73	H	31,42	13,5
58	70	M	14,9	7,8
59	56	H	6,25	28,2
60	51	H	8,97	7
61	75	H	22,31	9,7
62	55	M	20,8	9
63	64	M	24,63	12,3
64	67	H	20,32	11,2

**Media GAG = 16.47 +/- 6.39 U / Gr De Creatinina**

**Media NAG = 10.03 +/- 7.36 U / Gr De Creatinina**



## **B. PACIENTES ESTUDIADOS: (tablas 2-7)**

En dichas tablas, están reflejadas la totalidad de la muestra de nuestros 144 pacientes estudiados, con sus características antropométricas (edad, sexo), índice de masa corporal, cifras de tensión arterial, fármacos antihipertensivos, factores de riesgo cardiovascular (IMC, tabaquismo, alcoholismo, dislipemia, homocisteína, PCR y factores relacionados con la función renal (Crs, Cro, CCr) y daño glomerular tubular (microalbuminuria, B2microglobulina, NAG, GAG en orina de 24 horas)

---

**RESULTADOS**

---

**Tabla 2**

orden	Paciente	Sexo	Edad	HTA	PAS
1	EME	H	80	Primaria	130
2	AGG	H	88	Primaria	120
3	JMR	V	67	Primaria	120
4	JMA	V	87	Primaria	135
5	JPP	V	70	Primaria	124
6	AFL	H	69	Primaria	147
7	ALC	V	78	Primaria	125
8	CRC	V	78	Primaria	138
9	MAP	H	72	Primaria	165
10	MCG	V	81	Primaria	125
11	EVM	V	82	Primaria	138
12	ARR	V	77	Primaria	135
13	PLR	H	75	Primaria	115
14	DGO	H	83	Primaria	124
15	JLA	V	85	Primaria	145
16	EGP	H	83	Primaria	80
17	VLG	V	78		110
18	GPR	V	64	Primaria	130
19	SOP	V	77	Primaria	135
20	AEV	V	43	Primaria	135
21	MMM	V	79	Secundaria	160
22	JGM	V	78	Primaria	155
23	CGP	H	81	Primaria	134
25	RCS	V	74	Primaria	135
26	LVL	H	72	Primaria	137
28	AMM	V	45	Primaria	150
29	JRJ	V	74	Primaria	130
30	RGG	H	74	Primaria	150
31	FBB	V	61	Primaria	160
32	MMJ	V	56	Primaria	130
39	AFR	V	47	Primaria	120
40	IAM	H	52	Primaria	135
41	JMR	V	67		120

## RESULTADOS

---

42	AMJ	V	80		132
43	SOP	V	77		120
44	JCR	V	40	Primaria	155
45	CBL	H	70		135
46	JGM	V	38		150
47	MMG	V	74		130
48	FVR	V	56	Primaria	150

**Tabla 2**

58	PPM	H	69	Primaria	160
59	JDS	V	74	Primaria	130
60	EFC	H	78	Primaria	145
61	MRA	H	79	Primaria	120
62	JPP	V	70	Primaria	130
63	JLA	V	85	Primaria	140
64	ENR	V	63		125
65	MFR	H	72	Primaria	150
66	JTR	V	58	Primaria	150
49	MCC	H	58	Primaria	145
50	ARM	V	66		145
51	JGM	V	41	Primaria	160
52	EHP	V	48	Primaria	155
53	JMF	V	67	Primaria	110
54	JGN	V	70	Primaria	145
55	HPM	V	85		130
56	FTC	V	81	primaria	160
57	RJM	H	80	Primaria	145
67	MRM	H	82	Primaria	140
68	JMB	V	81		120
69	MRL	V	56		145
70	MDR	V	78	Primaria	135
71	JMV	H	75	Primaria	145
72	CMA	H	83		130
73	EGC	H	64	Primaria	130
74	FBM	V	56	Primaria	160
75	FNF	V	65	Primaria	135
76	AGH	H	74		0
77	JVZ	V	72		120
78	VHO	V	58	Primaria	140

## RESULTADOS

---

79	ERR	V	69		120
80	DGC	V	38	Primaria	140
81	JMR	V	67	Primaria	150
82	GLR	H	63	Primaria	140
83	FGM	V	81	Primaria	125
84	MDA	H	43		160
85	JCN	V	56	Primaria	135
86	RFA	H	68	Primaria	135
87	DCG	V	80		120

**Tabla 2**

88	AFL	V	71	Primaria	130
89	JFS	H	84		135
90	JRR	V	77	Primaria	135
91	JCH	H	78	Primaria	170
92	DMP	V	79		135
93	APP	V	77	Primaria	160
94	MRL	V	60	Primaria	133
95	FOL	V	62	Primaria	150
96	JRL	V	77	Primaria	160
97	APL	H	76		135
98	MVV	H	62	Primaria	120
99	FJL	H	74	primaria	155
100	JMG	V	63		110
101	JRG	H	60	Primaria	145
102	MSJ	H	69	Primaria	135
103	FLJ	H	77	Primaria	120
104	GRG	H	84		150
105	LRR	H	74	Primaria	135
106	HCJ	H	75	Primaria	160
107	COP	H	80		120
108	CCN	H	79	Primaria	130
109	VGG	H	70	Primaria	135
110	VGC	V	45	Primaria	138
111	FJS	V	57	Primaria	165
112	ARM	V	81		120
113	JZR	V	78	Primaria	138
114	ATM	V	70	Primaria	135
115	MRM	V	75	Primaria	140
116	RHR	V	54		110
117	FEE	H	74	Primaria	130

## RESULTADOS

---

118	APL	H	76	Primaria	137
119	RCG	V	36	Primaria	130
120	DCM	V	64		150
121	IPS	H	39	Primaria	110
122	JMG	V	58	Primaria	170
123	PRG	V	53	Primaria	140
124	DPJ	H	79	Primaria	160
125	DLP	H	72		135
126	JSM	V	66	Primaria	130
127	AFR	V	48	Primaria	120
128	CSR	H	81	Primaria	140
129	JRC	V	61		180
130	PAA	V	56		130
131	MOT	H	70	Primaria	160

**Tabla 2**

132	AML	V	54	Primaria	140
133	PFM	H	44	Primaria	150
134	EVM	V	82	Primaria	125
135	JGR	V	72		135
136	GGR	H	62	Primaria	130
137	PSG	H	47	Primaria	135
138	FPV	V	51	Primaria	135
139	RCP	V	81	Primaria	145
140	HPM	V	85		136
141	MIR	V	78	Primaria	165
142	NPP	H	22	primaria	130
143	JPP	V	27	Primaria	120
144	VPP	V	35	primaria	110

## RESULTADOS

---

**Tabla 3**

orden	PAD	Fc	IMC	Tabaco	Alcohol
1	80	78	30	No	No
2	70	80	0	No	No
3	70	700	27	Si	No
4	85	80	27	No	No
5	78	76	30	No	No
6	88	86	32	No	No
7	85	74	28	No	No
8	70	80	30	Si	No
9	90	98	31	No	No
10	80	68	34	No	No
11	85	84	26	No	No
12	80	76	28	No	No
13	68	82	34	No	No
14	68	70	30	No	No
15	90	88	28	No	No
16	65	75	34	No	No
17	78	80	28	Si	No
18	88	88	32	No	No
19	80	74	26	No	No
20	75	80	28	No	No
21	90	78	34	No	No
22	80	76	31	No	No
23	80	80	31	No	No
24	70	84	32	No	No
33	85	64	28	No	No
34	77	80	29	Si	No
35	90	78	32	No	No
36	90	80	34	No	No
37	70	74	30	No	No
38	70	68	32	No	No
39	60	84	27	Si	Si
40	80	78	26	No	No
41	75	60	27	No	No
42	70	78	34	No	No
43	80	61	27	No	No
44	90	76	30	No	No
45	75	72	30	No	No
46	90	78	29	No	No

## RESULTADOS

---

47	85	86	26	No	No
48	85	76	26	No	No
25	85	80	29	Si	No
26	79	78	32	No	No

**Tabla 3**

27	90	80	33	No	No
28	110	76	28	Si	Si
29	80	64	28	No	No
30	85	74	29	No	No
31	88	76	29	Si	No
32	86	76	31	No	No
58	90	80	28	No	No
59	80	68	28	No	No
60	96	88	31	No	No
61	70	0	25	No	No
62	85	80	23	No	No
63	84	60	30	No	No
64	70	70	26	No	No
65	75	80	26	No	No
66	85	70	24	Si	No
49	65	84	30	No	No
50	65	66	29	No	No
51	85	70	32	No	Si
52	95	64	27	No	No
53	70	70	29	Si	No
54	88	78	31	Si	No
55	85	68	27	No	No
56	70	78	26	No	No
57	95	74	32	No	No
67	70	80	27	No	No
68	80	76	24	No	No
69	85	68	29	No	No
70	80	70	32	Si	No
71	95	78	29	No	No
72	80	76	28	No	No
73	80	75	28	No	No
74	80	0	28	No	No
75	90	80	30	No	No
76	0	0	0	No	No
77	78	74	30	No	No

## RESULTADOS

---

78	100	84	32	Si	Si
79	66	70	6	No	No
80	88	60	34	Si	No
81	90	68	36	No	No
82	85	86	31	No	No
83	75	80	26	No	No
84	88	80	28	No	No
85	85	70	44	No	Si
86	75	70	28	No	No

**Tabla 3**

87	70	70	26	No	No
88	85	80	30	No	No
89	85	70	29	No	No
90	95	78	25	No	No
91	80	78	31	No	No
92	75	80	32	No	No
93	90	88	24	No	No
94	85	76	30	No	No
95	100	80	28	Si	No
96	70	80	27	No	No
97	80	80	30	No	No
98	80	70	23	No	No
99	90	76	29	No	No
100	70	68	28	No	No
101	95	68	24	No	No
102	80	70	25	No	No
103	70	90	30	No	No
104	90	80	28	No	No
105	85	66	27	No	No
106	85	80	31	No	No
107	80	78	28	No	No
108	85	69	34	No	No
109	86	88	24	No	No
110	85	78	26	Si	No
111	85	70	25	Si	No
112	60	60	26	No	No
113	70	90	27	No	No
114	75	72	30	Si	No
115	80	68	20	No	No
116	65	76	28	No	No



## RESULTADOS

---

117	75	80	26	No	No
118	80	78	25	No	No
119	80	70	32	Si	Si
120	90	80	33	No	No
121	70	72	26	No	No
122	10	86	37	No	No
123	90	84	32	No	Si
124	90	66	25	No	No
125	85	86	28	No	No
126	70	60	30	No	No
127	60	68	25	No	No
128	70	0	35	No	No
129	99	80	26	No	No
130	85	68	27	Si	No

**Tabla 3**

131	95	108	24	No	No
132	90	90	37	No	No
133	90	0	26	No	No
134	85	84	27	No	No
135	85	70	25	Si	No
136	70	65	50	No	No
137	85	80	31	No	No
138	90	74	32	No	No
139	95	80	30	No	No
140	80	70	25	No	Si
141	90	70	32	Si	No
142	80	78	24	No	No
143	65	60	22	No	No
144	55	80	280	Si	No

## RESULTADOS

**Tabla 4**

orden	CrS	CCr	Grado IRC	Antec Personales	Ant. familiares
1	1,3	39	3	Dislipemia	Si
2	1,7	23	4		
3	2,6	28	4	Dislipemia.Quiste renal	no
4	2,3	25	4		
5	3,5	18	4	Hiperuricemia.Dislipemia	Si
6	4,9	12	5	Dislipemia	Si
7	1,2	68	2		Si
8	2,2	29	4	Dislipemia.Hiperuricemia	
9	4,2	13	5	Dislipemia.hiperuricemia	Si
10	3,7	17	4		No
11	4,0	18	4		
12	1,8	30	3	Hiperuricemia	
13	2,2	29	4	Dislipemia	Si
14	2,6	20	4	Dislipemia.Hiperurico	
15	2,7	19	4		
16	0,9	49	3		
17	3,2	18	4	Hiperuricemia	Si
18	2,7	50	3	Dislipemia	Si
19	1,6	42	3	ACV	si
20	2,6	37	3	Dislipemia	no
21	2	33	3	DM2,Dislipemia	si
22	2,5	32	3	Dislipemia,Hiperuricemia	si
23	1,7	43	3	Dislipemia,IAM	si
24	2,7	22	4		si
33	1,8	36	3	Dislipemia	no
34	1,3	63	2	Dislipemia	Si
35	1,3	35	3	Dislipemia, Gota	si
36	1,3	53	3	Dislipemia	si
37	1,3	63	2	Dislipemia	si
38	2,2	22	4	Dislipemia	si
39	2,7	26	4	Dislipemia	no
40	3,6	14	5	Gota	no
41	2,3	26	4	no	no
42	3,3	17	4	Dislipemia, gota	si
43	1,7	36	3	ACV	no
44	1,3	66	2	Dislipemia+ACV	si
45	1,8	27	4	ACV	no
46	1	88	1	Dislipemia+gota	no

## RESULTADOS

47	2	49	3	Dislipemia	no
48	2	38	3	Dislipemia,gota, VR	no
25	1,8	36	3	Dislipemia, hiperuricemia	no
26	1,2	39	3		no

**Tabla 4**

27	2	38	3	Dislipemia,hiperuricemia	si
28	1,7	59	2	Dislipemia, Gota	si
29	2,5	25	4	Dislipemia, gota	si
30	1,8	38	3	Dislipemia, Gota	no
31	2,1	48	3	gota	si
32	1,3	40	3		no
58	5,5	12	5	Gota,ACV	si
59	4,7	13	5	Hiperlipemia	no
60	3,7	14	5	Obesidad	si
61	3,1	15	5		
62	4	16	4	Gota	si
63	4,2	17	4	Angor	si
64	1,1	67	2	Gota,Dislipemia	si
65	3,2	16,5	4	Dislipemia	no
66	4,7	14	5	Dislipemia,	si
49	1,1	73	2	Dislipemia,gota	si
50	2,2	34	3		no
51	2,6	39	3	Gota	si
52	1,5	61	2	Dislipemia,gota	si
53	1,3	50	3	Dislipemia	no
54	1,6	45	3		no
55	1,7	57	3	Dislipemia	no
56	1,8	31	3	Gota	si
57	2,1	32	3	Dislipemia,Obesidad	
67	2,5	19	4		no
68	1,3	41	3	Cardiopatía	no
69	1,3	59	3	DM	no
70	2,8	23	4	Dislipemia	si
71	1,5	51	3	Gota,Dislipemia	si
72	1,8	24	4		no
73	1,5	51	3	Dislipemia	si
74	1,6	65	3		no
75	2,5	28	4	Gota,Dislipemia	si
76	1,3	56	3	Gota	no

## RESULTADOS

77	1,7	58	3	Dislipemia	si
78	3,8	21	4	Gota, dislipemia,Obesidad	no
79	3,2	20	4	Dislipemia,ACV	si
80	1,8	64	2	Gota	si
81	1,3	61	2	Dslipemia,gota,obesidad	si
82	2	33	3		no
83	1,3	45	3	Dislipemia,gota,IAM	si
84	7	115	1	Dislipemia	no
85	1,3	80	1	Dislipemia,obesidad	no
86	1,8	29	4	Dislipemia	no

**Tabla 4**

87	1,8	27	4		no
88	1,3	55	3		no
89	0,9	59	3		
90	1,3	47	3	Dislipemia	si
91	3,5	14	5		
92	2,2	20	4		si
93	1,3	78	2	Dislipemia,Gota,IAM,DM	si
94	1,2	122	1	Dislipemia,ACV	si
95	3,7	20	4	Dislipemia,Gota,ACV	si
96	1,8	38	3	Dislipemia	si
97	2,5	19	4	Dislipemia	
98	2,2	27	4	Dislipemia,gota	si
99	1,5	34	3		no
100	1,2	79	1		no
101	1,1	56	3		no
102	1,3	40	3	Dislipemia	no
103	1,2	42	3	Dislipemia,IAC	si
104	1,3	39	3	Dislipemia,Obesida, cardipoatiaHTA	si
105	1,7	30	3	Gota	no
106	1,7	31	3	Dislipemia	si
107	1,8	24	4	Dislipemia	si
108	1,6	31	3		no
109	1,3	43	3	Dislipemia	no
110	2,3	56	3	Dislipemia	si
111	1,8	48	3	Dislipemia,ACV,Gota	si
112	2,3	22	4	Gota	no
113	2,8	20	4	Dislipemia,Gota	si
114	1,8	47	3	Gota	no

## RESULTADOS

115	4,0	13	5		no
116	3,6	23	4	Dislipemia,IAM	n
117	1,3	35	3	Gota, IAM	si
118	2,7	17	4	Dislipemia, Gota	no
119	1,5	99	1	Dislipemia	no
120	1,3	65	2	Dislipemia,Gota	no
121	1,3	46	3		
122	1,3	91	1	Dislipemia, gota	si
123	1,8	56	3	Dislipemia	si
124	2,7	17	4	Dislipemia	si
125	1,2	86	1	Gota	no
126	1,6	47	3	Dislipemia,Arritmia	no
127	2,3	23	4	Dislipemia,gota	si
128	1,3	52	3	Dislipemia	
129	0,9	133	1		no

**Tabla 4**

130	1,3	63	2	Gota	
131	2,8	17	4	Gota	no
132	7	12	5	Gota, Dislipemia, S. Metabólico	si
133	4,4	12	5	Dislipemia	no
134	4,4	12,5	5		no
135	3,2	18	4	Gota, ACV	no
136	3,7	13	5	Gota,Dislipemia,Obesidad,S. Metabólico	si
137	1,3	62	2	Obesidad	si
138	1,2	111	1	Dislipemia,gota	si
139	0,9	79	1	IAM	no
140	0,9	78	1	Dislipemia	
141	4,0	13	5	Dislipemia,gota,obesidad	si
142	1,3	86	1		si
143	0,9	133	1		si
144	0,8	89	1	Dislipemia	no

## RESULTADOS

**Tabla 5**

orden	Tg	PCR	Homocist	B2Mg	MAB
1	110	0,6	12	0,2	130
2	130	0	16	1,2	260
3	177	0,8	23	1,6	140
4	182	2,3	18	2,7	120
5	175	1,2	25	1,3	100
6	16	7,5	28	5,9	80
7	144	0,4	12	0,2	60
8	187	1,3	17	2,2	90
9	99	1,12	33	0,23	120
10	74	1,2	22	4,5	160
11	100	0,2	21	1,23	60
12	120	2,8	16,5	3,2	60
13	73	0,5	19	2,2	44
14	148	0,2	28	5,2	250
15	90	1,8	22	3,2	70
16	124	0,2	7	0,1	6
17	90	0,9	18	0,8	56
18	216	4,7	12	1,24	280
19	124	1,2	28	2,77	50
20	335	0,4	19	1,2	156
21	106	0,9	26	0,6	100
22	123	0,6	26	0,25	37
23	175	0,8	18	3,3	150
24	88	0,8	15	0,77	90
33	136	0,4	19	0,5	120
34	124	0,5	13	0,5	155
35	183	1,2	17	4,2	110
36	274	1,8	18	0,2	140
37	174	0,2	22	1,6	131
38	114	1	14	4,25	118
39	120	0,5	30	3,12	70
40	110	0	35	2,33	66
41	130	2	22	0,46	148
42	190	1,8	24	2,6	150
43	82	2	28	0,77	123
44	116	4	16	0,14	130
45	97	2,7	21	0,5	88
46	208	0,5	16	0,27	200

## RESULTADOS

---

47	100	4	20	0	94
48	159	4	32	0	120
25	201	1	12,3	0,5	140
26	106	0,6	12	0,5	88

**Tabla 5**

27	237	8	23	0,2	150
28	125	0,2	22	1,2	60
29	193	0,2	24	0,9	98
30	145	0,5	22	0	96
31	145	0,9	26	0,6	150
32	151	2,3	19	2,2	70
58	188	0,97	25	1,85	112
59	203	0,11	38	1,46	44
60	143	3,2	19	7	110
61	87	0,48	34	0,98	121
62	117	0	33	4,2	235
63	130	4	26	0,8	180
64	188	1,8	0	0,23	58
65	159	0,28	22	1,12	90
66	108	5,2	28	2,6	180
49	408	1,3	24	1,23	130
50	157	0,2	0	0	135
51	108	0,5	18	0,23	70
52	51	0,2	19	0,13	135
53	0	0	0	0	118
54	123	0,2	23	0	65
55	116	0,5	0	2,24	100
56	118	0,5	29	0,77	150
57	120	0,8	14	0,32	92
67	105	0,8	19	2,7	100
68	153	0,78	16	3,23	196
69	168	0,4	22	0,1	220
70	212	0	28	0,1	86
71	64	0,4	17	2,14	160
72	103	0	20	0	190
73	83	0,9	15	0,22	56
74	120	0	20	0	50
75	161	0,2	17	1,23	130
76	110	1,7	24	0,85	60

## RESULTADOS

77	130		18	0,5	192
78	145	0,2	25	2,14	54
79	93	0,4	19	51	82
80	89	0	0	0,1	110
81	389	0,6	12	3,16	48
82	169	0,8	27	2,7	129
83	175	0,5	13	0,33	86
84	258	3	19	0,4	155
85	135	1,2	9	0,1	165
86	106	0	26	0,2	100

**Tabla 5**

87	120	0,5	32	1,33	105
88	114	8	20	0,2	86
89	90	0,2	16	0,33	90
90	124	2,8	20	1,5	123
91	133	0,9	46	1,77	100
92	96	0,5	23	2,6	84
93	104	0,6	12	1,56	56
94	130	0,2	13,4	1,37	98
95	149	0,11	19	2,21	126
96	92	0,93	0	1	80
97	189	8,	31	2,5	88
98	101	1,7	23	0,2	120
99	120	0	0	0,2	90
100	120	0,8	15	0,2	135
101	93	0	9	0,2	90
102	60	0	17	1,13	110
103	100	0	20	0,2	65
104	93	0	20	2,7	120
105	132	0,8	21	1,23	50
106	116	1	32	3,5	140
107	108	0,6	27	1,57	84
108	113	7	19	2,5	66
109	179	0	24	1,45	160
110	391	1,1	20	0,78	165
111	121	0,8	15	3	120
112	132	0,5	25	1,45	33
113	100	0,9	26	4,5	112
114	82	1,1	26	0,134	16
115	88	6,2	27	4,7	200



## RESULTADOS

116	175	3,7	34	1,5	126
117	86	0	19	1,5	184
118	229	8,0	31	1,7	54
119	108	0,5	8	0,23	150
120	210	0	22	1,56	102
121	76	5,2	21	1,33	55
122	247	3,7	9	0	99
123	121	0,5	15	0,17	200
124	241	0,56	35	5,7	300
125	76	0,1	6	0,133	40
126	216	2,8	19	1,7	6
127	103	0	30	3	14
128	120	0,9	18	1,23	26
129	98	0,8	11	0,11	260
130	55	3,5	12	0,217	28

**Tabla 5**

131	57	1,37	24	1,92	210
132	89	0,6	36	3,7	500
133	113	1,8	29	5,7	198
134	100	1,1	38	3	152
135	93	4,49	30	2,5	160
136	138	2,2	31	2,2	180
137	91	0,2	17	0,13	55
138	171	0,23	6	2,7	85
139	98	0	13	3,6	26
140	116	0,6	7	0,12	120
141	164	0	37	4	40
142	124	0,5	4	0,11	160
143	69	0	8	0,23	50
144	57	1,2	2	0,20	12

## RESULTADOS

**Tabla 6**

orden	n° fármacos	Farmacos	Urico	CT	Tg
1	2	IECA+ CaA	7	208	110
2	2	IECA+CaA	6,4	188	130
3	1	Doxa	6,2	160	177
4	2	Diur+ARA2	10	186	182
5	2	D+Ara2	7,9	204	175
6	3	Ca+IECA+Dx	6,5	203	16
7	1	ARA2	4	165	144
8	3	Diur+Ca+ARA2	7,5	200	187
9	2	Diur+IECA	9,0	222	99
10	4	Diur+Ca+IEC+Dx	3,2	115	74
11	2	Diur+ARA2	5	154	100
12	2	Diur+CaA	7,0	180	120
13	2	IECA+CaA	83	181	73
14	1	CaA	56	169	148
15	3	Diur+IECA+ARA2	6,5	160	90
16	1	IRCA	6	172	124
17	2	Diur+IECA	6,5	165	90
18	4	D+ARA+CaA+Dx	56	220	216
19	2	D+ARA	5	160	124
20	1	Diur	5,7	186	335
21	3	Diur+ARA2+CaA	6	167	106
22	2	Diur+IECA	6	146	123
23	3	D+ARA2+Ca A	6	175	175
24	1	IECA	8,4	195	88
33	2	Diur+Ara2	6	167	136
34	2	Diur+BB	73	130	124
35	1	ARA2	76	148	183
36	2	Diur+CaA	9,3	187	274
37	4	Diur+IECA+CaA+BB	5,7	177	174
38	2	Diur+ARA2	4,7	186	114
39	4	D+ARA2+BB+Doxa	5,4	147	120
40	3	D+IECA+CaA	4	150	110
41	1	Doxa	6,2	164	130
42	3	Diur+CaA+Doxa	9,5	203	190
43	3	Diur+CaA+ARA2	7	145	82
44	2	IECA+CaA	6,2	183	116
45	2	Diur+CaA	8	197	97
46	1	IECA	6	236	208

## RESULTADOS

47	3	Diur+CaA+ARA2	5,5	161	100
48	3	Diur+CaA+BB	3,2	187	159
25	2	IECA+Doxazosina	55	148	201
26	1	Diur	72	184	106

**Tabla 6**

27	2	Diur+ARA2	88	220	237
28	2	Diur+CaA	6	198	125
29	1	ARA2	49	181	193
30	3	Diur+ARA2+CaA	7	199	145
31	2	Diur+BetaBl	11	141	145
32	2	Diur+ARA2	55	207	151
58	2	Diur+IECA	9,0	233	188
59	2	Diur+ARA2	4,5	142	203
60	2	Diur+ARA2	6,9	220	143
61	2	Diur+ARA2	5,4	189	87
62	3	Diur+IECa+CaA	4,9	175	117
63	4	Diur+ARA2+IECA+BB	5	145	130
64	2	Diur+ARA2	8,5	199	188
65	4	Diur+Doxa+ARA2+CaA	7,9	194	159
66	3	Diur+ARA2+CaA	3,7	160	108
49	3	Diur+ARA2+CaA	7	205	408
50	2	Diur+ARA2	6,0	174	157
51	2	Diur+ARA2	6,2	211	108
52	3	Diur+CaA+ARA2	5,7	187	51
53	2	IECA+Doxa	0	0	0
54	2	ARA"+CaA	4,5	166	123
55	3	Diur+ATA2+Doxa	7,06	220	116
56	2	Diur+ARA2	7,2	227	118
57	3	Diur+ARA2+CaA	6,7	220	120
67	2	Diur+ARA2	6,2	181	105
68	2	Diur+ARA2	5	184	153
69	4	IECA+ARA2+CaA+BB	4	152	168
70	3	Diur+Diur+ARA2	6	185	212
71	2	Diur+IECA	7,2	215	64
72	1	IECA	5,9	162	103
73	2	Diur+BB	7,0	199	83
74	1	ARA2	4	140	120
75	2	Diur+ARA2	6	241	161
76	3	D+Doxa+BB	6	145	110

## RESULTADOS

77	2	ARA2+BB	7,5	178	130
78	2	Diur+ARA2	6	165	145
79	4	Diur+ARA2+BB+Doxa	8,0	155	93
80	2	Diur+CaA	5,7	139	89
81	3	Diur+ARA2+Doxa	7,5	152	389
82	1	ARA2	6	6	169
83	3	IECA+CaA+BB	3,5	138	175
84	1	Diur	4	163	258
85	3	CaA+ARA2+BB	7	160	135
86	1	ARA2	6,7	188	106

**Tabla 6**

87	1	Diur	5,7	138	120
88	2	ARA2+BB	4	208	114
89	1	CaA	5	134	90
90	2	Diur+ARA2	3,1	135	124
91	3	Diur+ARA2+Doxa	8,1	149	133
92	2	ARA2+CaA	3,8	155	96
93	2	ARA2+BB	4	166	104
94	2	CaA+ARA2	6	160	130
95	4	Diur+CaA+ARA2+BB	6	130	149
96	3	Diur+IECA+CaA	9	198	92
97	2	Diur+CaA	6,7	190	189
98	2	Diur+IECA	8,3	200	101
99	1	ARA"	6	155	120
100	1	CaA	5	169	120
101	1	BB	6,5	170	93
102	3	Diur+ARA2+CaA	6,5	212	60
103	3	Diur+ARA2+CaA	6,2	228	100
104	4	Diur+ARA2+CaA+BB	9,3	140	93
105	2	Diur+Doxa	8,8	153	132
106	3	Diur+ara2+CaA	5,5	176	116
107	2	Diur+ARA2	8	130	108
108	3	Diur+ARA2+CaA	5,7	178	113
109	2	Diur+ARA2	6	243	179
110	3	ARA2+CaA+BB	5	229	391
111	3	Diur+ARA2+CaA	7,9	161	121
112	1	ARA2	8	176	132
113	3	Diur,Diur,ARA2	5,2	142	100
114	2	Diur,BB	9,0	130	82
115	2	Diur+ARA2	5,2	172	88

## RESULTADOS

116	3	Diur+ARA2+BB	10	193	175
117	2	Diur+ARA2	4,4	179	86
118	2	Diur+IECA	6,7	205	229
119	1	IECA	5	137	108
120	1	IECA	6	173	210
121	2	Diur+CaA	5,7	179	76
122	5	Diur+ARA2+CaA+BB+Doxa	9,1	246	247
123	3	Diur+ARA2+CaA	4,5	129	121
124	2	Diur+ARA2	6,2	168	241
125	2	Diur+ARA2	5	152	76
126	2	Diur+BB	6,7	188	216
127	4	Diur+ARA2+Doxa+Lab	8,3	147	103
128	2	Diur+ARA2	5,7	236	120
129	2	ARA2+CaA	6	207	98
130	2	Diur+IECA	10	193	55

**Tabla 6**

131	3	Diur+ARA2+Doxa	9,6	170	57
132	4	Diur+ARA2+CAA+bb	5,2	99	89
133	3	Diur+ARA2+CaA	8	237	113
134	2	DIUr+CaA	4	154	100
135	2	IECA+ARA2	4	196	93
136	4	Diur+ARA2+CaA+Doxa	9	158	138
137	2	Diur+CaA	5,7	177	91
138	1	Diur	8,0	214	171
139	2	Diur+CaA	7,2	182	98
140	3	Diur+ARA2+Doxa	7,5	192	116
141	2	Diur+ARA2	5	146	164
142	1	IECA	6	136	124
143	2	ARA2+CaA	4,5	121	69
144	3	Diur+CaA+Doxa	7	173	57

**Tabla 7**

orden	NAG	GAG
1	18,8	90,2
2	46,7	70
3	27	14,9
4	58,7	4,9
5	3,2	6,2
6	61	23,6
7	28,6	17,1
8	43,7	75
9	40	1,8
10	28,8	13,1
11	33	28,1
12	64,9	7,5
13	30,1	64,0
14	91,0	15,6
15	58,7	4,9
16	24,3	45
17	14,9	20,8
18	48	8,9
19	40,7	1,2
20	46	40,2
21	63,7	66,7
22	20	4,7
23	32	17,5
24	31	19,6
33	50	10
34	29	48
35	91,0	15,6
36	17,6	42,2
37	23,1	30
38	83	47
39	7,2	12,1
40	8,5	13,4
41	47,6	9,5
42	46	86
43	40,3	46,2
44	22	4,2
45	32	56
46	16,3	50,5

## RESULTADOS

---

47	28	4,7
48	36,3	67,2
25	35	7,0
26	37	32

**Tabla 7**

27	32	3,1
28	20	1,2
29	17	5,7
30	14,3	7,0
31	26	1,8
32	35,5	21,3
58	30	33,1
59	34,3	88,4
60	94	65
61	24	3,3
62	51,3	4,2
63	48	6,5
64	27,1	6,9
65	36,3	7,5
66	34,5	21,3
49	21,3	3,7
50	28,5	9,9
51	10,8	11,8
52	12,5	3,5
53	32	49
54	23,6	21,5
55	26,3	37
56	42	5
57	74	53,6
67	50,5	4,9
68	65,5	9,8
69	8,0	81,0
70	16	26,1
71	61,2	2,6
72	36	48
73	15,4	2,2
74	29,3	11,9
75	22,3	59
76	10,8	9,4

## RESULTADOS

---

77	13	8,0
78	43,6	8,6
79	50,3	16,5
80	10	35
81	20	39,6
82	22	7,2
83	15	84
84	19	56
85	13,5	19,3
86	17,5	21,3

**Tabla 7**

87	44	9,8
88	22	20,6
89	29,3	19,6
90	42	7,0
91	45	9,8
92	35,7	41,1
93	24,6	23
94	28,5	37,3
95	41	10
96	24	12
97	48	18
98	29,3	2,2
99	14	19
100	18,8	30,3
101	16	14
102	33	8
103	15,3	45,8
104	21,1	12,5
105	52	22
106	64	13
107	39	19
108	60	31
109	13	41
110	35	34
111	32	50
112	53	36
113	77	29
114	13	40
115	75	28



## RESULTADOS

---

116	40	34
117	41	21
118	69	45
119	21	49
120	16	42
121	17	53
122	17	41
123	23	30
124	25	56
125	24	33
126	41	28
127	23	44
128	34	33
129	20	25
130	11	51

**Tabla 7**

131	62	33
132	35	50
133	67	43
134	27	58
135	53	33
136	33	19
137	32	22
138	12	29
139	34	47
140	32	20
141	63	25
142	26	18
143	8	27
144	28	25

### **C. VARIABLES CUANTITATIVAS:**

En la **tabla 8** se describen los datos de **Edad, Presión Arterial Sistólica (PAS), Diastólica (PAD), Frecuencia Cardíaca (FC) e Índice de Masa Corporal (IMC)**.

Los pacientes tenían una **Edad media** de 68.2 +/- 13.78 años con un máximo de 88 años y un mínimo de 22 años.

Las cifras de **Presión Arterial**, fueron de 137.1 +/- 15 mmHg de sistólica y 81.2 +/- 9.61 mmHg. Estos valores medios se encuentran dentro de los límites altos de la normalidad, teniendo en cuenta que los pacientes hipertensos estaban tratados todos ellos con más de un fármaco antihipertensivo (**tabla 9**).

Los valores de **IMC** medios fueron 29 Kg/m<sup>2</sup>, cifra dentro de la categoría de sobrepeso sin llegar a obesidad. No obstante paciente a paciente, el 50% de los pacientes tenían realmente sobrepeso y el 41% eran obesos, teniendo sólo el 9% peso dentro de los límites normales.

La **tabla 9** muestra el **número de fármacos antihipertensivos** utilizados, resultando una media 2.28 +/- 0.88 siendo el número máximo de fármacos utilizado 5.

Los **fármacos más utilizados (tabla 14)** fueron los diuréticos (en el 73% de los pacientes) seguidos de los ARAII (61%) y Ca-Antagonistas (46.5%); y la combinación de estos tres tipos de fármacos la más frecuentemente utilizada.

En la **tabla 10**, vemos las variables de Función renal glomerular; nuestros pacientes presentaban unas cifras medias de **creatinina sérica** de 2.2 +/- 1.1 mg/dl con un máximo de 2 mg/dl y un mínimo de 0.8 mg/dl.

En cuanto al **aclaramiento de creatinina**, la media fue de 41.77 +/- 25.8 ml/min, con valores comprendidos entre 12 y 133 ml/min. Casi la mitad de nuestros pacientes (40.7%) se encuentra en el estadio III de enfermedad renal

crónica (valores entre 30 y 60 ml /min) (**tabla 14**), un 29.2% en el estadio IV y un 10.5% en el V (fases ambas de predialisis)  
Finalmente un 25% estaban en las fases I y II, fases de función renal normal o insuficiencia renal crónica leve.

La **tabla 11** recoge los resultados de los **marcadores de daño estructural** glomerulotubular. Los valores medios de **B2-microglobulina** fueron de 1.65+/-1.51 ug/dl, con un mínimo de 1ug/dl y un máximo de 7ug/dl; teniendo en cuenta que los valores normales de B2-microglobulina son 0.3 ug/dl, estaba elevado este parámetro en el 66.6% de la muestra.

La **microalbuminuria** media fue de 115.22 +/- 65.55 mg/24h estando elevada en el 94.4 % de los pacientes.

En lo que se refiere a **N-acetilglucosaminidasa y Glucosaminoglicanos** (objetivos principales de nuestro estudio) nos encontramos con una media de **NAG** de 34.1+/- 18.8 U/gr de Creatinina (valor normal 17.1 U/gr de Creatinina) por lo que el 80.5% de los pacientes mostraban un valor patológico.

La cifra media de **GAG** fue de 27.6+/- 21 U/gr de Creatinina (valor normal hasta 22 U/gr de Creatinina) por lo que el 47.2% de los pacientes mostraron valores patológicos.

Finalmente en lo que se refiere a las variables cuantitativas en la **tabla 12** se encuentran los **marcadores séricos de riesgo cardiovascular**.

Encontramos valores medios de **Ac. Úrico** dentro de la normalidad (6.4 +/- 1.6 mg/dl) estando elevado en el 38.9% de la muestra, a pesar de que los pacientes estaban tratados con alopurinol.

También fue normal la media de **colesterol** (176.4+/- 30 mg/dl), superando el valor normal sólo un 7.6% de los pacientes. Igual pasó con las cifras de **triglicéridos** (137.5 +/- 61.2) superando las cifras normales un 12% de la muestra. En ambos casos los pacientes estaban siendo tratados con estatinas y/o fibratos o ácidos omega 3.

## VARIABLES CUANTITATIVAS

**Tabla 8: Variables antropométricas y hemodinámicas**

	EDAD	PAS	PAD	FC	IMC
N válidos	144	143	143	139	141
Media	68.24	137.19	81.27	75.96	29.01
Desv. Típica	13.78	15.16	9.61	7.83	3.82
Máximo	88	180	110	108	50
Mínimo	22	80	55	60	2

Edad: años, PAS y PAD: mmHg, FC: lpm, IMC: Kg/m<sup>2</sup>

**Tabla 9: Número de fármacos antihipertensivos**

	Nº de fármacos
N Válidos	144
Media	2.28
Desviación típica	0.88
Máximo	5
Mínimo	1

**Tabla 10: Variables de filtración glomerular.**

	CrS	Diuresis	CrO	CCr
N válidos	144	140	135	144
Media	2.23	2246.96	59.17	41.77
Desv. Típica	1.15	819.04	18.42	25.82
Máximo	7	5000	135	133
Mínimo	0.8	800	14	12

CrS: mg/dl, Diuresis: ml, CrO: mg /dl , CCr: ml/min

## RESULTADOS

**Tabla 11: Marcadores de daño glomerulotubular:**

	B2microglobulina	Microalbuminuria	NAG	GAG
N válidos	135	144	144	144
Media	1.65	115.22	34.16	27.6
Desv. Típica	1.51	65.55	18.81	21
Máximo	7	500	94	90
Mínimo	1	6	3.2	1.2
N Patológicos	96 (66.67%)	136 (94.4%)	116(80.5%)	68(47.2%)

B2 microglobulina: ug/l, microalbuminuria: mg/dl, NAG:U/ gr Creatinina,GAG: U/ gr de creatinina.

**Tabla 12: Marcadores séricos de riesgo cardiovascular:**

	Ac. Úrico	Colesterol	Triglicéridos	Homocisteína	PCR
N válidos	143	142	142	137	123
Media	6.40	176.41	137.56	21	1.45
Desv. Típica	1.63	30.01	61.22	7.83	1.67
Máximo	11	246	408	46	8
Mínimo	3	99	51	2	0.1

Ac. Úrico: mg/dl, Colesterol: mg/dl, Triglicéridos: mg/dl, Homocisteína: mg/dl, PCR: mg/dl

## **D.VARIABLES CUALITATIVAS**

En las **tablas 13,14 y 15**, se analizaron una serie de variables cualitativas tales como **género** (43.8% mujeres y 56.3% hombres); **alcoholismo** (5.6%); **accidentes cerebrovasculares** (16%) y **eventos cardiovasculares** como **ACV e IAM** (15.3%).

Además los **grados de IRC, hiperuricemia, dislipemia y fármacos antihipertensivos** a cuyos resultados nos hemos referido con anterioridad.

## RESULTADOS

### VARIABLES CUALITATIVAS

**Tabla 13: Género, Alcohol y Tabaco.**

	Mujer	Hombre	Bebedor	No bebedor	Fumador	No fumador
Frecuencia	63	81	8	135	23	120
Porcentaje	43.8	56.3	5.6	93.8	16	83.3

**Tabla 14: Grado I. Renal, Dislipemia, Hiperuricemia, Eventos cardiovasculares.**

	I.Renal Grado1	I.Renal Grado2	I.Renal Grado3	I.Renal Grado4	I.Renal Grado5	Dislipemia	No dislipemia	Hiperuricemia	No Hiperuricemia	Eventos CV	No eventos CV
Frecuencia	15	14	58	42	15	87	57	56	88	22	122
Porcentaje	10.4	9.7	40.3	29.2	10.4	60.4	39.6	38.9	61.1	15.3	84.7

**Tabla 15: Frecuencia de fármacos:**

	Si Diureticos	No Diuréticos	Si B-Bloqueantes	No B-Bloqueantes	Si IECAS	No IECAS	Si Ca-Antagonistas	No Ca-antagonistas	Si ARAII	No ARAII	Si Dosazosina	No Dosazosina
Frecuencia	105	39	27	117	41	103	67	77	88	56	23	121
Porcentaje	72.9	27.1	18.8	81.3	28.5	71.5	46.5	53.5	61.1	38.9	16	84





***E. INTERPRETACION DE RESULTADOS:  
ESTUDIO ESTADÍSTICO***

## **1. ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE MEDIAS EN POBLACIONES CON DISTRIBUCION NORMAL - T de STUDENT-**

La **gráfica 1** muestra la diferencia entre las cifras medias y desviación típica, entre las cifras de **NAG** en varones (31.3 U/gr de creatinina) y hembras (37.8 U/gr de creatinina) diferencia que aunque débilmente, es significativa ( $p = 0.046$ ), a pesar de que el número de pacientes hembras fue algo inferior.

La interpretación de estos resultados es difícil y está relacionada con la **edad** que, cómo veremos después (**gráfica 12**), está fuertemente relacionada con los valores de **NAG**. Sin embargo en nuestro estudio, las mujeres tenían una edad media de 63.3 años frente a 72.2 años de los varones, por lo que quizás intervengan otros factores no vistos en el estudio, principalmente el **grado de función renal (gráfica 6)**

En la **gráfica 2** se refleja la misma comparación de géneros con **GAG**, siendo los resultados prácticamente similares; por lo que pensamos que el género no interviene en la excreción urinaria de GAG.

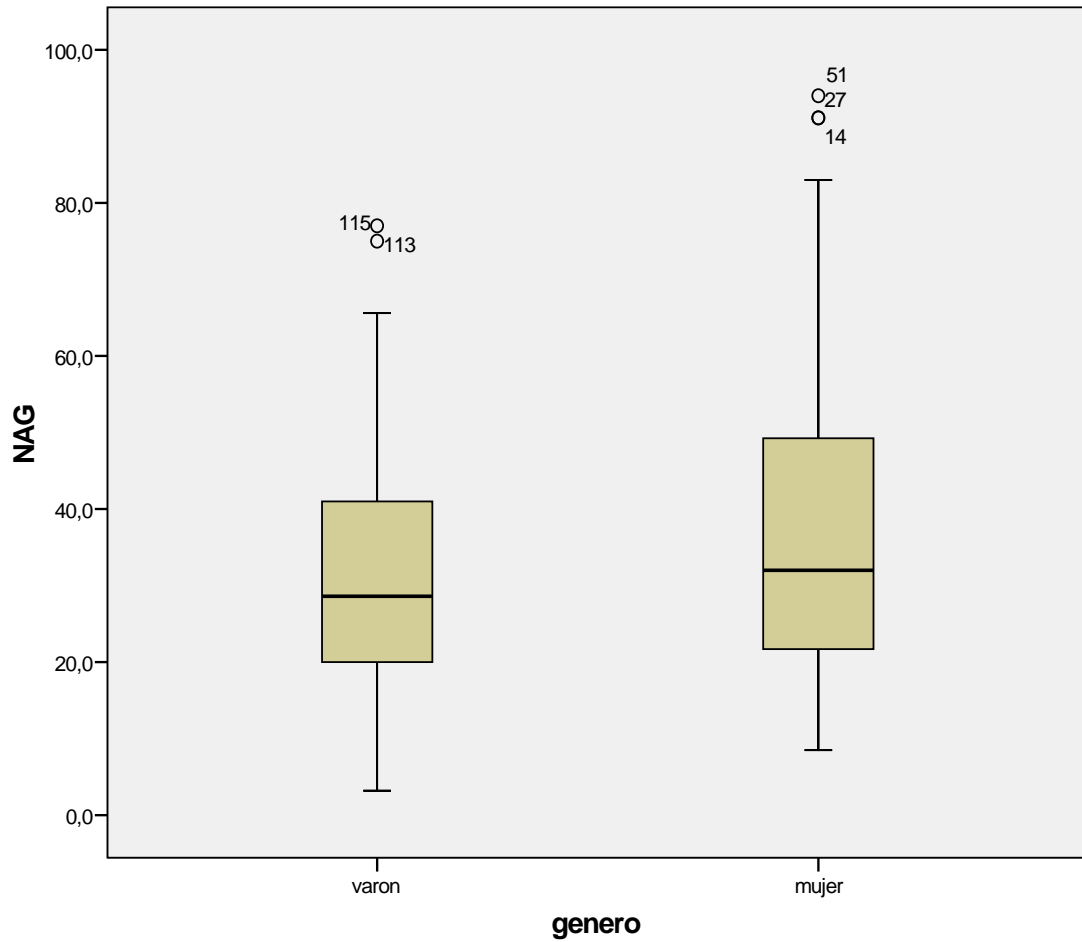
Las **gráficas 3 y 4** muestran resultados obtenidos con la **NAG** y su relación con la **función renal de los pacientes con nefroangioesclerosis hipertensiva**.

La **gráfica 3** muestra la diferencia entre la **NAG** en pacientes con **función renal conservada** ( $CCr > 85$  ml/min) y pacientes con **Insuficiencia renal**, obteniéndose una diferencia de 19.9 U/gr de Cr (ligeramente alterada) en los primeros a 35.3 en los segundos, diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ).

Esta diferencia estadísticamente muy significativa (23.7 vs 40.2,  $p < 0.0001$ ) se aprecia también, como puede verse en la **gráfica 4**, al comparar pacientes con **CCr > 45 ml/min** y pacientes con **CCr < 45 ml/min**, lo que indica que el incremento de las cifras de NAG se relaciona, como veremos más adelante con más claridad, con el grado de la función renal.

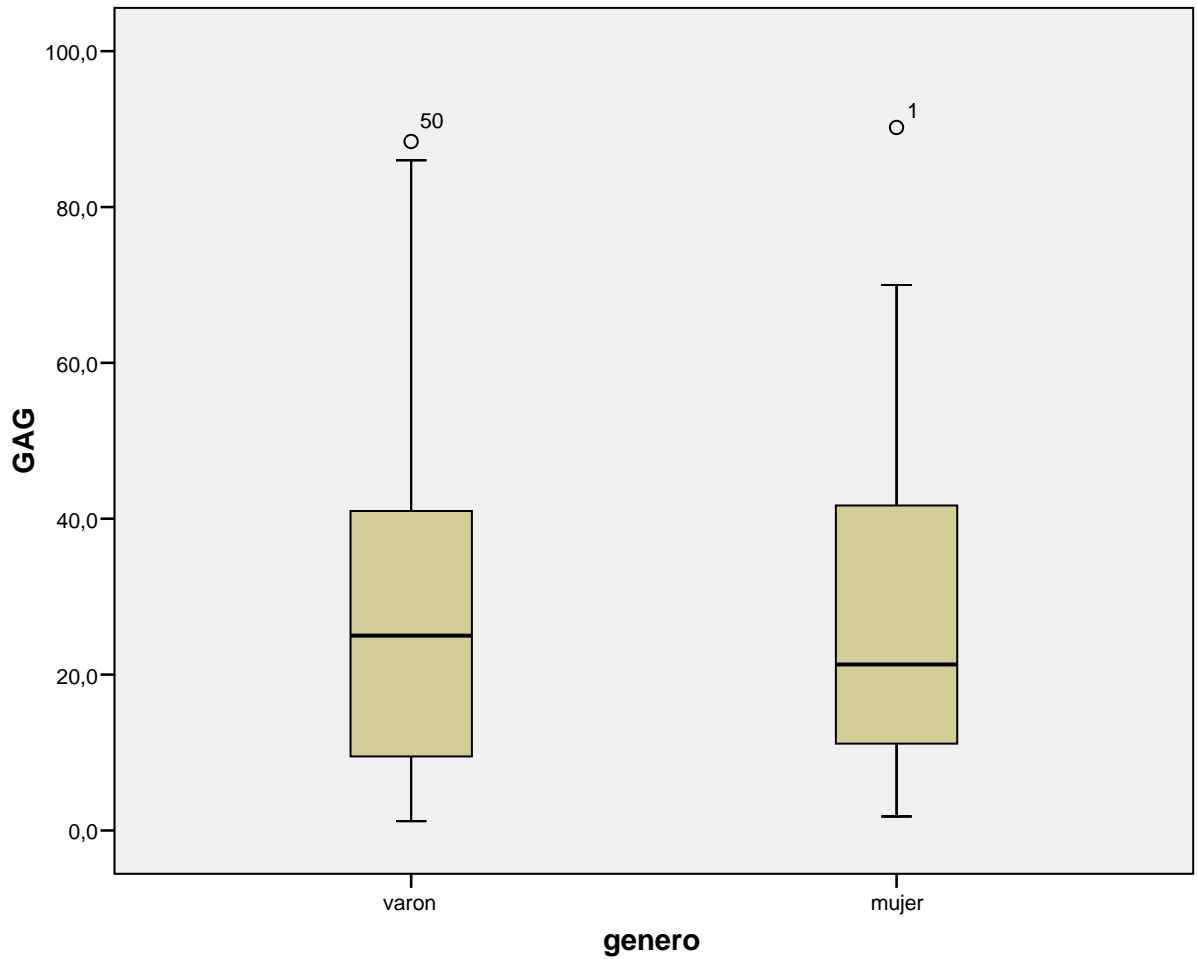
Esta misma diferencia respecto del comportamiento de los **GAG** urinarios según el grado de función renal, no la hemos podido demostrar, según se aprecia en la **gráfica 5**, con valores prácticamente equiparables, por lo que se puede deducir que la alteración de la función renal no influye en el comportamiento de este parámetro.

**Gráfica 1: Estudio comparativo en T-Student. Diferencia en los niveles de NAG según del género**



NAG = U/ gr de creatinina

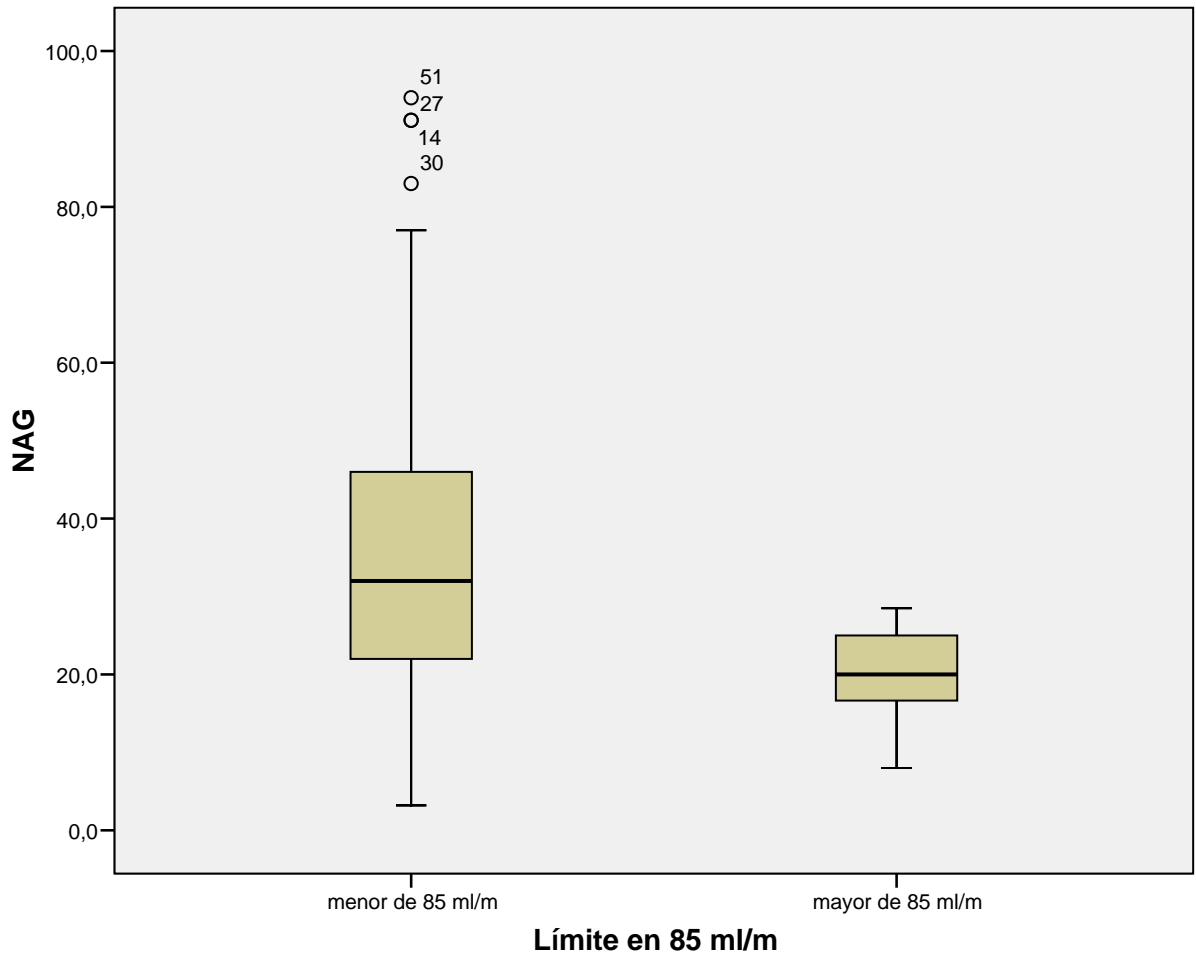
**Gráfica 2: Estudio comparativa en T- Student. Diferencia entre los niveles de GAG según el género**



Media de GAG en varón = 27.996  
Media de GAG en mujer = 27.249  
P = 0.833

GAG = U / gr de creatinina

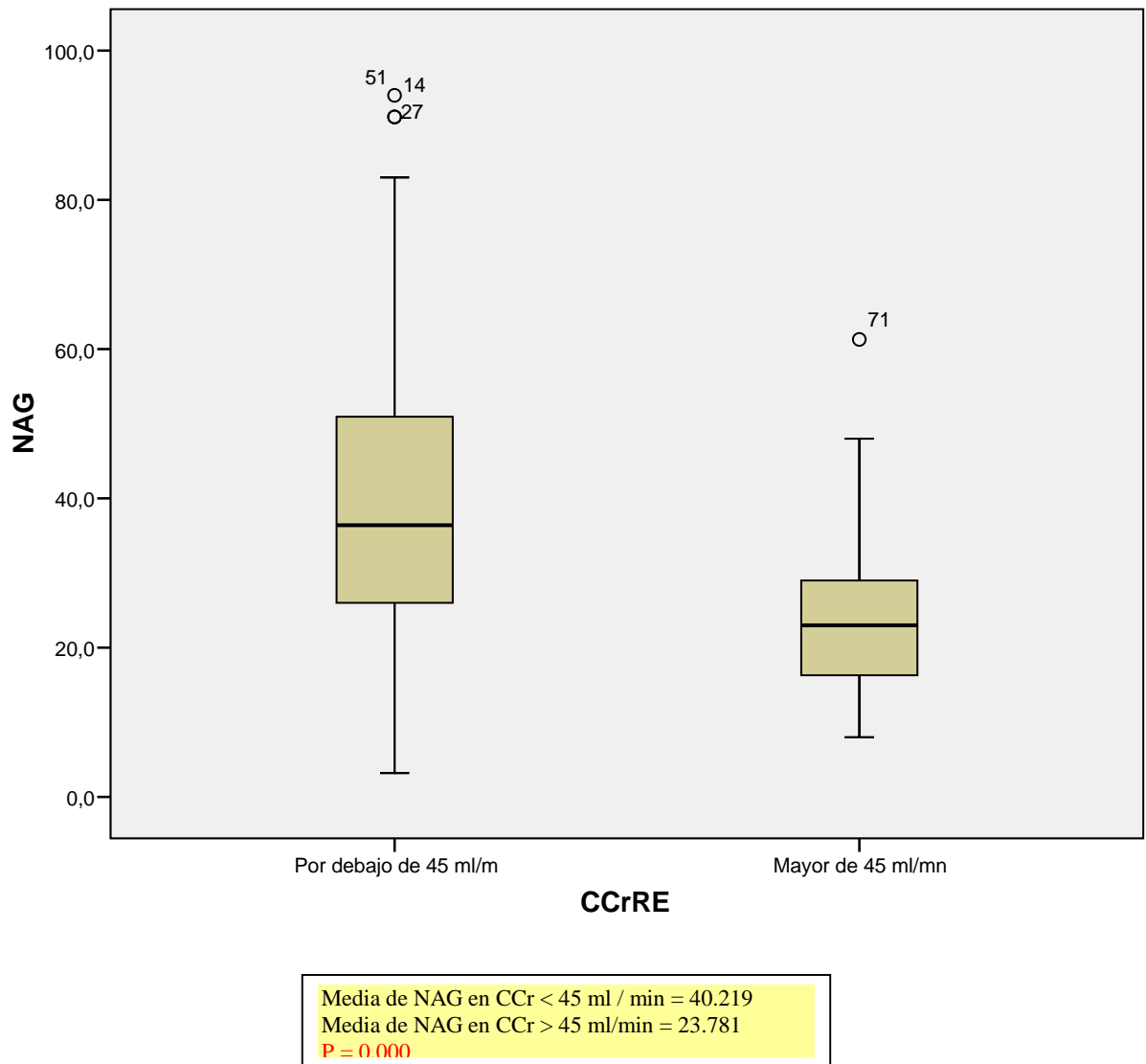
**Gráfica nº 3: Estudio comparativo en T- Student: Diferencia de niveles de NAG entre pacientes con función renal conservada y pacientes con Ins. Renal.**



Media de NAG en CCr < 85 ml/min = 35.342  
Media de NAG en CCr > 85 ml/min = 19.982  
P = 0.000

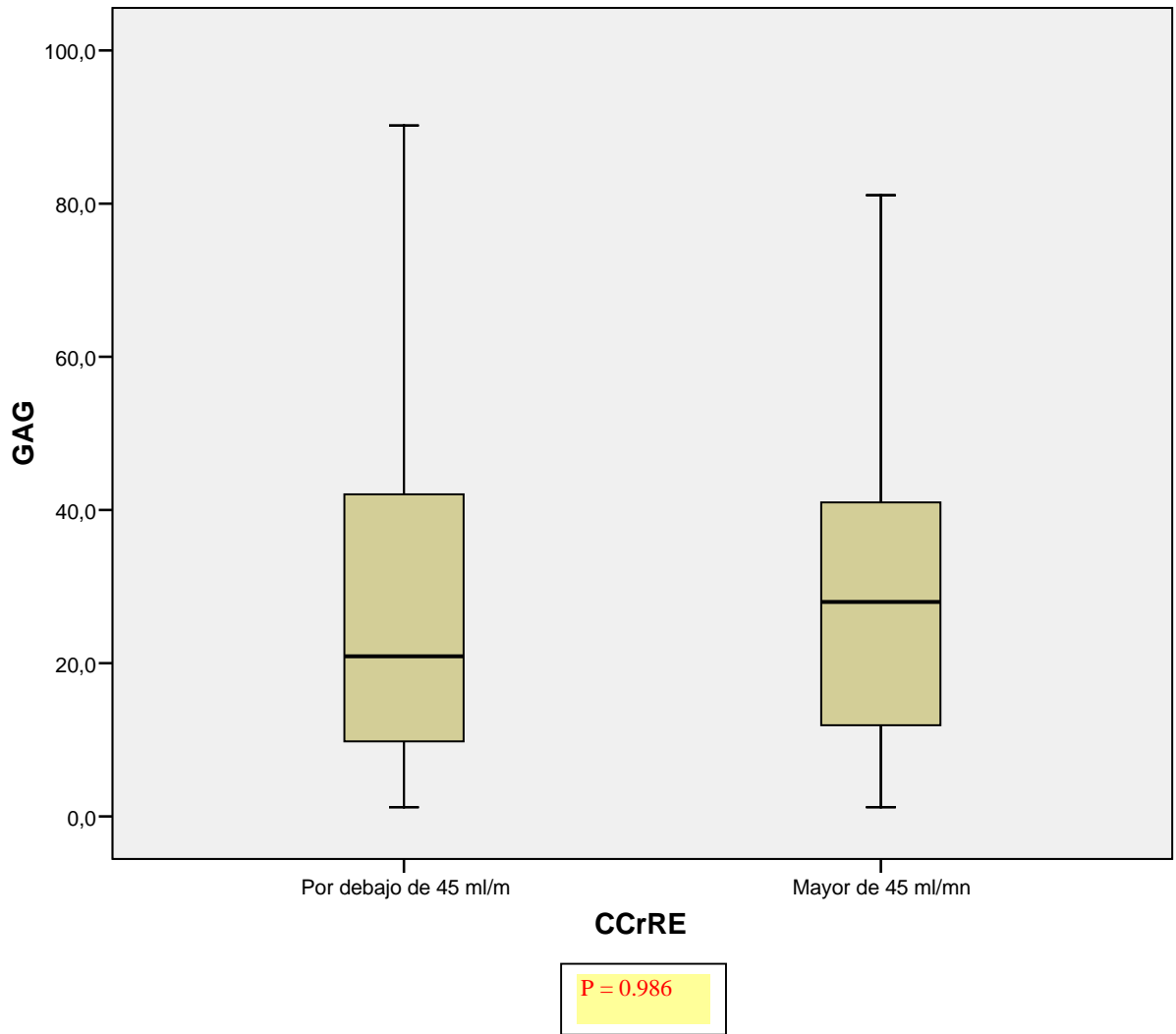
NAG = U / gr de creatinina

**Gráfica 4: Estudio comparativo en T- Student. Diferencia entre los niveles de NAG dependiendo del aclaramiento de creatinina.**



NAG = U/ gr de creatinina

Gráfica n° 5: Estudio comparativo en T- Student. Diferencia entre los niveles de GAG según el aclaramiento de creatinina.



CCrRE = ml / min  
GAG = U / gr de creatinina



**2. ANALISIS DE REGRESIÓN Y DIAFRAGMAS  
DE DISPERSIÓN (NUBE DE PUNTOS)**

## **A) CORRELACIONES RELACIONADAS CON LA N-ACETILGLUCOSAMINIDASA.**

La **gráfica 6** muestra una correlación estadísticamente significativa entre **NAG y CCr**, ( $r = 0.449$ ,  $NAG = 47.838 + (-0.327 * CCr)$ ,  $p = 0.0000$ ), de forma que a medida que va disminuyendo la función renal medida mediante aclaramiento de creatinina, van aumentando los valores de NAG; que se van haciendo cada vez más patológicos.

De la misma forma mostrando un comportamiento similar (**gráfica 7**) el descenso de la función renal se acompañan del aumento de la B2-microglobulina urinaria de forma también estadísticamente significativa ( $r = 0.448$ ,  $B2M = 2.72 + (-0.026 * CCr)$ ;  $p = 0.0000$  )

Como marcadores de daño tubulointersticial, hay que resaltar que la alteración aparece ya en estadios iniciales de la enfermedad sugiriendo un valor predictivo en ambos casos.

La **figura 8** muestra, como es de esperar, una correlación significativa entre los parámetros relacionados con el grado de función renal: ( $r = 0.596$ ,  $NAG = 22.13 + (7.57 * B2M)$ ,  $p = 0.000$ )

Estos resultados muestran que ambos parámetros se alteran de forma similar y paralela y parece claro relacionar este hecho con la alteración de la función renal que se produce en pacientes con nefroangioesclerosis hipertensiva

También se observa una clara relación estadística (**gráfica 9**) aunque este hecho está ya muy descrito, entre los niveles séricos de **homocisteína y el grado de función renal** ( $r = 0.670$ ,  $CCr = 88.547 + (-2.245 * homocisteína)$ ,  $p = 0.000$ ) pudiendo

considerarse actualmente un marcador no tanto de daño cardiovascular sino de función renal.

Como parece también lógico (**gráfica 10**) este nivel de correlación se aprecia también entre los niveles séricos de **homocisteína y NAG** aunque con un nivel de significación menor ( **$r = 0.205$ ,  $NAG = 24.252 + (0.499 * homocisteína)$ ,  $p = 0.016$ )** y es presumible que esta relación ocurra a través a través del fallo renal.

Y de la misma forma (**gráfica 11**), la **homocisteína** sérica se correlaciona estrechamente con los niveles de **B2microglobulina urinarios**, y también es probable atribuir este hecho a los cambios de función renal.

En resumen, hemos apreciado como en estos resultados se pone de manifiesto que **NAG, B2- microglobulina y Homocisteína están claramente relacionadas con el grado de alteración de la función renal y también ellos entre sí (gráfica 28)**

También, posiblemente en relación con el deterioro de la función renal y la edad de los pacientes encontramos tres correlaciones de interpretación no muy clara:

En la **gráfica 12** vemos una correlación estadísticamente significativa entre **NAG y la edad** de los pacientes ( **$r = 0.368$ ,  $NAG = 0.125 + (0.503 * edad)$ ,  $p = 0.000$** ).

En la **gráfica 13**, entre los niveles séricos de **homocisteína y la edad** ( **$r = 0.197$ ,  $Homocisteína = 13.346 + (0.112 * edad)$ ,  $p = 0.021$** ).

Y en la **gráfica 14** entre la **B2 microglobulina y la edad** ( **$r = 0.216$ ,  $B2 M = 0.06 + (0.23 * edad)$ ,  $p = 0.012$** )

En todos estos casos, cabrá pensar como explicación razonable, en el deterioro de la función renal que ocurre de manera fisiológica con la edad y que influye en estos parámetros.

Entre las correlaciones referidas a la NAG, nos parece interesante mostrar la relación significativa encontrada con los niveles de **PCR** ( $r = 0.185$ ,  $NAG = 32.5 + (2.108 * PCR)$   $p = 0.041$ ) (gráfica 15), y la encontrada entre los niveles de **PCR** y **colesterol** (gráfica 16) ( $r = 0.205$ ,  $PCR = -0.576 + (0.11 * colesterol)$ ,  $p = 0.024$ ).

Creemos que estos datos se podrían relacionar con el estado crónico inflamatorio de nuestros pacientes.

## **B) CORRELACIONES RELACIONADAS CON GLUCOSAMINOGLICANOS.**

La **gráfica 17**, muestra la ausencia de correlación entre los niveles urinarios de **GAG** y **el grado de función renal**, al contrario de lo que ocurre con la excreción de **NAG** ( $r = 0.038$ ,  $p = 0.651$ ).

De forma similar, tampoco se encuentra relación estadísticamente significativa entre **microalbuminuria** y **Aclaramiento de creatinina** como vemos en la **gráfica 18** ( $r = 0.021$ ,  $p = 0.803$ ), ni entre los niveles urinarios de **GAG** y **Microalbuminuria**(**gráfica 19**) ( $r = 0.033$ ,  $p = 0.711$ )

Hay que llamar la atención en el hecho de que en ambos casos (**GAG** y **MAB**) el trastorno aparece ya en fase I de la enfermedad renal crónica es decir con **CCr > 85 ml/min** por lo que pueden también considerarse como **marcadores precoces de la enfermedad hipertensiva renal**; aunque no muestre cambios paralelos con el grado de alteración del filtrado glomerular. Tampoco (**gráfica 20**), al contrario de lo que ocurre con la **NAG**, hemos encontrado relación entre **GAG** y **edad** ( $r = 0.003$ ,  $p = 0.974$ ).

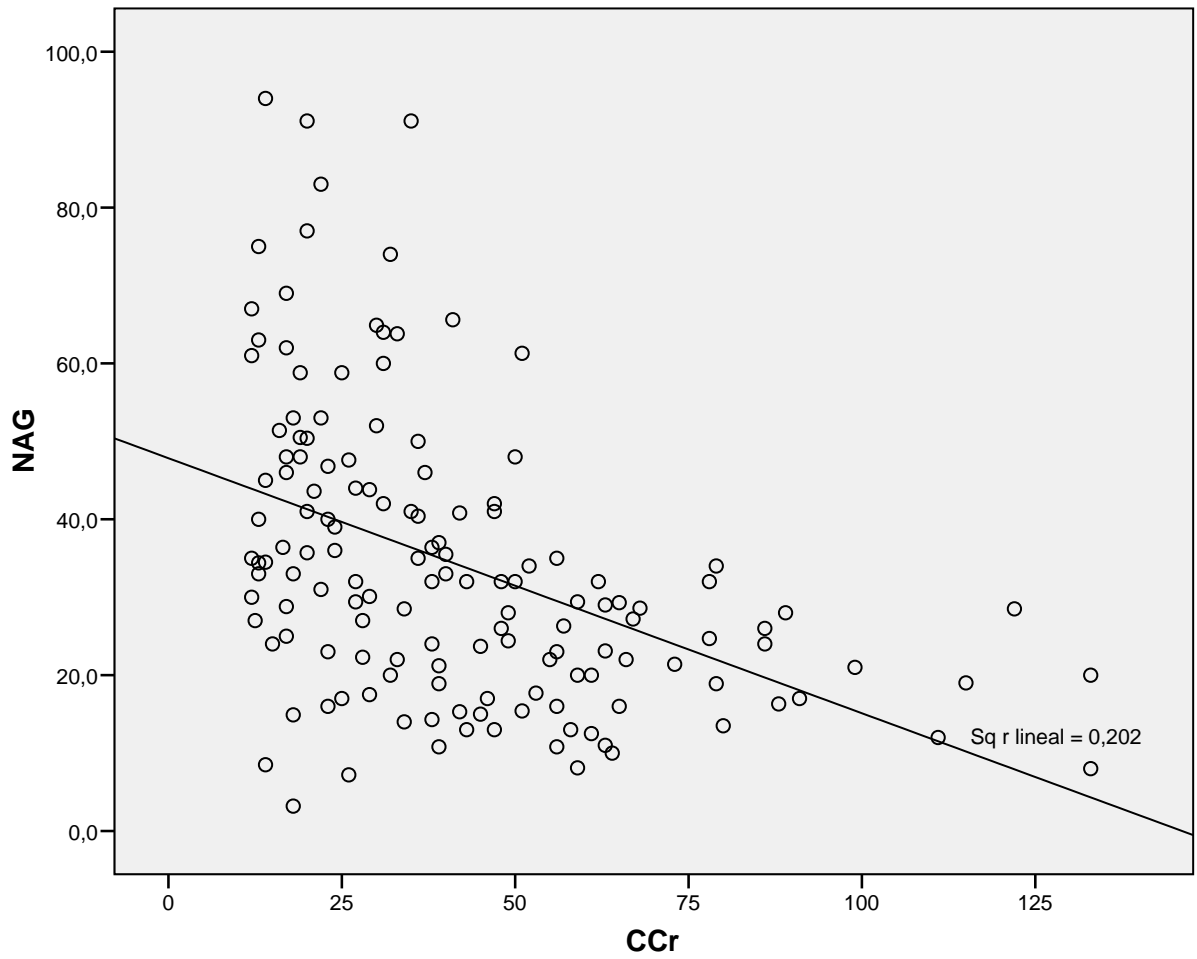
## **C) OTRAS CORRELACIONES DE INTERÉS**

Aunque no hemos encontrado relación estadísticamente significativa, nos ha parecido interesante reflejar las correlaciones entre los niveles urinarios de **NAG y GAG con el grado de Índice de masa corporal** como factor constituyente del Síndrome Metabólico (**gráfica 21 y 22**)

Tampoco hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre estos dos parámetros urinarios con los niveles de **Tensión arterial** que presentaban nuestros pacientes, si bien hemos de decir que igual que ocurrió cuando relacionamos con otros factores estudiados como **ac. Úrico y Colesterol** estos son datos que no tienen validez en sí, ya que están modificados por la medicación con que estaban tratados. (**Gráficas 23, 24, 25 y 26**)

Finalmente y a modo de resumen, presentamos en la **Tabla 16**, una cuadrícula, donde se expresa con un punto los parámetros que tienen relación estadísticamente significativa entre sí.

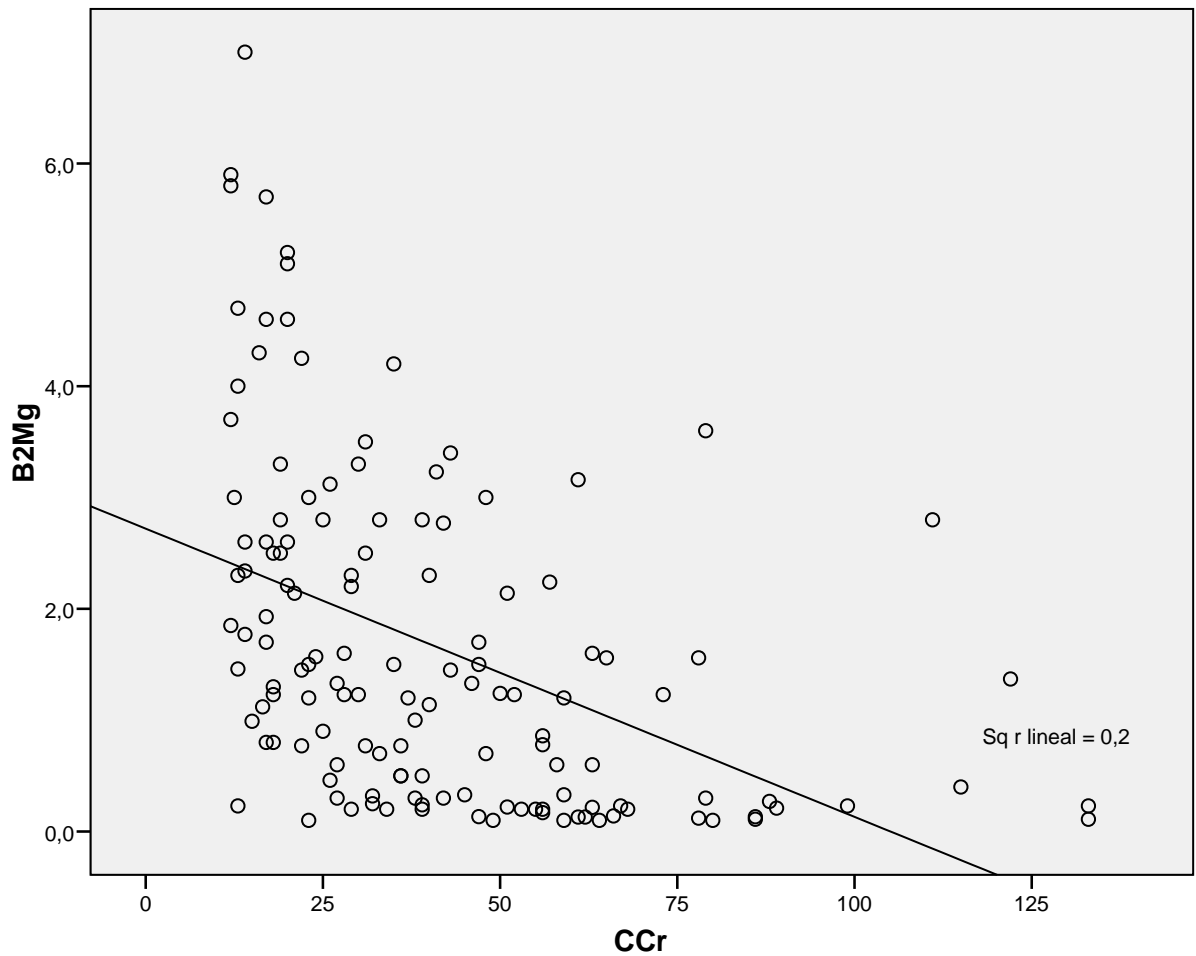
Gráfica 6: Relación entre NAG y Aclaramiento de creatinina



R = 0.449  
NAG = 47.838 + (- 0.327 \* CCr)  
p = 0.0000

NAG: Variable dependiente (U/ gr de Cr)  
CCr: Variable independiente.( ml / min)

Gráfica 7: Relación entre B2 microglobulina y CCr



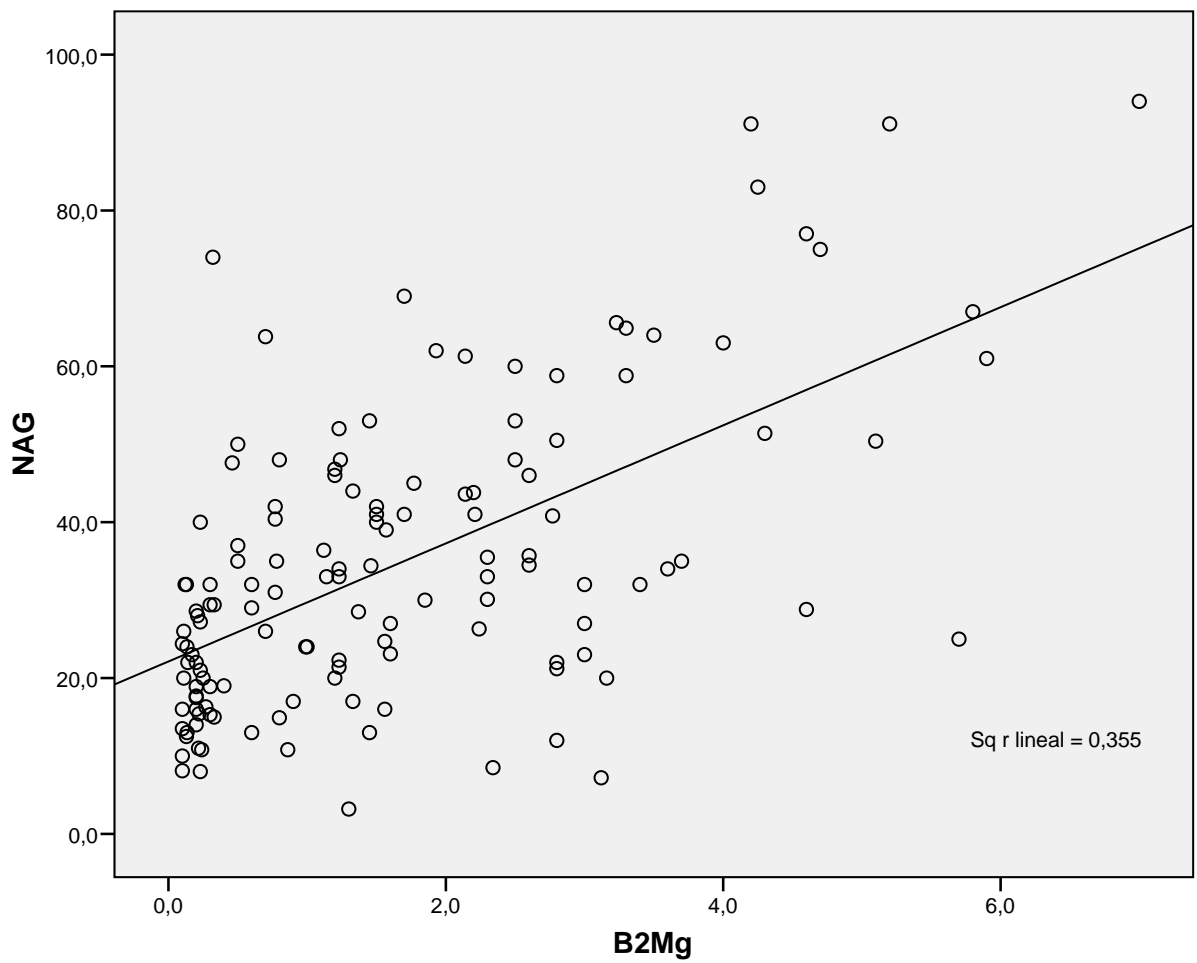
$R = 0.448$   
 $B2 \text{ microglobulina} = 2.72 + (- 0.026 * CCr)$   
 $p = 0.00000$

B2 microglobulina: Variable dependiente (ug / l)

CCr: Variable independiente. (ml / min)



Gráfica 8: Relación entre NAG y B2- microglobulina

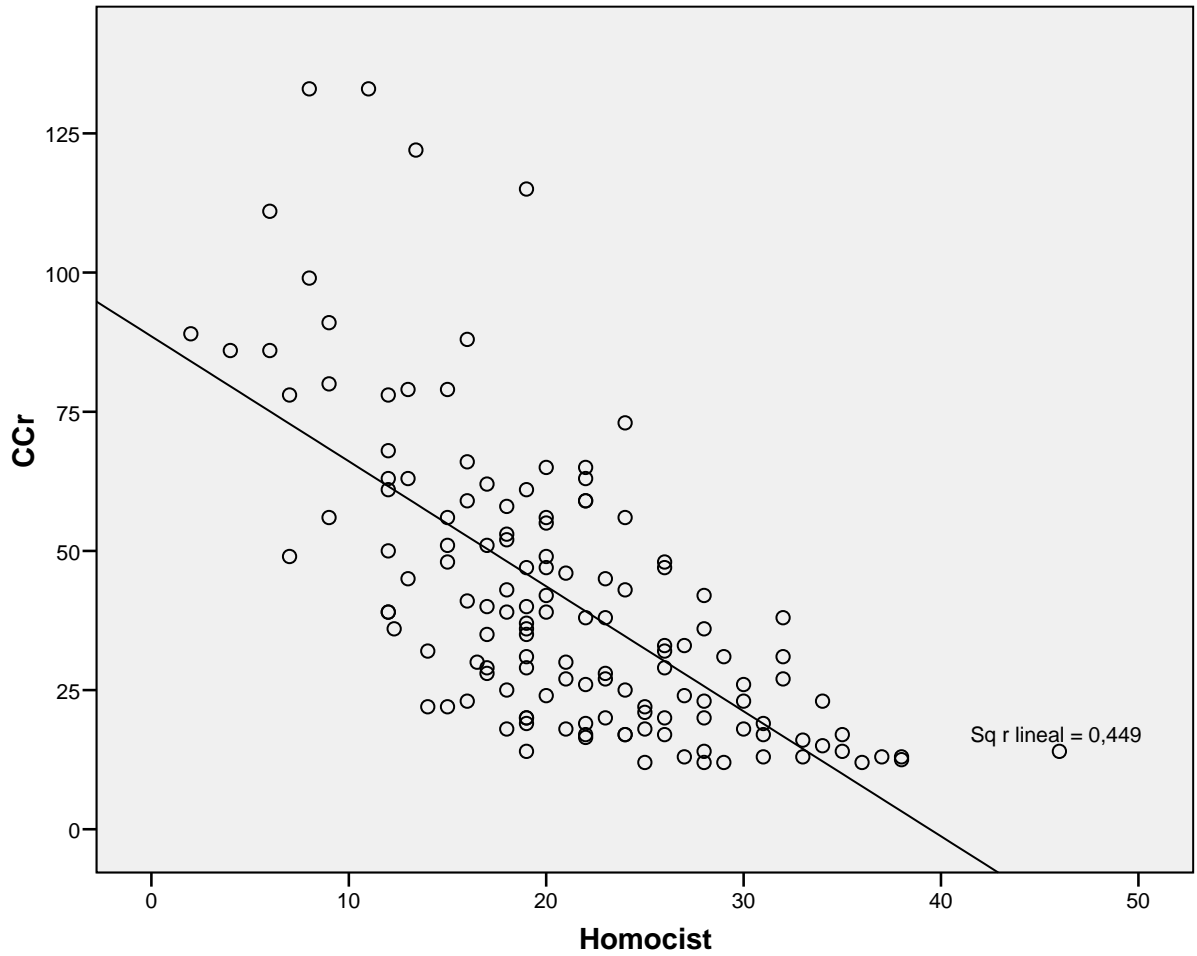


R = 0.596  
NAG = 22.13 + (7.575 \* B2microglobulina)  
p = 0.00000

NAG: Variable dependiente (U/gr de Cr)

B2 microglobulina: Variable independiente. (ug/l)

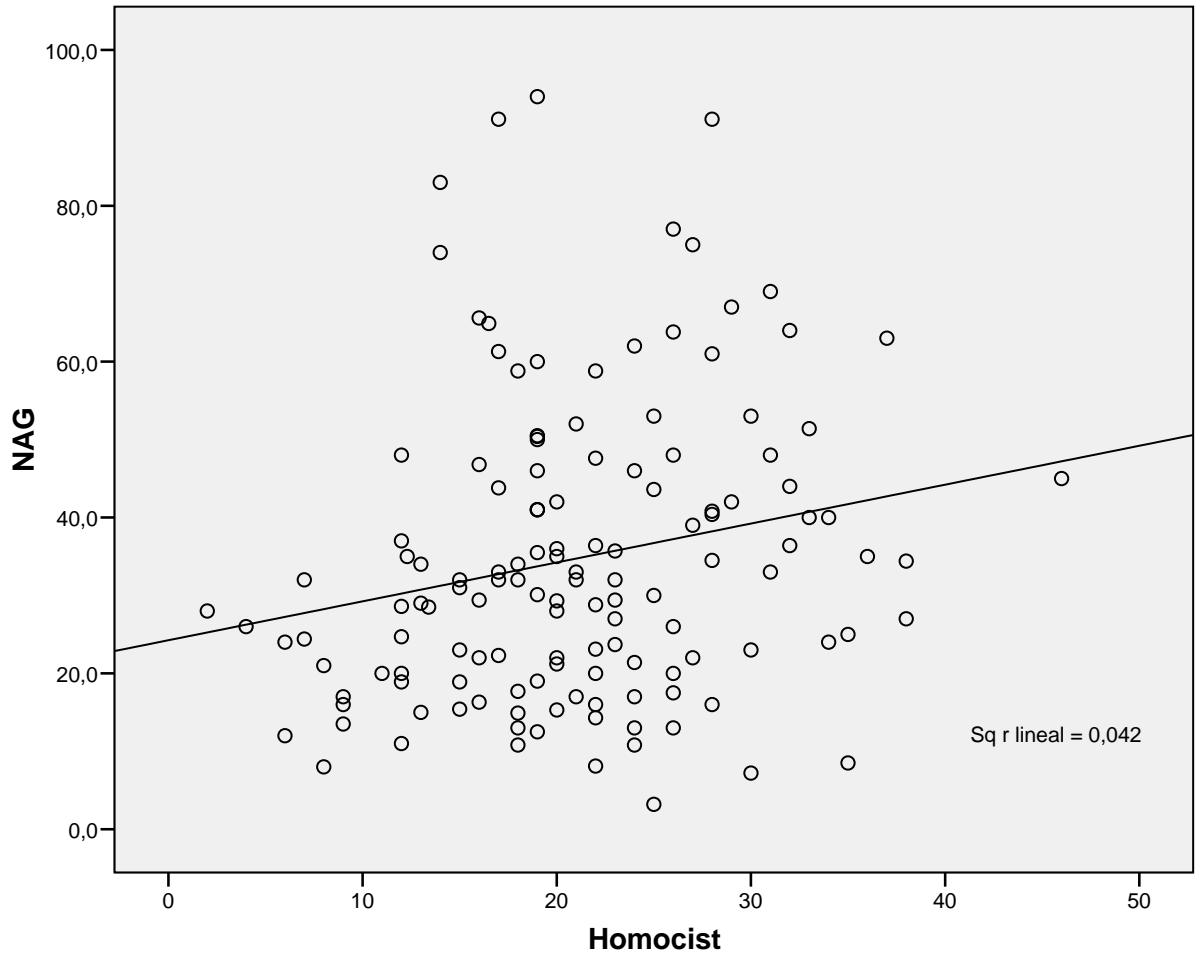
Gráfica 9: Relación entre aclaramiento de creatinina y homocisteína



R = 0.670  
CCr = 88.547 + (- 2.245 \* Homocisteína)  
p = 0.000

CCr: Variable dependiente (ml / min)  
Homocisteína: Variable independiente.(umol/ l)

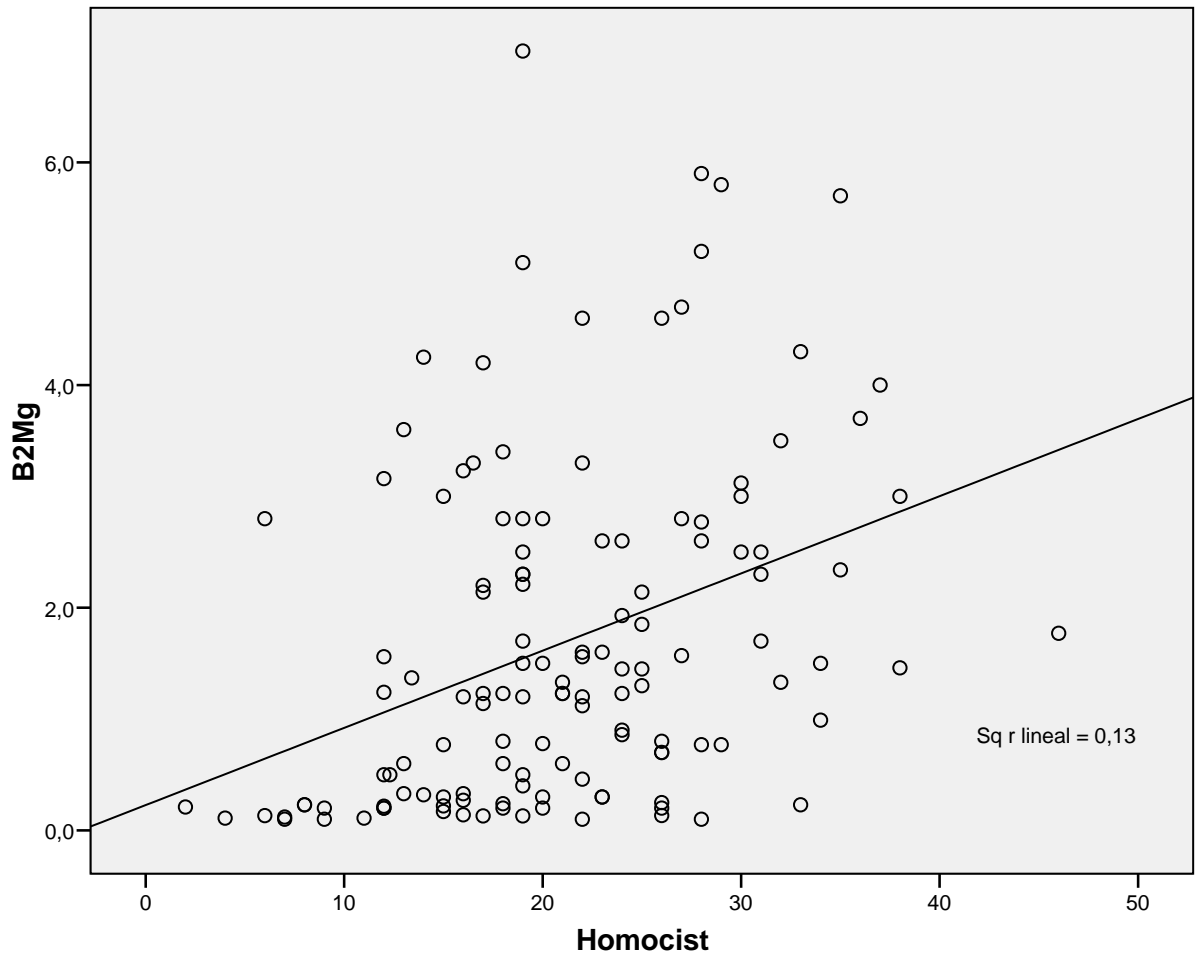
Grafica 10: Relación entre N- acetilglucosaminidasa y homocisteína



R = 0.205  
NAG = 24.252 + (0.499 \* homocisteina)  
p = 0.016

NAG: Variable dependiente (U / gr de Cr)  
Homocisteína: Variable independiente. (umol/ l)

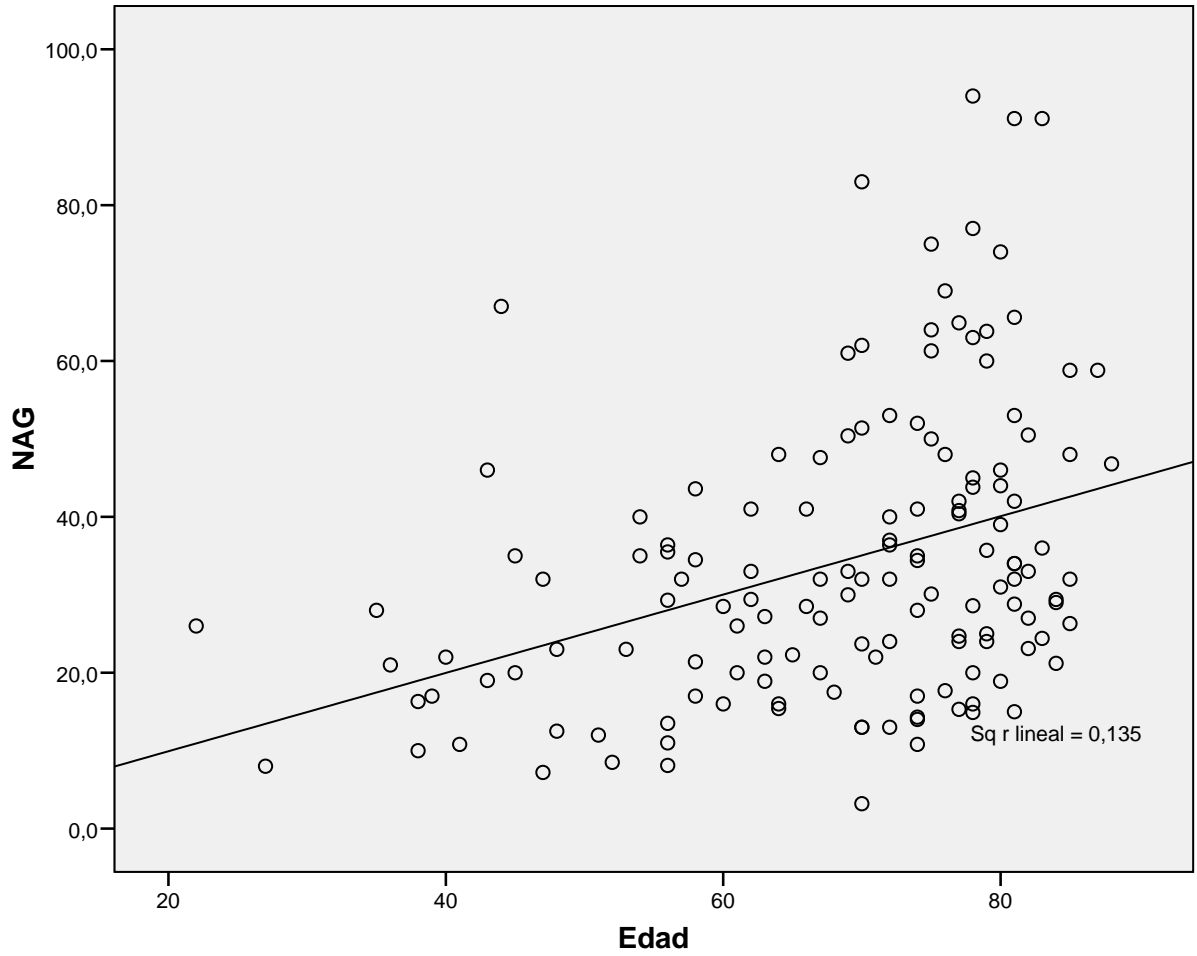
Gráfica 11: Relación entre B2 microglobulina y homocisteína



$R = 0.36$   
 $B2\ MG = 0.227 + (0.069 * \text{homocisteina})$   
 $p = 0.000$

B2Mg: Variable dependiente (ug/l)  
Homocisteína: Variable independiente. (umol/ l)

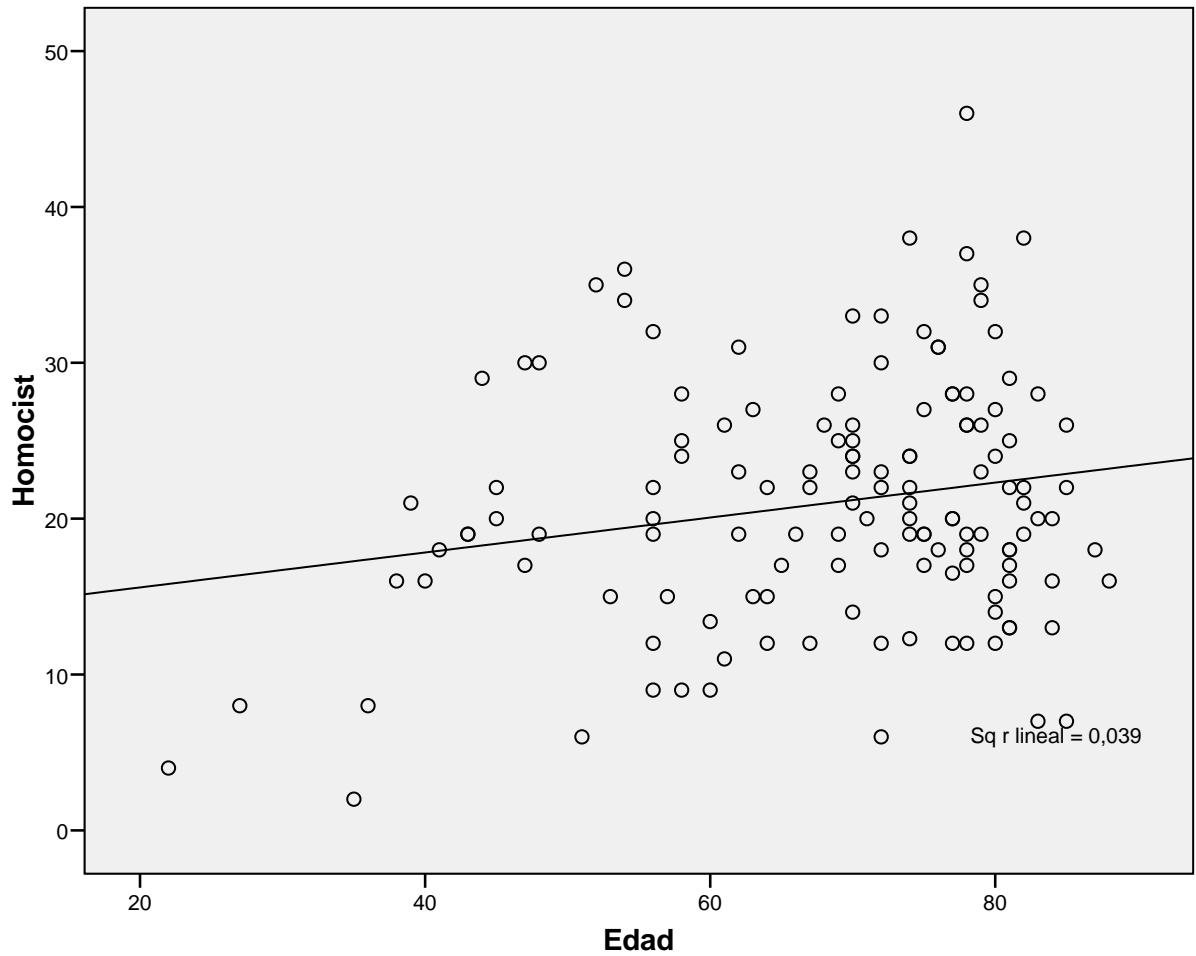
Gráfica 12 Relación entre N- acetil glucosaminidasa y edad



NAG: Variable dependiente (U / gr de Cr)

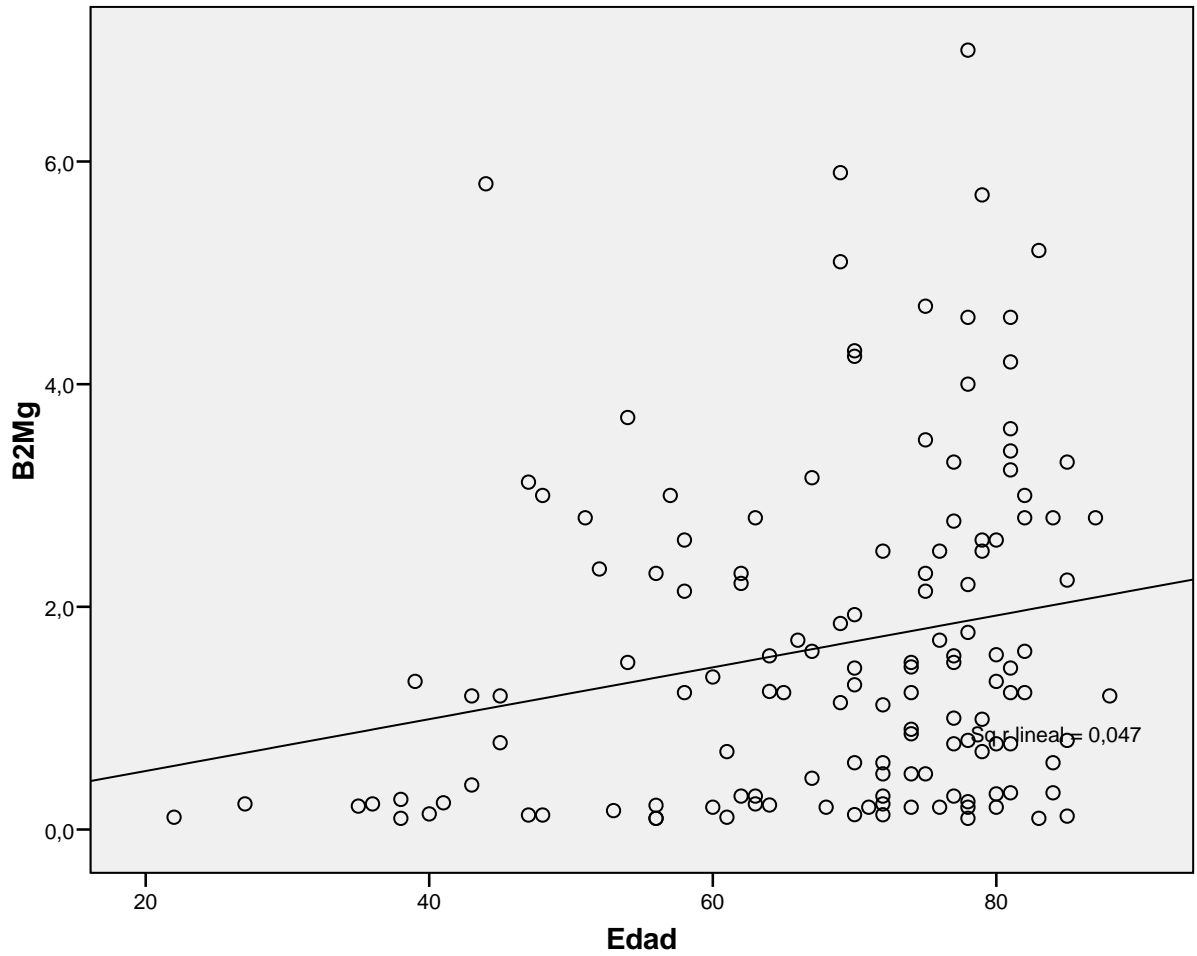
Edad: Variable independiente.(años)

Gráfica 13: Relación entre homocisteína y edad



Homocisteína: Variable dependiente (umol / l)  
Edad: Variable independiente. (años)

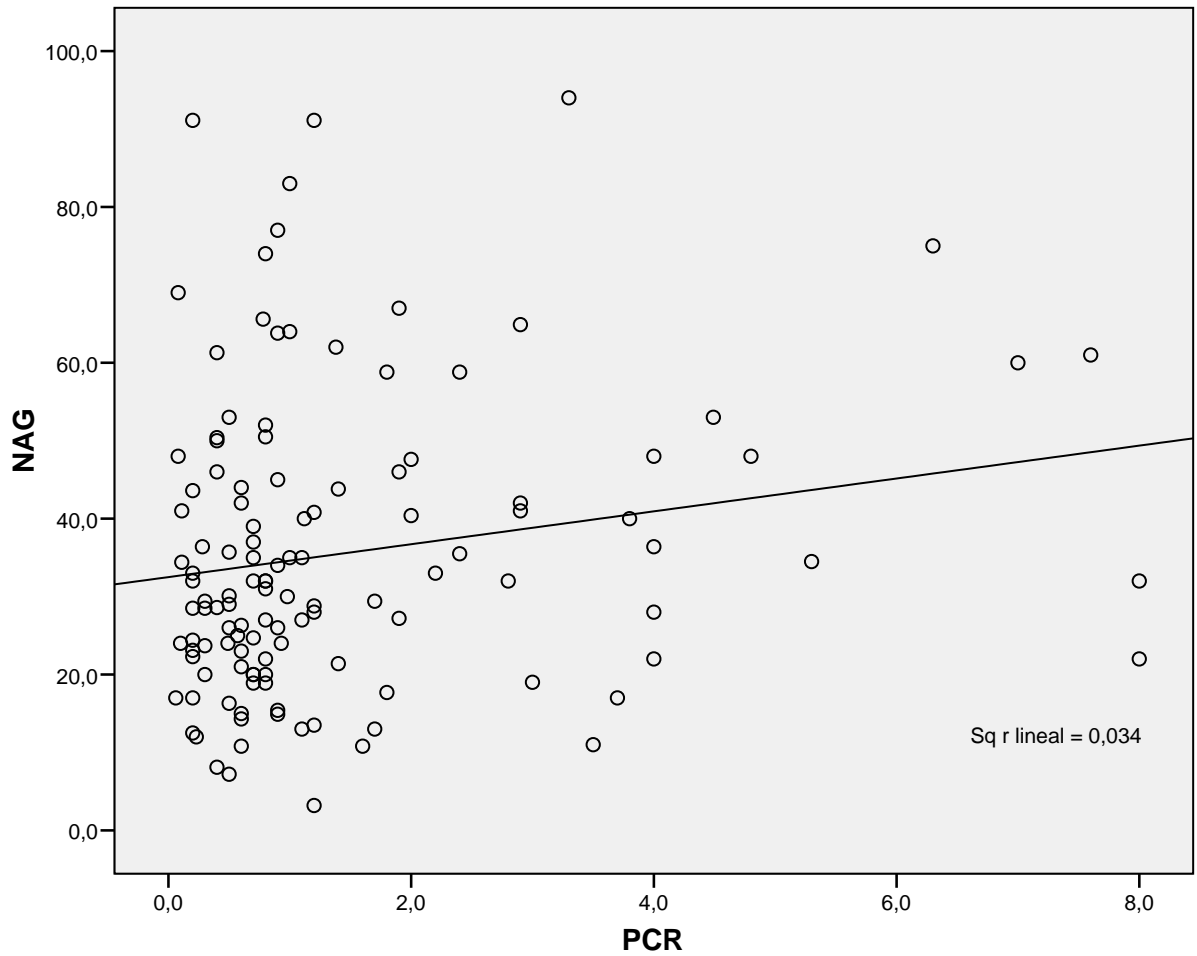
Gráfica 14: Relación entre B2 microglobulina y edad



$R = 0.216$   
 $B2Mg = 0.06 + (0.23 * Edad)$   
 $p = 0.012$

B2Mg: Variable dependiente (ug/l)  
Edad: Variable independiente (años)

Gráfica 15: Relación entre N-acetilglucosaminidasa y PCR



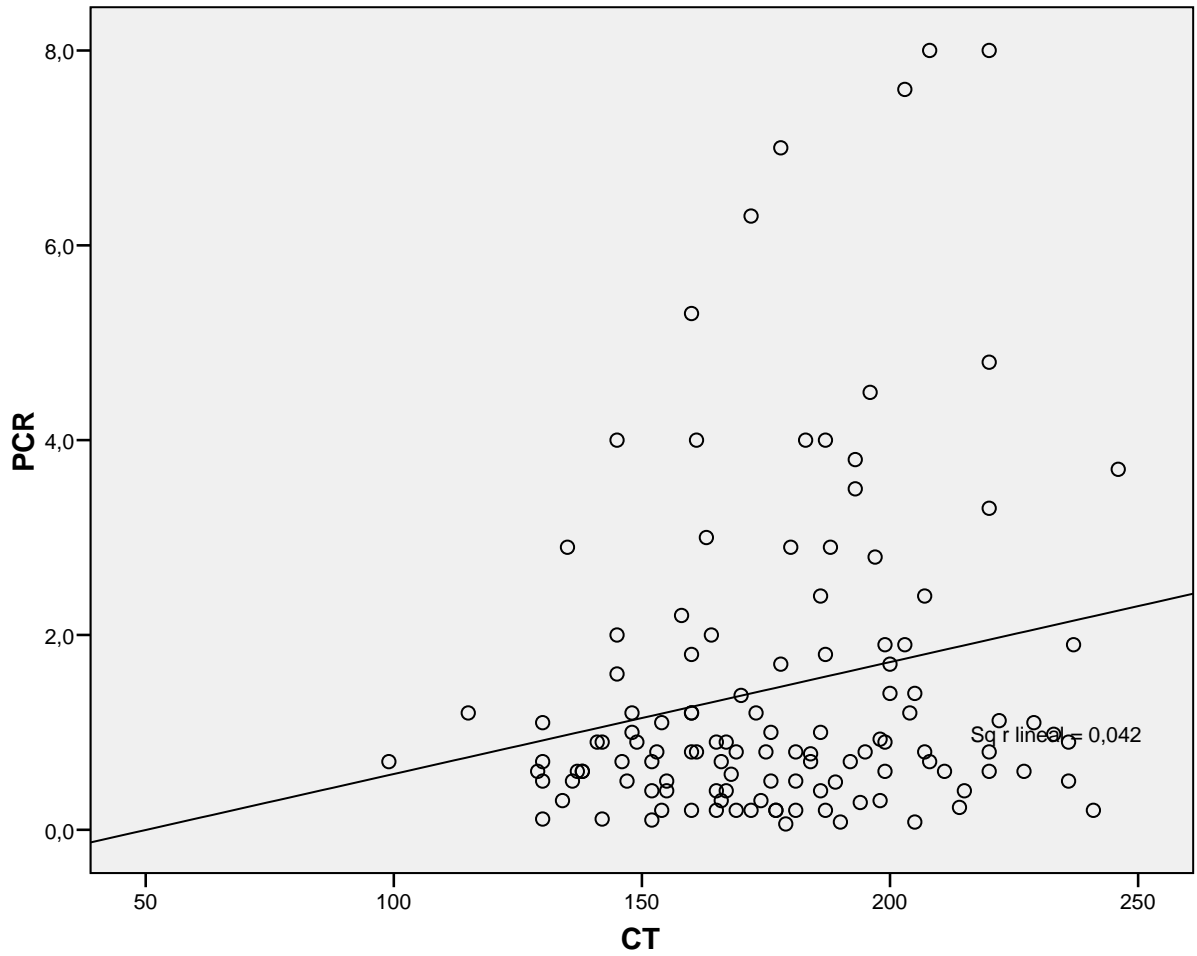
R = 0.185  
NAG = 32.504 +(2.108 \* PCR)  
p = 0.041

NAG: Variable dependiente (U/ gr de Cr)

PCR: Variable independiente.( mg/l)



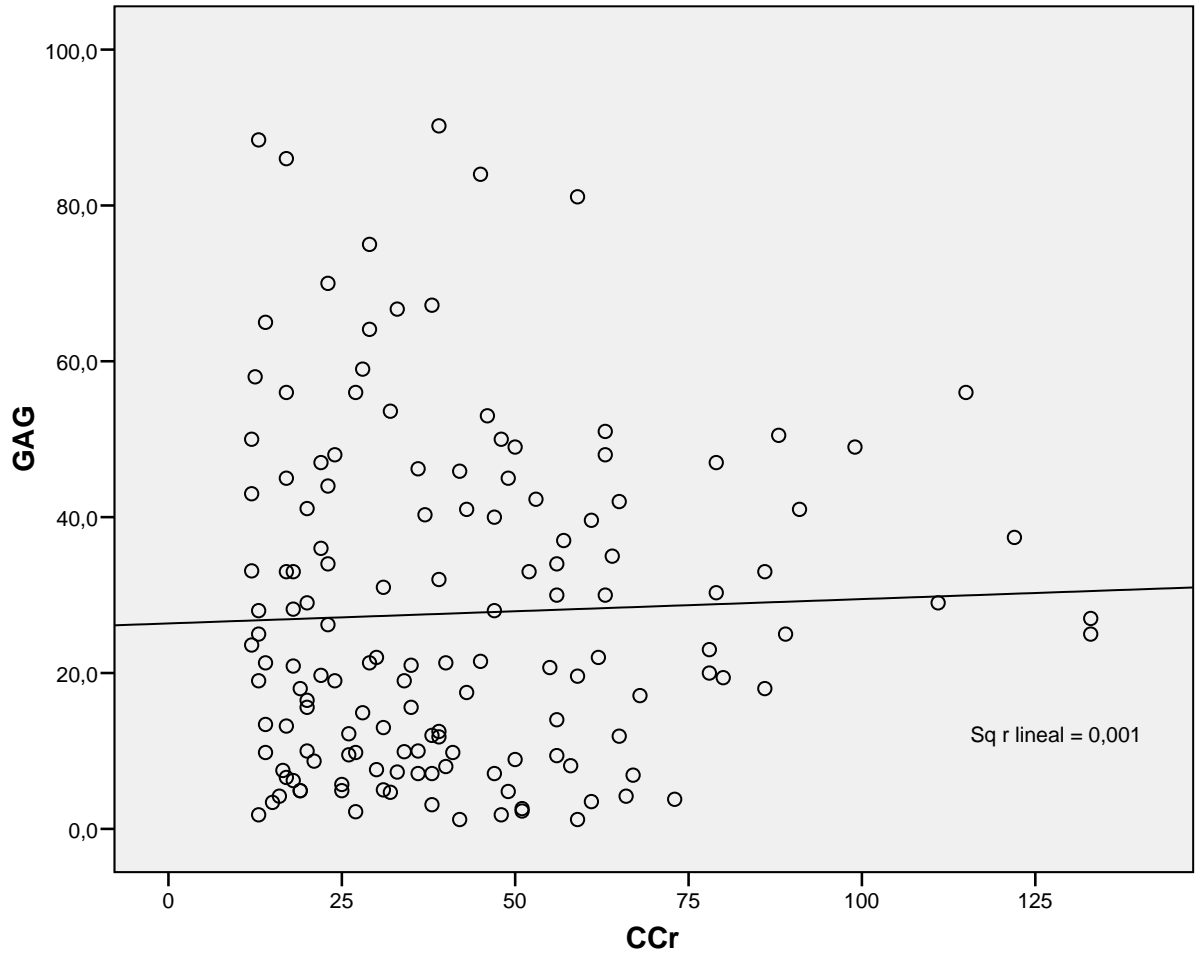
Gráfica 16: Relación entre PCR y Colesterol



R = 0.205  
PCR = -0.576 + (0.11 \* colesterol)  
p = 0.024

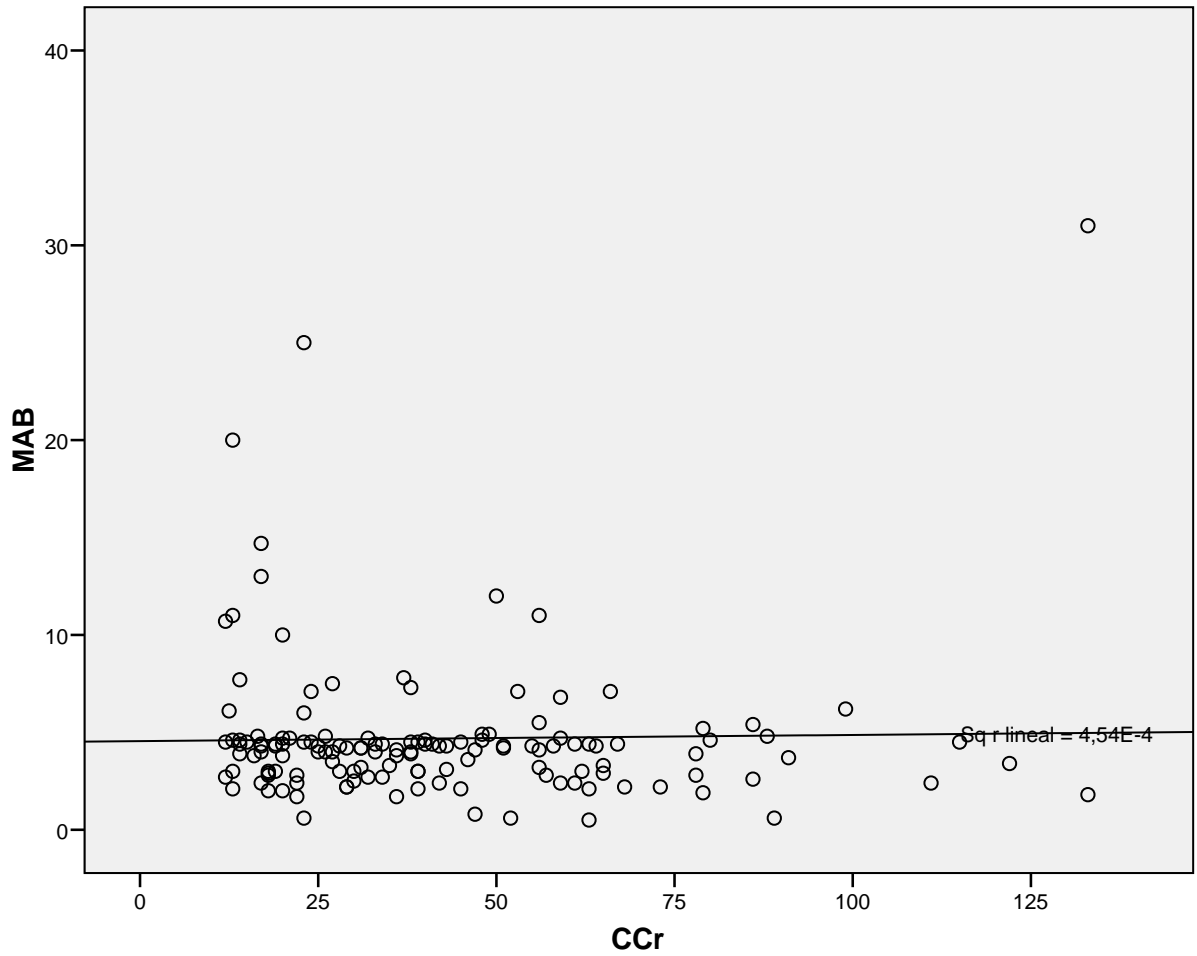
PCR: Variable dependiente (mg / l)  
CT: Variable independiente.(mg/dl)

**Grafica 17: Relación entre Glucosaminoglicanos y Aclaramiento de Creatinina**



GAG: Variable dependiente (U / gr de Cr)  
CCr: Variable independiente. ( ml/min)

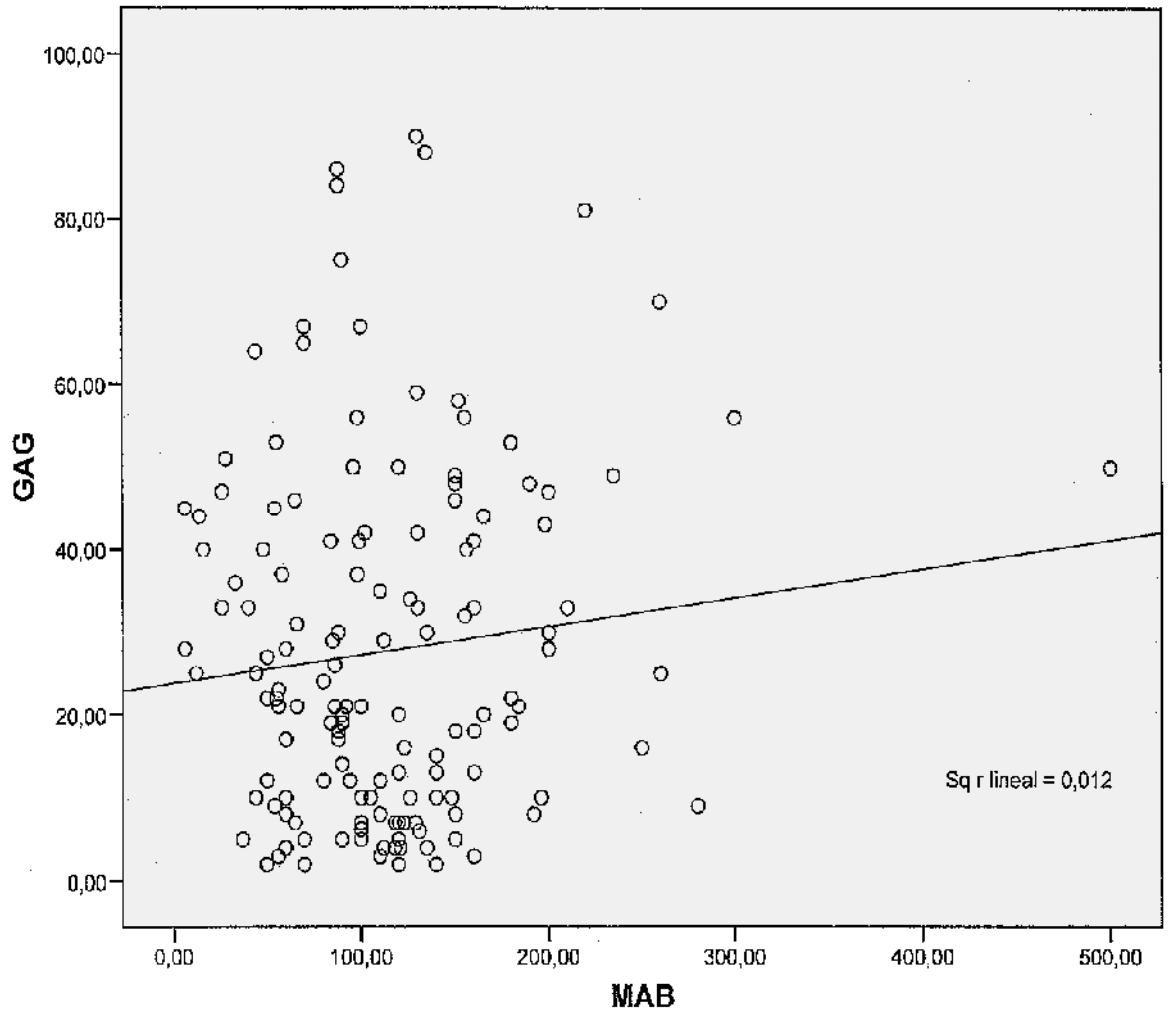
**Gráfico 18: Relación entre Microalbuminuria y Aclaramiento de Creatinina**



$R = 0.021$   
 $MAB = 4.552 + (0.003 * CCr)$   
 $p = 0.803$

MAB: Variable dependiente (umol/ml)  
CCr: Variable independiente.(ml/min)

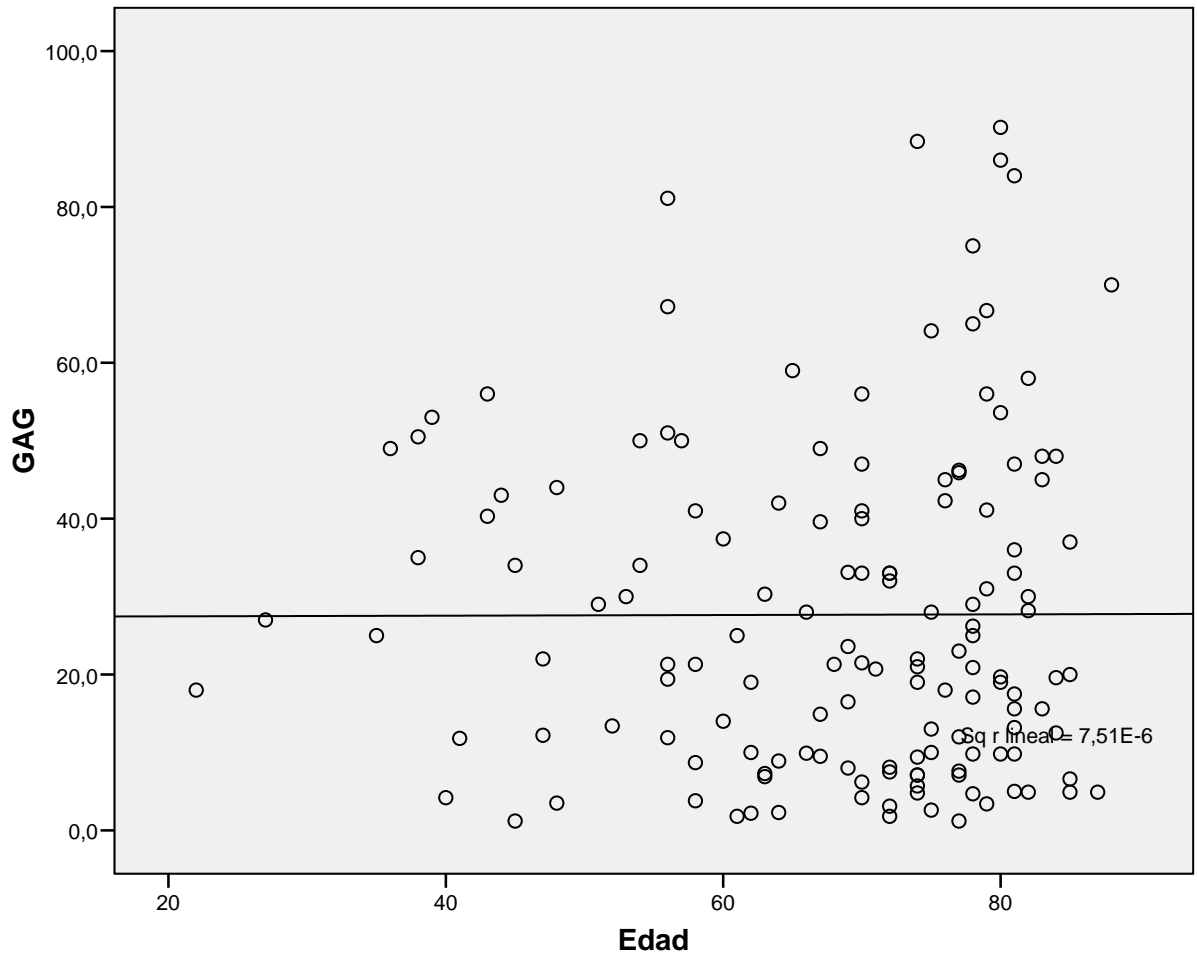
Gráfica 19: Relación entre Glucosaminoglicanos y microalbuminuria



R = 0.032  
GAG = 26.547 + (0.175 \* MAB)  
p = 0.711

GAG: Variable dependiente (U/ gr de Cr)  
Microalbuminuria: Variable independiente.(umol/ml)

Gráfica 20: Relación entre glucosaminoglicanos y la edad

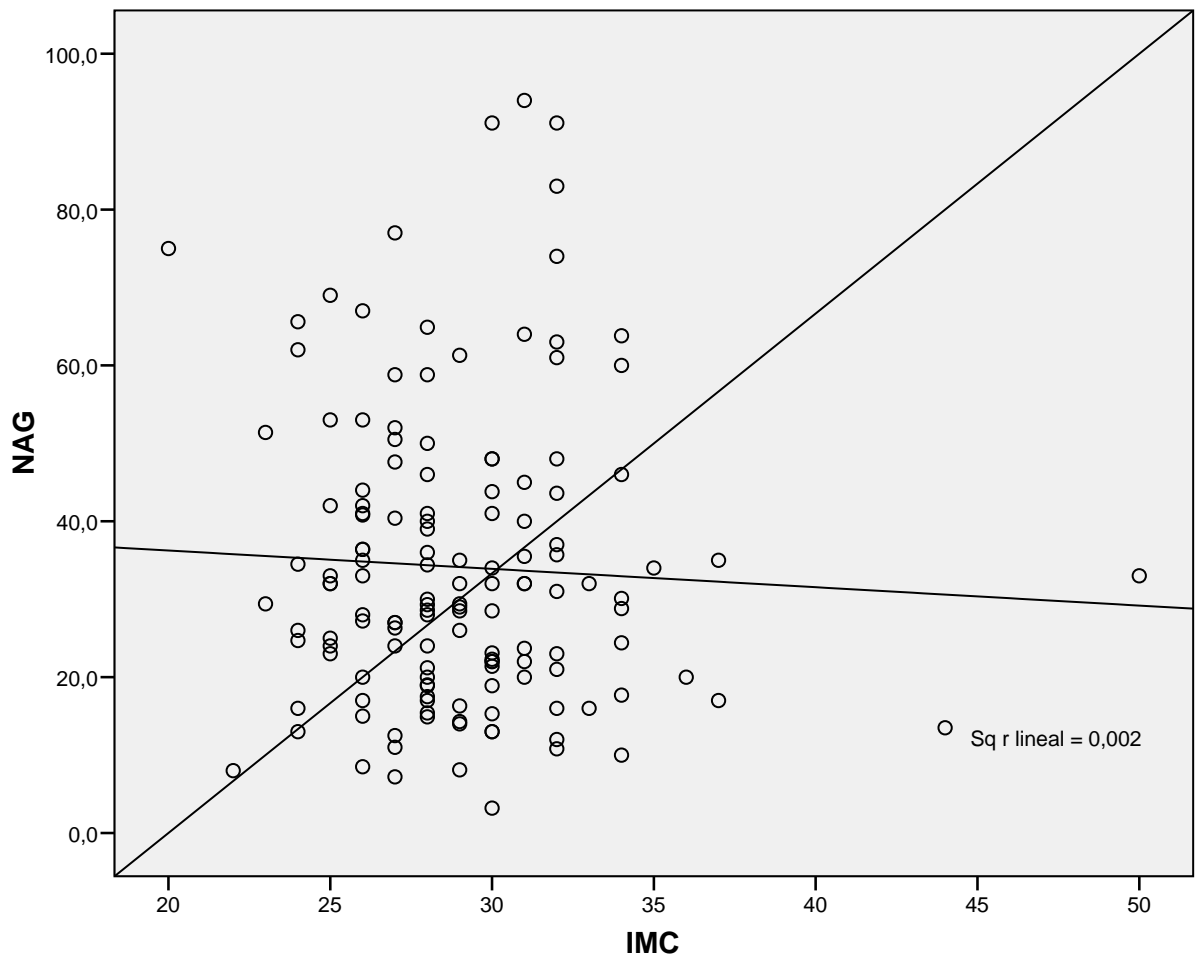


$R = 0.003$   
 $GAG = 27.382 + (0.004 * edad)$   
 $p = 0.974$

GAG: Variable dependiente (u/gr de Cr)

Edad: Variable independiente.(años)

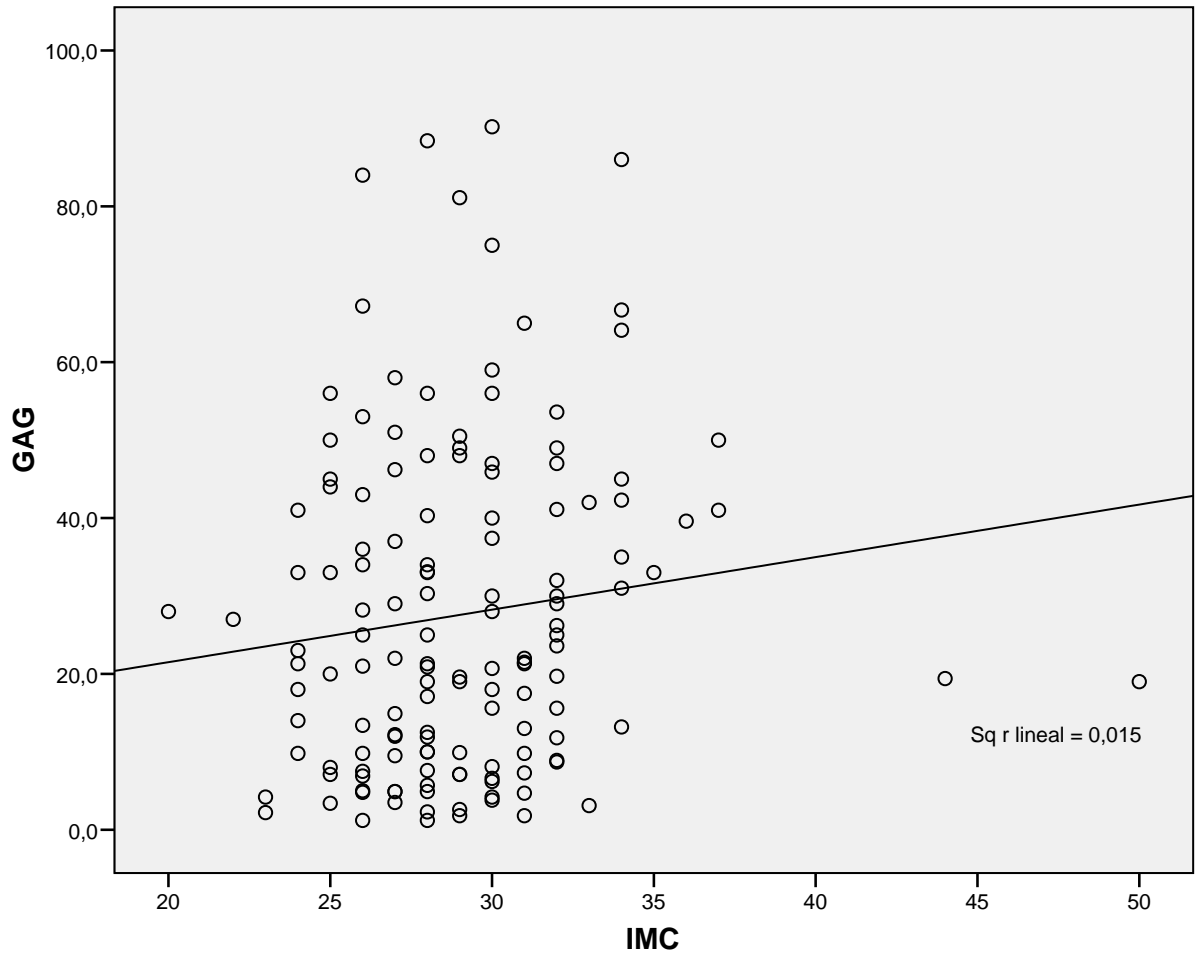
Gráfica 21: Relación entre N- acetilglucosaminidasa e índice de masa corporal



R = 0.048  
NAG = 40.962 + (- 0.236 \* IMC)  
p = 0.574

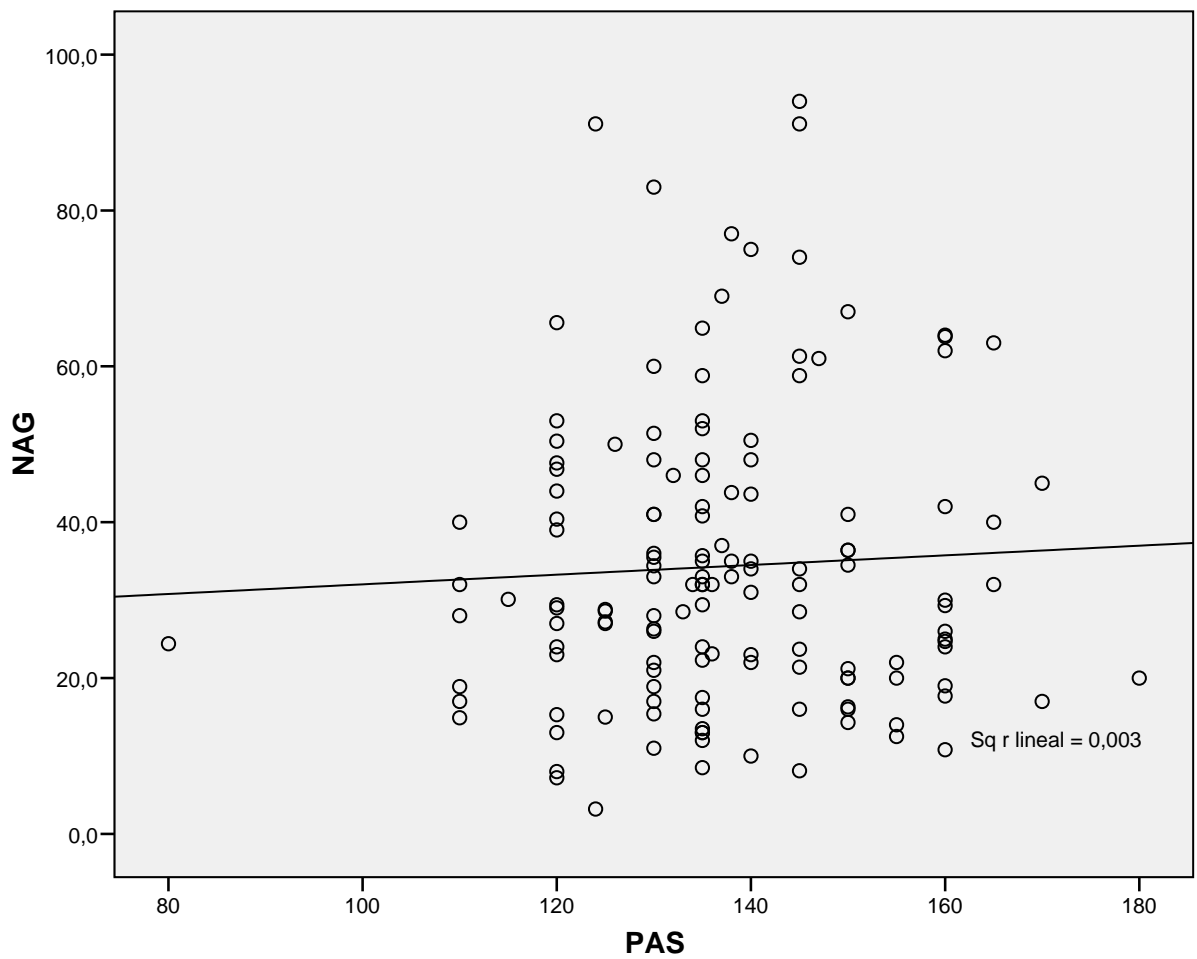
NAG: Variable dependiente (U /gr de Cr)  
IMC: Variable independiente. (kg / m2)

Gráfica 22: Relación entre glucosaminoglicanos e Índice de masa corporal



GAG: Variable dependiente (U / gr de Cr)  
IMC: Variable independiente. (Kg / m<sup>2</sup>)

Gráfica 23: Relación entre N- acetilglucosaminidasa y P. arterial sistólica

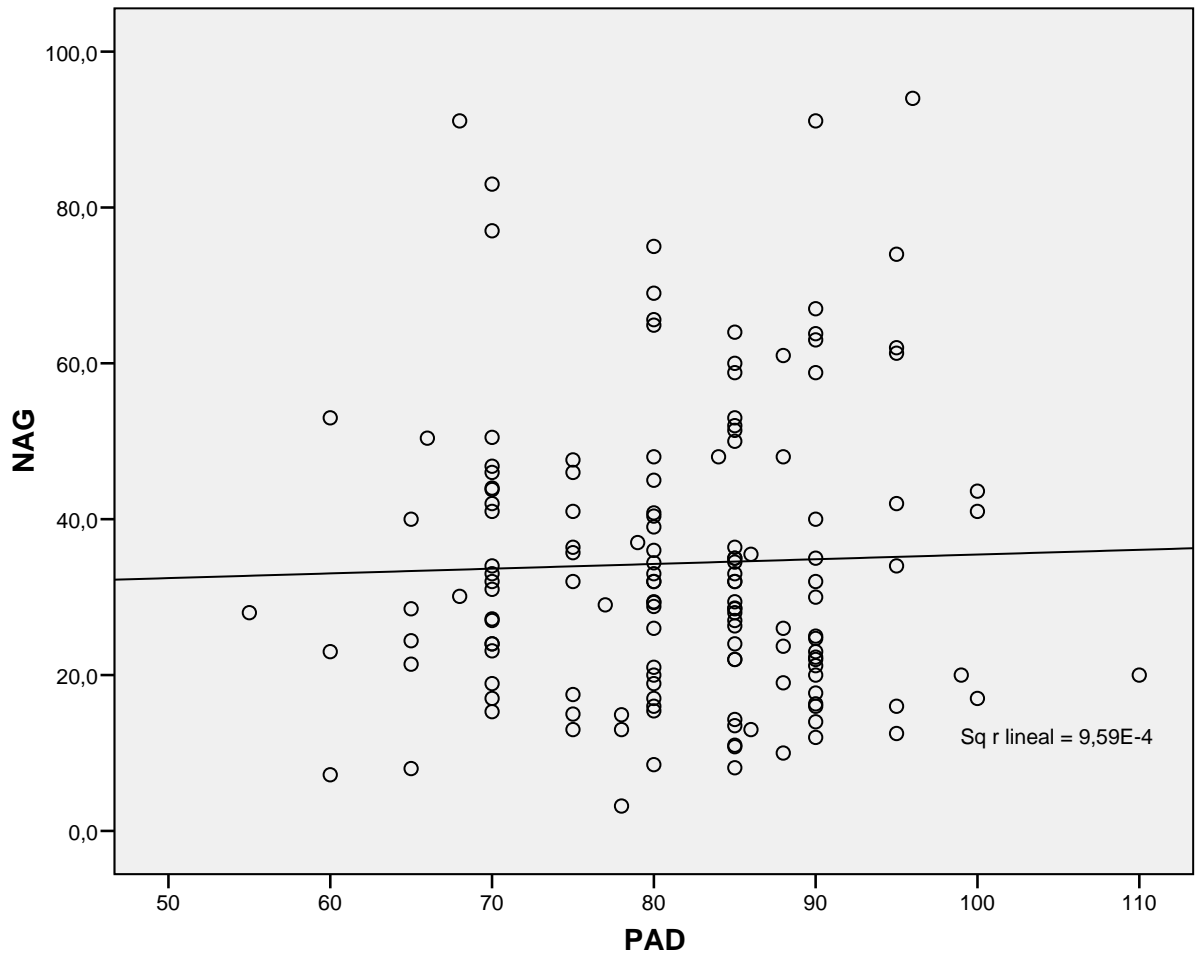


R = 0.050  
NAG = 25.827 + (0.062 \* PAS)  
p = 0.553

NAG: Variable dependiente (U / gr de Cr)  
PAS: Variable independiente. (mmHg)



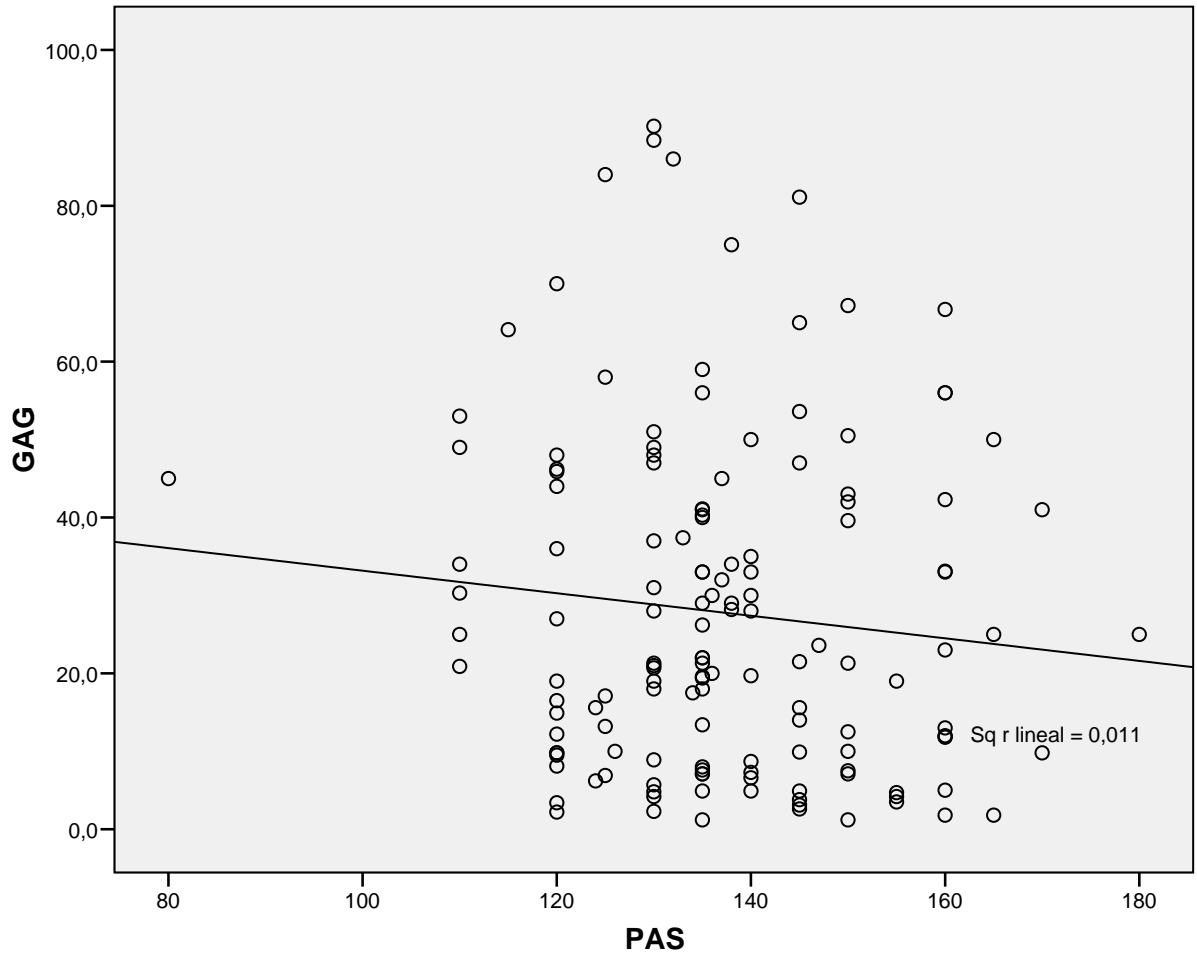
**Grafico 24** Relación entre N-acetil glucosaminidasa y P. arterial diastólica



R = 0.031  
NAG = 29.414 + (0.061 \* PAD)  
p = 0.714

NAG: Variable dependiente (U / gr de Cr)  
PAD: Variable independiente.(mmHg)

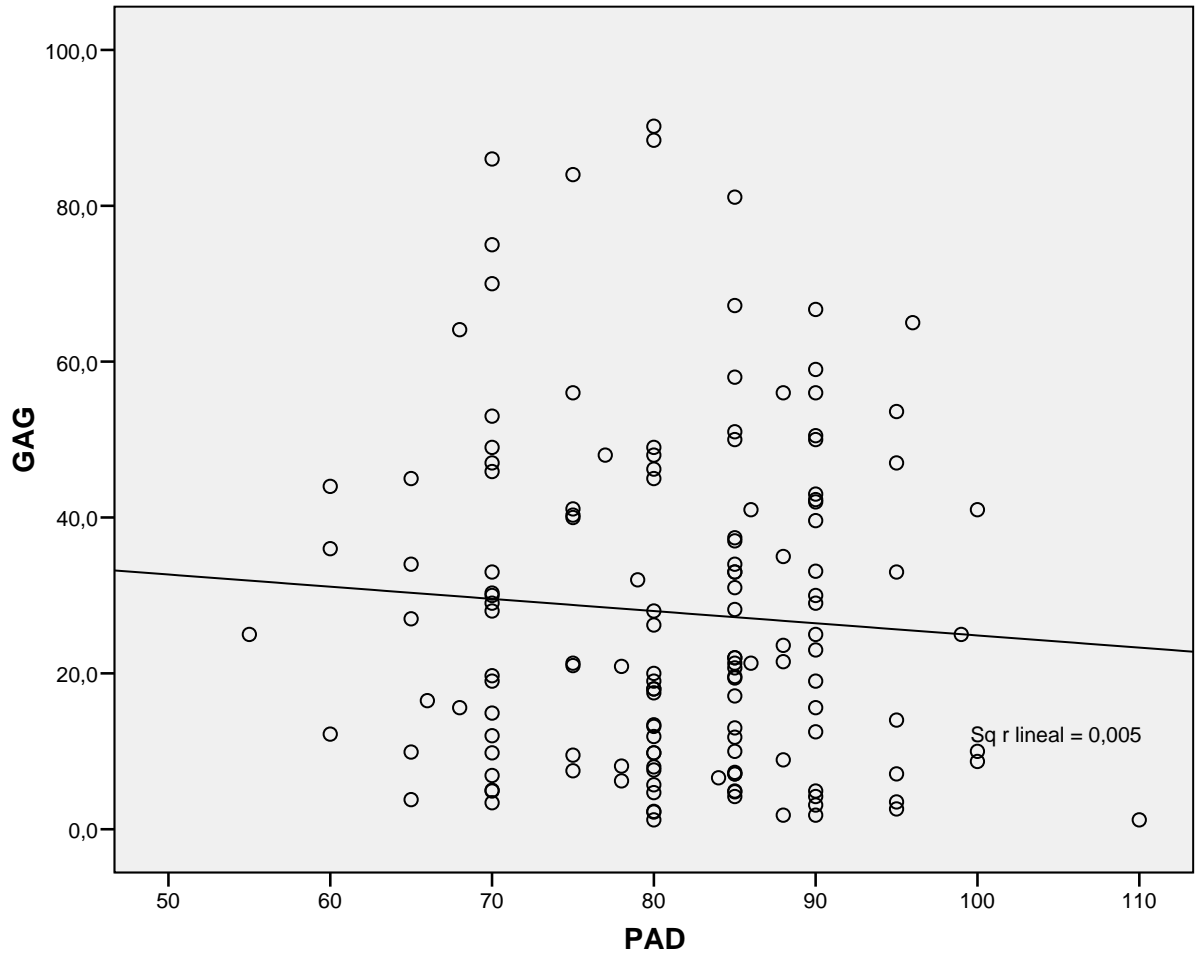
Gráfica 25: Relación entre Glucosaminoglicanos y P. arterial sistólica



GAG: Variable dependiente (U / gr de Cr)

PAS: Variable independiente. (mmHg)

Gráfica 26: Relación entre Glucosaminoglicanos y P. arterial diastólica



R = 0.071  
GAG = 40.502 + (- 0.156 \* PAD)  
p = 0.401

GAG: Variable dependiente (U / gr de Cr)

PAD: Variable independiente. ( mmHg )



**TABLA 16: Resumen de correlaciones**

	<b>NAG</b>	<b>GAG</b>	<b>CCr</b>	<b>B2Mg</b>	<b>MAB</b>	<b>Homoc</b>	<b>Edad</b>	<b>PCR</b>	<b>CT</b>	<b>TA</b>
<b>NAG</b>										
<b>GAG</b>										
<b>CCr</b>										
<b>B2Mg</b>										
<b>MAB</b>										
<b>Homoc</b>										

## RESULTADOS

---

<b>Edad</b>										
<b>PCR</b>										
<b>CT</b>										
<b>TA</b>										

**Correlación estadísticamente significativa**







# **5. DISCUSIÓN**

Las Guías Europeas de hipertensión han reconocido la importancia de la función renal en el pronóstico a largo plazo de los pacientes, de modo que el fallo renal está asociado a un alto riesgo de enfermedad cardiovascular (8,9) siendo este un fuerte predictor de morbi – mortalidad cardiovascular (10,11).

El riñón puede ser considerado verdugo y víctima de la hipertensión arterial, ya que, tanto la hipertensión arterial esencial puede producir daño renal e insuficiencia renal crónica, como las nefropatías primarias, producen hipertensión arterial secundaria ó HTA nefrógena (3,12).

La relación entre hipertensión arterial y daño renal ha sido estudiada desde hace mucho tiempo. Bright en 1836 fue el primero en describir la relación existente entre enfermedad renal e hipertensión arterial (7), así como otros autores como Perera, que hace medio siglo observó (16), siguiendo la evolución de 500 pacientes hipertensos hasta su muerte, como un 18% de ellos desarrollaban fallo renal (4).

La nefroangioesclerosis hipertensiva está considerada actualmente, después de la nefropatía diabética, la segunda causa más frecuente de enfermedad renal terminal (5,6).

Esta incidencia llega a ser hasta del 25% en series en Estados Unidos, aunque es algo menor en Europa, que es del 17% aunque estas diferencias de incidencias tienen actualmente una clara tendencia a tendencia a irse igualando (4,6), de ahí que esta patología esté adquiriendo de forma creciente un gran protagonismo, como puede observarse en la obsevaciones más actuales, y como se refleja ampliamente en numerosos estudios (1,2,3,5).

El diagnóstico de la Nefroangioesclerosis Hipertensiva , aunque para determinarse de seguridad, es preciso hacerlo mediante biopsia renal, con el correspondiente análisis anatómico patológico tras objetivarse claramente esclerosis glomerular, fibrosis intersticial, fibroplasia de la íntima arterial e hialinización arteriolar, como consecuencia de la intensa vasoconstricción e isquemia renal (3,13,14, 15, 16)), en la práctica lo que se realiza es un diagnóstico de sospecha clínica , basándose en una serie de datos clínicos tales como :

- Historia de HTA de larga evolución y difícil respuesta terapéutica a las medidas higiénico dietéticas habituales, y fármacos antihipertensivos
- Prevalencia en varones de más de 50 años.
- Frecuencia importante en personas de raza negra.
- Presencia de afectación en otros órganos diana de la HTA, como hipertrofia ventrículo izquierdo, afectación periférica ,cardiopatía isquémica, neuropatía central o periférica, nefropatía incipiente en forma de microalbuminuria o enfermedad renal establecida, o retinopatía hipertensiva
- Daño vascular a otro nivel
- Deterioro de la función renal lentamente progresivo con proteinuria <1.5 gr/dl y sedimento benigno.
- Riñones simétricos y pequeños en las pruebas de imagen (14)

Además podemos apoyarnos en otros parámetros de daño cardiovascular ampliamente estudiados como dislipemia, hiperuricemia, microalbuminuria y B2 microglobulina y otros menos estudiados como N- acetil B2 glucosaminidasa y glucosaminoglicanos, que han sido el objetivo principal de nuestro estudio.

La N- acetil B2 glucosaminidasa (NAG), es una enzima lisosomal (como ya comentamos en la introducción), de la clase de las hidrolasas, muy abundante en las células del túbulo renal, fundamentalmente del túbulo proximal.

Se ha visto que es un marcador muy sensible de daño tubular en pacientes con hipertensión arterial esencial (17, 18, 22, 24, 25, 32)

En nuestro estudio realizado a pacientes afectados con nefropatía secundaria a Hipertensión Arterial Esencial (Nefroangiosclerosis Hipertensiva ), hemos encontrado una elevación de la eliminación de la enzima N- acetil B2- glucosaminidasa en orina con una incidencia de un 80% de estos pacientes, con una cifra media de 34,16 +/- 18.8 U gr de Creatinina (tabla 21) frente a un 16,4 +/- 6 U gr de Creatinina en controles sanos (tablas 1 y 2).

Nuestros datos concuerdan con muchos otros encontrados en la literatura, en la cual se han descrito incidencias de elevación de N- acetil B2 glucosaminidasa urinarias con unos porcentajes que oscilan entre el 64 y el 95 % (21, 22, 23), según las series analizadas.

El aumento de N-acetil-B2-glucosaminidasa urinaria ha sido asimismo descrito en muchos otros trabajos como marcador precoz de daño renal (26, 27, 28, 30), pudiéndose esta elevación, atribuirse sobre todo a la isquemia tubular renal, motivo principal del daño renal en la nefropatía hipertensiva (31, 33, 35, 40).

Estos resultados, han sido objetivados, tanto en estudios experimentales (33, 34, 36, 37), como con pacientes hipertensos (29). Y en ambos casos, la elevación temprana del enzima en la orina de estos pacientes respecto del fallo de filtración glomerular puede predecir el inicio de la nefropatía hipertensiva. Así pues, creemos, junto con los autores mencionados, que la NAG puede ser considerado como un marcador precoz, útil e inocuo de daño renal.

Además, en este sentido es importante recordar y destacar la opinión recientemente descrita por algunos autores que opinan que el daño tubulointersticial es más importante que el glomerular en la progresión de la insuficiencia renal. (34, 38, 39).

Nuestros datos, como se aprecian en la Gráfica 3, muestran una diferencia estadísticamente significativa, entre el grupo de pacientes con alteración del filtrado glomerular, frente a los pacientes con aclaramiento de creatinina normales, considerando normal a los pacientes con CCr superior a 85 mlm. Los pacientes con CCr < 85 mlm, tenían una cifra media de NAG de 35.34 U/gr de Cr en orina, frente a 19.98 U/Cr que tenían los pacientes con CCr > 85 mlm ( $p < 0.0001$ ).

Pero además, también podemos observar como que en estos pacientes que tienen la función renal normal, medida por el filtrado glomerular ( $CCr > 85$  mlm), existe una alteración en la excreción de N-acetil-B2-glucosaminidasa en orina, con una cifra media de 20 U/gr de Cr, superior también estadísticamente a los valores normales de NAG urinaria.

Estos datos se asemejan a los resultados obtenidos por otros autores como Alderman (29) y Schenider (41) que encuentran incidencias de NAG urinaria en estos pacientes hipertensos con filtrado glomerular todavía normal, en el de 35 % y 48% respectivamente de sus casos, y que apoyan la idea de que la N-acetil-B2-glucosaminidasa puede ser un parámetro muy interesante e importante para estimar daño renal precoz, antes de que aparezcan signos de alteración del filtrado glomerular en estos pacientes, y que apoya la idea de la importancia de la lesión tubular, incluso antes que la glomerular.

También nos ha parecido muy interesante, aunque este dato no lo hemos encontrado tan descrito en la literatura, la correlación altamente significativa observada entre los niveles de N-acetil-B2- glucosaminidasa, reflejo de la alteración de la función tubular, con el grado de alteración de la filtración glomerular medida mediante aclaramiento de creatinina, como puede apreciarse en la gráfica 6 ( $r = 0.449$ ,  $p < 0.00001$ ). La citada gráfica muestra claramente como, a medida que va disminuyendo el filtrado glomerular, vamos encontrando valores aumentados en la eliminación urinaria de la enzima NAG.

Y estos datos, expresados de otra forma, muestran también una diferencia claramente significativa, al comparar cuantitativamente la eliminación urinaria de NAG, que es mayor cuando comparamos la de los pacientes con  $CCr$  menor de 45 mlm, de los que lo tenían superior a esa cantidad (Gráfica 4: 40.21 vs 23.78,  $p < 0.0001$ )

Nuestros datos, parecen sugerir claramente, que la alteración tubular producida principalmente por la hipoxia en pacientes hipertensos que provocan nefropatía, y que se reflejan clínicamente en la elevación urinaria de N-acetil-B2-glucosaminidasa, es también capaz de medir el grado de alteración de la función renal producido por la enfermedad hipertensiva al comportarse de forma paralela a la alteración del filtrado glomerular. (21, 41, 42).

Por este motivo, pensamos que la N-acetil-B2-glucosaminidasa se puede considerar como un buen marcador e indicador no invasivo y fácil de realizar de, por una parte, daño y pronóstico precoz, y por otro, de progresión de enfermedad renal y en estos pacientes. (26, 35, 41, 43).

**La B2-microglobulina**, es una proteína de bajo peso molecular que se filtra completamente por el glomérulo y es reabsorbida y catabolizada totalmente por las células del túbulo proximal (44). Por lo tanto, su presencia elevada en la orina, es índice no de daño glomerular, sino de daño tubular (30, 44, 45). Por este motivo, su significado clínico, se puede asimilar de un modo paralelo al de la NAG.

Se han encontrado niveles elevados de B2-microglobulina en algunas nefropatías crónicas, tóxicas, neoplásicas y metabólicas (46, 47, 48) pero fue Christiansen en 1983(49), quien primero observó un aumento de B2-microglobulina urinaria en los pacientes con hipertensión arterial, en pacientes que todavía no presentaban alteración en el filtrado glomerular.

Así pues, también a la B2-microglobulina se le puede considerar como un marcador precoz de daño renal en hipertensos (3, 30, 50, 51).

En nuestro estudio, hemos podido constatar también este hecho encontrando niveles de B2-microglobulina elevados en pacientes con nefroangioesclerosis hipertensiva tanto sin insuficiencia renal, (lo que nos permite confirmar la importancia del marcador en la fase precoz de la enfermedad) como en pacientes con afectación de la función renal.

A su vez estos valores de Beta2 microglobulina, se correlacionan significativamente con los niveles de función renal, medidos por el Aclaramiento de Creatinina, datos que están en consonancia con los reportados por otros autores (50, 51) y que se muestran en la Gráfica nº 7 ( $B2M = 2.72 + (-0.026 * CCr)$ ,  $p > 0.0001$ ,  $R = 0.448$ ).



Por tanto, nuestros datos muestran un comportamiento paralelo entre estos dos parámetros de función renal, y que indican daño tubular, incidiendo en la importancia que el daño tubular tiene en el desarrollo y evolución de las nefropatías.

A su vez, y como era de esperar, los niveles de B2- microglobulina también se correlacionan significativamente en nuestros pacientes con la N-acetil-B2-glucosaminidasa , como se aprecia en la Gráfica nº 8 (  $NAG = 22.13 + (7.575 * B2M, p < 0.00001, R = 0.596)$ ).

La interpretación de esta correlación es clara y evidente si tenemos en cuenta que estamos estudiando dos parámetros de daño tubular renal y ambos se relacionan entre sí (52). Y además, ambas se relacionan a su vez con el grado de función renal, aunque debemos insistir una vez más, en que, tanto la N-acetil-B2-glucosaminidasa como la B2-microglobulina en orina aparecen en muchos casos alteradas, antes de que disminuya el filtrado glomerular, por lo que, como ya hemos dicho anteriormente, se pueden considerar como marcadores precoces de daño renal en este tipo de nefropatías.

La **Homocisteína** es un aminoácido sulfurado cuyo metabolismo depende de la vitamina B12 y del ácido fólico.

Se ha observado que el aumento de la homocisteinemia produce daño renal por el aumento del estrés oxidativo; lo cual hace que la hiperhomocisteinemia se haya considerado como factor de riesgo cardiovascular (53, 54, 55).

En nuestro estudio, hemos encontrado una correlación también estadísticamente significativa entre Homocisteína y la N-acetil-B2-glucosaminidasa por un lado, como se aprecia en la Gráfica nº 10 ( $R=0.205$ ,  $p < 0.016$ ), y por otro, con la B2- microglobulina (gráfica nº11,  $R=0.36$ ,  $p < 0.0001$ ).

Todos estos datos creemos que deben ser interpretados, como secundarios a la estrecha relación existente entre la Homocisteína y el grado de alteración de la función renal (gráfica nº 9,  $R=0.670$ ,  $p < 0.0001$ ), dato éste que ha sido en los últimos años, amplia y unánimemente descrito en la literatura (56, 57, 58).

Por lo tanto y en resumen, creemos que estas correlaciones entre sí, entre la NAG, la B2microglobulina, y la Homocisteína se deben más bien a que la alteración de los tres parámetros son secundarios a la alteración de la función renal que ocurre en la neuropatía hipertensiva.

También nos ha parecido interesante y nos ha llamado la atención en nuestro estudio, el hallazgo de tres correlaciones estadísticamente significativas entre la **Edad** y los parámetros a los que nos estamos refiriendo, es decir con la B2- microglobulina, la N-acetil-B2-glucosaminidasa y la Homocisteína, como puede apreciarse en las gráficas nº 12,13 y14).

No hemos encontrado datos en la literatura que relacionen exactamente estos parámetros con la edad de los pacientes, pero pensamos que deben ser explicados más probablemente por el deterioro de la función renal que se va produciendo con el paso del tiempo, ya que es sabido que, a partir de los 40 años de edad, cada año que pasa se va perdiendo una cantidad fija de mililitros por minuto de aclaramiento de creatinina (60, 61, 62, 63) y, como decíamos anteriormente, estos tres parámetros están fuertemente ligados al grado de alteración de la función renal ya anteriormente comentado.

Además hemos observado una diferencia, aunque muy débilmente significativa (gráfica nº 1), en la excreción de N-acetil-B2-glucosaminidasa, que fué mayor en las mujeres que en los hombres.

Estos datos son concordantes con los resultados encontrados por otros autores (61, 63), donde se demuestra que a igual edad, el Aclaramiento de Creatinina se altera más en las mujeres, y posiblemente esto explicaría el dato encontrado por nosotros. M. de Francisco y col. (63), en el estudio EROCAP, observaron a 7202 pacientes a los que midieron la función renal junto a otras características epidemiológicas, y concluyeron también que en las mujeres aparecen datos más desfavorables en ésta y otras circunstancias

También nos parece un dato muy interesante y sobre el que seguiremos investigando en el futuro, la interrelación encontrada entre los niveles de **N-acetil-B2-glucosaminidasa urinaria y proteína C reactiva sérica (PCR)**, y a su vez entre la **PCR y el grado de colesterol total**, como se puede apreciar en las Gráficas nº15(NAG vs PCR), y en la nº 16 (PCR vs Colesterol Total).

Estos datos son concordantes con los encontrados en la literatura (64, 65, 66, 67), en los que se describe, cómo los niveles elevados de PCR en sangre, están asociados con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (64).

El aumento de la proteína C reactiva se produce como consecuencia de la reacción inflamatoria local en la formación de placa aterógena producida secundariamente a procesos como diabetes, hipertensión, obesidad, tabaquismo y dislipemia. (65), es decir, todos los procesos y enfermedades involucradas con el riesgo cardiovascular.

Además, existen muchos estudios, que refieren un descenso en los niveles séricos de la Proteína C Reactiva, además del de Colesterol total y LDL-c, tras la toma de fármacos hipolipemiantes, principalmente de estatinas. (66, 67)

Así podríamos también interpretar, que la alteración N-acetil.B2-glucosaminidasa urinaria, debería ser considerada como un índice de las alteraciones pleiotrópicas endoteliales descritas en los estados inflamatorios crónicos como se considera a la nefroangioesclerosis hipertensiva.

Por tanto, la elevación de la Proteína C reactiva, así como la alteración lipídica relacionadas estadísticamente entre sí en nuestro estudio viene a reforzar el concepto de que ambos factores podrán ser parámetros que estarían involucrados con el nivel inflamatorio vascular de nuestros pacientes

En resumen, podemos concluir que la alteración de la **N- acetil-B2-glucosaminidasa y B2 microglobulina urinarias** son dos parámetros de daño renal tubular que se alteran precozmente en la nefroangioesclerosis hipertensiva y que guardan una estrecha relación con la alteración de la función renal de nuestros pacientes.

Los **Glucosaminoglicanos**, son polisacáridos que forman parte de la matriz extracelular de algunos órganos. Juegan un papel muy importante en su función y organización molecular, y su excreción renal se realiza por filtración molecular (69).

El incremento de los niveles de Glucosaminoglicanos en orina ha sido descrito en distintas situaciones patológicas renales, como en las glomerulonefritis, (Baggio, 70), en el síndrome nefrótico, litiasis renal (74), nefropatía renal (71) y trasplantes renales (72)

En la Hipertensión Arterial, se produce un aumento de presión intraglomerular, debido a un fallo secundario en el mecanismo de regulación vascular, lo que ocasiona una alteración en la barrera de filtración en la membrana basal glomerular, favoreciéndose el paso de macromoléculas al mesangio, y activándose así la síntesis de matriz mesangial y favoreciendo la nefroesclerosis. Esto a su vez, produce una pérdida de la cantidad de glucosaminoglicanos de la membrana basal glomerular cuya presencia aumentaría en orina lo que altera la selectividad favoreciéndose así la filtración de albúmina sérica (75).

Se ha demostrado, que el aumento de glucosaminoglicanos en orina se produce de forma precoz y podría ayudar para el diagnóstico temprano de nefroangioesclerosis hipertensiva, y (este es un dato muy interesante), esta elevación se produce antes incluso de la aparición de microalbuminuria (73, 76,77).

Tanto los glucosaminoglicanos como la microalbuminuria, son marcadores de daño glomerular como ha sido descrito ampliamente en la literatura (37, 73, 74, 78).

En nuestro estudio, hemos podido comprobar un aumento en la eliminación urinaria de glucosaminoglicanos ( $27.66 \pm 21$  U/gr de Cr), así como de microalbuminuria ( $135 \pm$  mg /24 horas), como se aprecia en la Tabla nº 21.

Este aumento, se ha producido de forma bastante parecida y paralela entre ellos, y en ambos, el aumento ha sido previo a la alteración de la filtración glomerular, dato que coincide con todos los estudios referidos, por lo que pueden ser considerados como marcadores de daño precoz glomerular en la nefrosclerosis hipertensiva.

Aunque es cierto que, la aparición de la microalbuminuria ha sido anterior a la de la GAG, ya que hemos encontrado casos de GAG normal, mientras que siempre la MAB aumentada ha estado presente, creemos que podemos considerar el comportamiento de ambos parámetros como paralelos, como decíamos arriba.

Debido al comportamiento similar de ambos parámetros, no hemos encontrado correlación estadística entre ellos, como se aprecia en la Gráfica nº 19. Esto es así, porque ninguno de los dos parámetros se modifican en relación a los cambios de función renal medidos por el aclaramiento de creatinina, como podemos ver en las Gráficas nº 17 y 18. Estos, datos también concuerdan con los referidos por los diferentes autores (73, 74,79).

Finalmente, algunos autores (80, 81, 82, 83) han observado una clara correlación entre las cifras de glucosaminoglicanos en orina y microalbuminuria con las cifras de **Presión Arterial**.

En nuestro estudio, como reflejan las Gráficas 25 y 26, no hemos podido comprobar esta correlación estadística con las cifras de Microalbuminuria, ni tampoco entre las cifras de presión arterial con la N-acetil-B2-glucosaminidasa, como se aprecia en las Gráficas 23 y 24.

Creemos que este hecho se puede atribuir a que nuestro estudio fué realizado de forma transversal, y nuestros pacientes presentaban valores controlados de presión arterial (ver Tabla nº 18), ya que tomaban medicación antihipertensiva, que se puede ver en las Tablas nº 19 y 25.



### **BIBLIOGRAFIA**

1. Gary S., Hill Hypertensive nephrosclerosis. Current opinion in nephrology and hypertension 2008; 17: 266-270.
2. Rutkowski B., Tylicki L., Manitius J. Hypertensive nephropathy – an increasing clinical problem. Miner electrolyte metab 1999. 25: 65-8
3. Ruilope LM. Renal damage in hypertension. J Cardiovasc risk 1995, 2: 40-4
4. Dasgupta I, Porter C. “Benign” hypertensive nephrosclerosis. Q J Med 2007; 100: 113-119
5. Friedrich C, Luft. Hypertensive nephrosclerosis –a cause of end- stage renal disease? Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1515-7
6. Luke RG. Hypertensive Nephrosclerosis : pathogenesis and prevalence. Essential hypertensive is an important cause of end-stage renal disease. Nephrol dial transplant 1999 ; 14 : 2271-8
7. Bright R. Tubular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine Guy’s Hospital Reports 1836; 1: 380
8. Grabysc R, Cholewa M. Predictors of chronic kidney disease in hypertensive patients. Pol Merkur Lekarski 2008; 25: 9-14
9. Segura J, Garcia-Donaire J, Praga M, Ruilope. Chronic Kidney Disease as a situation of High added risk in hipertensive patients. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 136-140
10. Segura J, Campo C, Gil P. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. J Am Soc nephrol 2004; 15 : 1616-22

11. Christiansen H, Segura J, Ruilope. Renal endpoints in hypertension trials. *Clin exp Hypertens* 2004; 26: 721-6
12. Marin R, Gorostidi M, Fernandez-Vega F. Systemic and glomerular hypertension and progresión of chronic renal disease: the dilemma of nephrosclerosis. *Kidney Int Suppl.* 2005; 99: 52-6
13. Freedman B, Iskauder S, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25: 207-221
14. Marin R, Gorostidi M, Pobes A. Arterial hypertension and renal vascular disease. *Nefrologia* 2002; 22 : 36-45
15. Ruilope M, Campo C, Rodicio JL. Relationship between blood pressure and renal function. *J Hypertens* 1994; 12: 55-9
16. Tylicki L, Rutkowski B, Hypertensive nephropathy: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pol Merkur Lekarski* 2003; 14: 168-73
17. Mai M, Akai Y, Hashimoto T. Transferrinuria in type 2 diabetic patients with early nephropathy and tubulointerstitial injury. *Eur J Intern Med* 2002; 13:190-3
18. Marzeuski K, Krawczyk W, Grywna R et al. Microproteinuria and circadian rhythm of blood pressure in patients with arterial hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 1996; 95: 29-34
19. Szechinski J, Wiland P. Renal proximal disfuncion based on activity of NAG in urine of patients with kidney failure. *Pol Arch Med Wewn* 1997; 98: 36-41
20. Opsahl J, Abraham PA, Halstenson C. Correlation of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and NAG excretions in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1982 79: 1175-1205

21. Alderman M, Melcher L, Drayer D. Increased excretion of urinary NAG in essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy. *N Engl J Med* 1983; 309: 1213-7
22. Perez-Blanco FJ, Ruiz-Martín A, Moreno-Tenibas G. Urinary activity of N-acetyl-B-glucosaminidase in arterial hypertension. *Clin Nephrol* 1996; 45 : 65-66
23. Perez-Blanco FJ, sanabria MC, Huertas JM, Cantero J, Rodríguez-Cuartero A. Urinary N-acetyl-B2-glucosaminidase in the prediction of preeclampsia. *Clin Nephrol* 1998; 50: 169-71
24. Costigan M, Rustom R, Bone J. Origin and significance of urinary NAG in renal patients with proteinuria. *Clin Chim Acta* 1996; 255: 133-44
25. Sarasua SM, Mueller P, Kathman S. Confirming the utility of four kidney biomarker test in a longitudinal follow-up study. *Ren Fail* 2003; 25 : 797-817
26. Rustom R, Costigan M, Shenkim A. Proteinuria and renal tubular damage: urinary NAG and isoenzymes in dissimilar renal disease. *Am J Nephrol* 1998; 18: 179-85
27. Alderman M, Melcher L, Drayer D. Increased excretion of urinary NAG in essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy. *N Eng J Med* 1983; 309: 1213-7
28. Perez-Blanco FJ, Cabello- Tapia M, Huertas- Gonzalez JM. Early biochemical indicators of renal damage in arterial hypertension. *An Med Interna* 1998; 15: 270-5
29. Bazzi C, Petrini C, Rizze V. Urinary NAG excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17: 1890-6

30. Price RG. Measurement of NAG and its isoenzymes in urine methods and clinical applications. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30 : 693-705
31. Kretowicz M, Ukleja- Adamowicz M, Strozecki P. 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: 563-7
32. Muller GA, Zeisberg M, Strutz F. The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease. *Neph Dial Transp* 2000; 15: 76-77
33. Skalova S. The diagnostic role of urinary NAG activity in the detection of renal tubular impairment. *Act Med* 2005; 48: 75-80
34. Nath KA. The tubulointerstitium in progressive renal disease. *Kidney Int* 1998; 54 : 992-4
35. Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A. Renal injury from angiotensin II mediated hypertension. *Hypertension* 1992; 19:464-74
36. Mueller PW, Hall WD, Caudill SP. An in-depth examination of the excretion of albumin and other sensitive markers of renal damage in mild hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 1072-82
37. Tylicki L, Manitius J, Lysrak-Szydlowska W. Tubular injury: the first symptom of hypertensive kidney involvement? *Med Sci Monit* 2003; 9: 187-93
38. Bosomworth MP, Aparicio SR, Hay A. Urine NAG a marker of tubular damage? *Nephrol dial transplant* 1999; 14: 620-6
39. Schmieder R, Rockstron J, Munch HG. Elevated serum activity of N-acetyl-B2-glucosaminidase in essential

- hypertension diagnostic value and reversal to normal values after antihypertensive therapy. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 638-48
40. Tassi C, Mancuso F, Feligioni L. Expression of urinary NAG in patient with chronic renal insufficiency. *Clin Chim Acta* 2004; 346: 129-33
41. Price R. The role of NAG in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992; 38: 14-9
42. Bernier GM, Conrad ME. Catabolism of human B2-microglobulin by the rat kidney: *Am J Physiol* 1969; 217: 1359-1364.
43. Ravskov H, Johansson BG, Gothlin J. Renal excretion of Beta2microglobulin. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;30:71-75.
44. Salvaggio E, Menonna NM, Riccio R. Beta2microglobulin in the diagnosis of reflux nephropathy in childhood. *Pediatr med chir* 1988; 10 183-8.
45. Steinhauer HB, Wilms H, Schollmeyer P. Tromboxane, Beta2 and Beta2microglobulin as early indicators of renal allograft rejection *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 1985-21: 1032-6.
46. Trusor W, Filimonov, MA, Beta2microglobulin Test in the diagnosis of chronic kidney disease. *Med Radiol* 1985; 30: 30-4.
47. Christiansen CK. Rapidly reversible albumin and Beta2microglobulin hyperexcretion in recent severe essential Hypertension. *J Hypertens* 1983: 45-51
48. Fomenko, GV, Lipidskaia, Tuminent. The Significance of microproteinuria for the diagnosis of kidney involvement in

- hypertensive disease and secondary forms arterial hypertension. *Ter Arkh* 1992; 64:30-3
49. Grinshtein, Shabalin. W. Preclinical diagnosis of renal damage in essential hypertension. *Ter Arkh* 2004; 76 (4):40-3.
50. Raymond, L, Sherman MD, Dennis E. N- acetyl B Glucosaminidase and B2microglobulin. *Arch Intern Med* 1983; 143 (6): 1183-5
51. Kennedy, BP, Farag NH, Ziegler, MG. Relationship of Systolic blood pressure with plasma homocysteine: Importance of smoking status. *J Hypertens* 2003; 21 : 1307-12.
52. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J. Implications of oxidative stress and homocysteine in the pathophysiology of essential hypertension. *J Cardiovasc pharmacol* 2003; 42: 453-61
53. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J. Homocysteine and essential hypertension.. *J Clin pharmacol* 2003; 43: 1299- 306.
54. Francis ME, Eggers PW, Hostetter TH. Association between homocysteine and marker of impaired kidney function in adults in United States. *Kidney Int* 2004; 66: 303-12.
55. Hoogeveen EK, Kostense PJ Hagger A, Serum Homocysteine level and protein in take a related to risk of microalbuminuria: The Hoorn study. *Kidney Int.* 1998; 54: 203-9
56. Hagger A, Kostese PJ, Nijpels G. Serum homocysteine levels are associated with the development of microalbuminuria : The Hoorn study. *Arterioscler thromb vasc biol.* 2001; 21: 74-81.
57. Tsai JC, Perrella MA, Yoshirunii M . Promotion of vascular smooth muscle cell growth by hemocysteine: A link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6369-73.

58. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies of the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985; 33: 278-85
59. Trachtenberg F, Barregard L. The effect to age, sex and race on urinary markers of kidney damage in children. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 938-45.
60. Shock NW. Age changes in renal function. *Rev Med Liege* 1950; 5: 649-51.
61. Rowe JW, Andres R, Tobin JD. The effect of age on creatinine clearance in men : a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976 ; 31: 155-63
62. Argibasli M, Radhayrishnamurthy, Jiang B. Urinary NAG changes in relation to age, sex, race and diastolic and systolic blood pressure in a young adult biracial population. The Bogalusa heart study. *Am J hypertension* 1996; 9:157-61
63. M. De Francisco, De la Cruz J, Cases A. Prevalencia de insuficiencia renal en centros de Atención Primaria en España: Estudio EROCAP. *Nefrologia* 2007; 27 : 300-321
64. Ridker P. C- Reactive Protein: Eighty years from discovery to emergence as a mayor risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009; 55: 209-221
65. Pearson TA. Centers for disease control and prevention; American Heart Association; Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for heathcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 28 2003 ; 107 : 499-511
66. Dummer CD, Thome FS, Zingaro B. Acute effect of simvastatin on inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008, 21 : 900-8

67. Sawara Y, Takei T, Valuda K. Effects of lipid- lowering therapy with rosuvastatina on atherosclerotic Burden in patients with chronic kidney disease. *Inter Med* 2008; 47: 1505-1510
68. Parthasarathy N, Spiro RG. Characterization of the glycosamnoglycans component of the renal glomerular basement membrane and its relationship to the peptide portion. *J Biol Chem* 1981; 256:507-512
69. 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
70. Perez-Blanco FJ, Muñoz-Casaubón T, Miras-Parra F. Urinary activity of B-glucuronidase and excretion of glycosaminoglycans in the diagnosis of diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 2000; 53: 156-8
71. Rodriguez-Cuartero A, Perez- Blanco FJ, Campos- Gonzalez M. Urinary excretion of glycosaminoglycans in patients with a renal transplant. *Clin nephrol* 1997; 47 : 274-6
72. Tencer J, Torffuit O, Bjornsson S. Decreased excretion of glycosaminoglycans in patients with primary glomerular diseases. *Clin nephrol* 1997; 48: 212-219
73. Jadrecic LP, Filler G, Barret TM. Urien glycosaminoglycans in congenital and acquired nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1991; 40 : 280-284
74. Perez-Blanco FJ, Morales- Camacho L, Miras-Parra F. Urinary glycosaminoglycans and their relationship to microalbuminuria in arterial hypertension. *Nephron* 1999; 81:444-445



75. Perez- Blanco FJ, Arrabal-Martin M, Ocete- Martín C. Urinary glycosaminoglycans after extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with kidney lithiasis. *Arch Esp Urol* 2001; 54: 875-83
76. Strutz F, Muller Ga. On the progression of chronic renal disease. *Nephron* 1995; 69: 371-379
77. Davies M, Kastner S, Thomas GF. Protienoglycans: The possible role in renal fibrosis. *Kidney Int* 1996; 49 : 555-560
78. Yavuz D, Toprak A, Budek Y. Urinary glycosaminoglycans excretion in newly diagnosed essential hypertensive patients. *Clin Chem* 2000 ; 46: 299-301
79. Leoncini G, Sacchi G, Ravera M: Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *Journal of human hypertensive* 2002; 16 :399-404
80. Krol E, Rutkowski B, Czarniak P. Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef Study. *Am J Nephrol* 2009; 29: 264-273
81. Fuchs W, Beck M, Krese M. Intralysosomal formation and metabolic fate of NAG 6 sulphate from keratin sulphate. *Eur J Biochem* 1985, 151 : 551-556
82. Hornyh A, Asmer R. Microalbuminuria and arterial hypertension. *Presse Med* 1999; 28 :597-604
83. Crippa G. Microalbuminuria in essential hypertension. *Journal of human hypertension* 2002; 16 : 74-77
84. Verdecchia P, Reboldi GP. Hypertension and microalbuminuria: the new detrimental duo. *Blood Press* 2004; 13: 198-211



# **6. CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

---

1<sup>a</sup>).- Hemos encontrado una elevación de la eliminación urinaria de NAG, en el 80% de los pacientes estudiados con Nefrosclerosis Hipertensiva.

Esta elevación ha aparecido, tanto en pacientes con filtrado glomerular alterado como normal, por lo que la podemos considerar como un marcador precoz de enfermedad renal, en estos pacientes.

2<sup>a</sup>).-Existe una correlación altamente positiva, entre los niveles de NAG urinarios y la alteración del filtrado glomerular. Estos datos apoyan la importancia de la alteración tubulointersticial en el desarrollo y evolución de la enfermedad renal.

3<sup>a</sup>).-Hay una correlación significativa entre los niveles de NAG y B2M urinarios, y a su vez, entre éstos, y los valores de filtración glomerular. El comportamiento de la B2M en orina, marcador como la NAG de daño tubulointersticial, ha sido similar a ésta.

4<sup>a</sup>.-Nuestro estudio ha puesto de manifiesto una elevación paralela y sin cambios respecto de la función renal, de las cifras urinarias de Glucosaminoglicanos (GAG), en el 47.2% de los pacientes estudiados, y Microalbuminuria (MAB) en el 94.4 % de ellos. Ambas alteraciones han aparecido, antes de que se alterase el índice de filtración glomerular, por lo que también se pueden considerar como marcadores precoces en la enfermedad nefrohipertensiva. Finalmente, no hemos encontrado correlaciones significativas entre los niveles urinarios de NAG ni de GAG, con los valores de Presión Arterial, ni con los trastornos Lipídicos ni con la Hiperuricemia.

## CONCLUSIONES

---