

VALOR DE LA NATRIURESIS DIARIA Y SU FRACCIONAMIENTO COMO MARCADOR DE DAÑO ORGÁNICO Y EN EL CONTROL DE LA POBLACIÓN HIPERTENSA EN ATENCIÓN PRIMARIA

TESIS DOCTORAL



PROGRAMA DE DOCTORADO INTERDEPARTAMENTAL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CÁDIZ



Manuel María Ortega Marlasca



CADIZ . 2015

De esta vida sacarás, lo que metas y nada más....
Alejandro Barrera. In Memoriam.

"El scout sonrío y canta a las dificultades"
Lord Robert Baden Powell.

ANEXO II
MODELO DE INFORME FAVORABLE DEL DIRECTOR(ES) DE LA TESIS PARA EL
DEPÓSITO DE TESIS DOCTORALES DESARROLLADAS DE ACUERDO CON EL
REAL DECRETO 99/2011, DE 28 DE ENERO

D./D^a. **JOSE PEDRO NOVALBOS RUIZ**, y D./D^a. **PABLO GOMEZ FERNANDEZ**, director (es) de la tesis doctoral de D./D^a. **MANUEL MARIA ORTEGA MARLASCA**, alumno/a del programa de doctorado INTERDEPARTAMENTAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA, regulado por el Real Decreto 778/98, por el que se regulan las enseñanzas oficiales de doctorado, informa(n) favorablemente la solicitud de autorización para el depósito de la tesis doctoral de D. /D^a. **MANUEL MARIA ORTEGA MARLASCA**, titulada **VALOR DE LA NATRIURESIS DIARIA Y SU FRACCIONAMIENTO COMO MARCADOR DE DAÑO ORGÁNICO Y EN EL CONTROL DE LA POBLACIÓN HIPERTENSA EN ATENCIÓN PRIMARIA**, y desarrollada de acuerdo con los requisitos de control de calidad para las tesis doctorales recogidos en la memoria del programa de doctorado de referencia.

En Jerez de la Frontera, a 6 de noviembre de 2015.



Fdo.: **JOSE PEDRO NOVALBOS RUIZ**



Fdo.: **PABLO GOMEZ FERNANDEZ**

NOTA

El Informe deberá venir acompañado de un pronunciamiento expreso del director (o directores) de la investigación acerca de la adecuación del resultado de la investigación (la tesis) al proyecto presentado en su momento, el correcto desarrollo del proceso de formación doctoral del doctorando y la validez y la oportunidad de los resultados de la investigación plasmados en la tesis.

Sr. Presidente de la Comisión Académica del Programa de Doctorado _____

VALOR DE LA NATRIURESIS DIARIA Y SU FRACCIONAMIENTO COMO MARCADOR DE DAÑO ORGÁNICO Y EN EL CONTROL DE LA POBLACIÓN HIPERTENSA EN ATENCIÓN PRIMARIA



Manuel María Ortega Marlasca

UNIVERSIDAD DE CADIZ

PROGRAMA DE DOCTORADO INTERDEPARTAMENTAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA



2015

TESIS DOCTORAL

DIRECTORES:

Dr. Jose Pedro Novalbos Ruíz.

Dr. Pablo Gómez Fernández.

DEDICATORIA

A mis padres sin los que no sería lo que soy.

A mi mujer por ser algo más que mi media naranja y los ojos enigmáticos que hacen ser mi motor en el día a día.

A mis hijos por aceptar ser mi parte en el proyecto de un futuro mejor.

A todos aquellos que pensaron en mí por correr “ese riesgo” y a todos los que me demostraron que en mí no confiaban, por ser mi acicate en demostrarles lo contrario.

AGRADECIMIENTOS

Es difícil poder concretar en unas simples palabras todo el agradecimiento que debo y quiero mostrar a todos los que me han ayudado, apoyado, animado y facilitado hacer este trabajo que tantos años ha precisado para ver la luz.

En primer lugar a mis padres, sin los que no estaría donde estoy, pues han sido los primeros mecenas en este trabajo, y en especial a mi madre Mercedes Marlasca, la cual ha sido mi primera ~~colega~~-paciente de pruebas en todo lo que fui pensando podía plasmarse en beneficio del estudio y su aprovechamiento.

En segundo lugar a mi familia, los cuales tuvieron que demorar sus necesidades de mi ayuda o presencia dado que debía de dedicarme a "la tesis". A mis hijos Pablo y Mariana por mis situaciones en "off" y muy especialmente a mi mujer Ely, la que ha sido y será siempre un elemento inspirador y de reflexión, además de las veces que tuvo que hacer de padre por no estar yo...

A mis colegas y compañeros del Centro de Salud San Telmo y los del Laboratorio del Hospital de Jerez por su ayuda y colaboración en esta iniciativa de investigación.

A mis directores, los Doctores Novalbos y Gómez, por su ayuda y loca decisión de secundar esta idea de investigar con escasos apoyos en ese gran e infravalorado mundo de la Atención Primaria de nuestro Sistema Público de Salud nacional.

A FUFOSA y en especial a la Dra. Panisello por su crucial apoyo en la cesión desinteresada del aparato MAPA, sin el que no habría sido posible hacer realidad esta tesis doctoral.

Finalmente, a todos aquellos que me mostraron sus dudas sobre la posibilidad y viabilidad de poder completar este estudio en atención primaria. No saben bien lo que se valora tener gente a la que demostrar lo que uno se merece.

Contenido

ESTADO ACTUAL DEL TEMA	15
HIPÓTESIS.....	28
OBJETIVOS.....	32
METODOLOGIA	36
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	38
AMBITO Y POBLACION DEL ESTUDIO	38
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	38
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	38
SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS.....	39
RECOGIDA Y MANIPULACION DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS	39
RECOGIDA DE DATOS.....	40
VARIABLES DEPENDIENTES DEL ESTUDIO.....	41
VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO	43
ANALISIS ESTADISTICO	43
PLAN DE TRABAJO DETALLADO	45
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	46
ASPECTOS ÉTICOS	46
RESULTADOS	49
DATOS GENERALES DE LA POBLACION.....	51
ANTROPOMETRÍA:	51
CARACTERISTICAS DE LA DIURESIS DE 24 H.....	52
INGESTA DE SAL y NATRIURESIS.....	53
COMORBILIDAD CARDIOVASCULAR Y FACTORES DE RIESGO.....	55
CARACTERÍSTICAS DE LA HIPERTENSIÓN:	55
MONITORIZACION AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL (MAPA):.....	58
VALORACION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.....	61
DISCUSION.....	94
CONCLUSIONES	114
BIBLIOGRAFÍA	118
TABLAS Y FIGURAS.....	134
ANEXOS.....	141
ANEXO 1: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CDR)	143

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO	145
ANEXO 3: DOCUMENTO RECOGIDA ORINA 24 HORAS.....	148
ANEXO 4: VALORES MEDIOS DE LA TA EN HOMBRES Y MUJERES ATENDIENDO A SU IMC.	150
SIGLAS.....	153
PUBLICACIONES REALIZADAS	159
AVALES CIENTIFICOS OBTENIDOS	161

ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Resulta llamativo ver como tres conceptos antiguos como son el acceso a la sal, el metabolismo y la antropometría del humano han sido modificados en nuestro día a día gracias a los avances científicos y descubrimientos. Por un lado con la liberación de impuestos y tasas especiales que en la antigüedad se sometió a la sal, llegando a ser hasta una moneda de curso legal en diferentes formas, determinar el desarrollo minero de países hispanoamericanos, o incluso ser uno de los acontecimientos que condujeron a la independencia de la India del Imperio Británico(1). De otra parte, el incremento en las ingestas y el mantenimiento de un metabolismo paleolítico con un acceso muy fácil a los alimentos (especialmente a los menos cardiosaludables), nos ha llevado a una triste realidad que liga la evolución humana a las enfermedades metabólicas, lo que se ha denominado por el Prof. Campillo como el Mono Obeso(2) explica la actual epidemia de obesidad. Junto al aumento de ingesta grasa y proteica siempre se produce un incremento en la ingesta de sal, baste como referencia histórica que se ha estimado que la ingesta de sal en el paleolítico era de unos 10-15 mmol de Na(3), (unos 0,6-0.8 g de sal), lo cual dista muchísimo de las ingestas estimadas de este producto en nuestros días por la gran parte de la población mundial y que en muchas ocasiones sobrepasa sus necesidades, si se considera que éstas se encuentran entre los 10-60 mEq/día, con lo cual se añaden unos 6-10 gramos de este catión.

La ingesta de sal puede ser desencadenada por un apetito por la misma motivado en estados deficitarios de sodio por una conducta innata y motivada que induce a los animales a ingerir alimentos o líquidos que contengan sal(4). Pero en la actualidad, la ingesta de sal se encuentra más bien en exceso, por lo que resulta difícil poder distinguir entre lo innato y las preferencias personales.

La relación del sodio y el control de la tensión arterial (TA) fue sugerida por Kempner(5), quien usando dietas bajas en sodio (menores de 250 mg diarios) logró la reducción de las cifras tensionales en pacientes con hipertensión arterial grave. Lógicamente, estas notables restricciones no pueden ser la única medida terapéutica y además sólo cifras muy bajas o muy altas de sodio inciden intensamente en la modificación de la tensión arterial.

Desde la década de los años 60, se ha cuestionado la visión cardiocéntrica del control del sistema circulatorio y de la presión arterial. En 1972 Guyton, Coleman y Granger(6) publicaron la descripción de un modelo computacional de control circulatorio, que entre otros aspectos notables, estableció la relación entre el volumen del fluido extracelular (y por ende el volumen sanguíneo) y la presión arterial. El sodio y el cloruro son los principales iones del líquido extracelular (LEC), y por su efecto osmótico y la existencia de un control fino del balance de agua y la osmolaridad, el contenido total de sodio (pool de sodio) determina el volumen del LEC. La presión arterial (PA) depende de las propiedades y características del continente (función cardiovascular) y del contenido (volumen sanguíneo, volemia). El balance de sal y su manejo por el riñón son claves en la regulación de la volemia(7), especialmente en el concepto que el mismo GUYTON dio en llamar como la natriuresis por presión(8).

Este análisis detallado sobre el comportamiento del modelo propuesto por Guyton(6), sumado a estudios experimentales, demostraron la tremenda importancia que tiene el volumen sanguíneo y la función renal en la regulación en el largo plazo de la presión arterial. Un cambio sostenido en el balance de sal, por ejemplo un aumento de la ingesta sin los aumentos correspondientes de la excreción de sal, aumentan el volumen sanguíneo y por ende la presión arterial. Según los estudios del propio Guyton, este

efecto es normalmente prevenido por aumentos en la excreción renal de sodio, los que son directamente proporcionales a los aumentos de la ingesta. A este efecto lo denominó "natriuresis por presión". En consecuencia, la presión arterial (PA) que se observa en un sujeto es resultado de la búsqueda de un equilibrio en el volumen sanguíneo y volumen del LEC, aquella en la cual el balance de NaCl es cero (ingesta=excreción)(7).

La participación del sodio (sal de los alimentos) en la hipertensión arterial (HTA) incluye dos aspectos esenciales: como elemento preventivo de la enfermedad o como factor de importancia en el tratamiento de la afección ya establecida. El hombre es el único animal que cuece sus alimentos y le añade sal, con lo que ingiere 10-35 veces más que sus necesidades diarias. Por lo tanto, un aspecto esencial para el control de la morbimortalidad cardiovascular es el conocimiento y modulación del consumo de sal de la población y su relación con las cifras de tensión arterial.

La asistencia médica en la atención primaria de la sanidad pública nacional es la gran puerta de entrada de los pacientes al sistema sanitario. En el caso de Andalucía, el Servicio Andaluz de Salud (SAS) presta asistencia a una población de 8.053.990 personas, que han generado en el año 2010 un volumen de 44.942.513 consultas al médico de familia (7,69 % de la plantilla del SAS), frente a las 10.336.939 generadas en el medio hospitalario(9) . Si queremos estudiar la ingesta de sal en la población hipertensa representativa de nuestro medio, tendríamos que tener en cuenta que la capacidad de captación de pacientes en atención primaria con una patología de alta prevalencia es superior a la hospitalaria dada su mayor frecuentación en este medio de la población general.

Las enfermedades cardiovasculares suponen una auténtica epidemia en los países desarrollados, llegando a suponer el 58% de las causas de muerte en Europa. Entre los factores de riesgo para ellas, cabe destacar la alta prevalencia de la hipertensión arterial, con una prevalencia del 30 al 45% en la población general(10) . Aplicado a la práctica diaria en un cupo asistencial de un médico de familia con 1300 pacientes (solo el 1% no suelen ser adultos), se estima que unos 585 pacientes hipertensos aproximadamente que pudieran ser candidatos a estudios en los que se encontraría con la ventaja y garantía de ver como su tratamiento va a ser controlado por un único profesional, evitando de esa forma la variabilidad interexaminador. Otro de los factores a tener en cuenta en la realidad de la hipertensión es ver como tan solo el 41,92% de ellos (240 pacientes aproximadamente) están controlados en base a las guías de ámbito internacional.

Entre los factores modificables a tener en cuenta en el control de la hipertensión esta la ingesta de sal (cloruro sódico), por lo que la OMS (Organización Mundial de la Salud) aconseja que no se sobrepase los 5 g de cloruro sódico al día (11) (12). En estudios realizados en nuestro país se ha llegado a cuantificar la ingesta de sal media de 9,7 g/día, siendo mayores en varones (11,3 g/día) y menores en mujeres (8,3 g/día) (13) (14). Estos resultados son ampliamente superiores a los aconsejados por la OMS.

Dada la gran dificultad que supondría llegar a una cuantificación fiable de la ingesta de sal mediante cuestionarios dietéticos de la ingesta de una persona a lo largo de un día, se ha optado en la amplia mayoría de estudios por la determinación de la ingesta diaria mediante la cuantificación de la cantidad de sodio eliminado a lo largo de un día. Su base se sustenta en el conocimiento que casi el 95% de la ingesta de sodio se elimina por la orina en un día, por lo que se equipara a la ingesta diaria cuando se cuantifica en la diuresis de un día completo(15) .

Pero la determinación de la diuresis de 24 horas no es tampoco una cuestión fácil de realizar en la práctica clínica habitual en nuestro medio, pues es un elemento de ayuda al diagnóstico que no está exento de limitaciones en nuestros pacientes: micciones no recogidas, limitaciones en la movilidad que dificultan su recogida, delimitaciones en la comprensión de la técnica de recogida en poblaciones con características especiales (nivel educativo, edad avanzada, idioma, patología psíquica, social, laboral...), además de complicaciones por la merma en la autonomía del sujeto en estudio o del propio procedimiento de tramitación de las muestras.

Para evitar estos inconvenientes, se han creado modelos matemáticos(16)(17)(18)(19) que intentan aproximar al máximo la natriuresis diaria mediante el uso de una natriuresis puntual, lo cual puede inducir a sesgos dado que la ingesta de sodio puede ser diferenciada a lo largo del día o no ser suficientemente representativa una muestra para la ingesta de sodio del día completo. Además de ello, la natriuresis se puede ver influenciada por otros factores como las diferencias en la toma horaria de tratamientos diuréticos, la ingesta hídrica, la raza, el tipo de dieta habitual o cuestiones socioculturales. La muestra puntual de orina tiene una serie de ventajas, como es el poder incluirse fácilmente en estudios poblacionales amplios, la toma de muestras fácilmente en cualquier tipo de consulta y su posible almacenaje en sistemas especiales, como incluso bajo congelación para su posterior estudio en laboratorio(20). Además, ciertos autores hablan de la adecuación del uso de las muestras puntuales de orina en países en desarrollo, donde la determinación de la diuresis de 24 horas no es posible por limitaciones logísticas(21). Uno de los principales problemas que conllevan su uso es su limitación en la aplicación a nivel internacional dado que las características étnicas o de algunos grupos poblacionales especiales(20).

En la interpretación de las cifras de natriuresis hay que tener en cuenta las características personales de los pacientes, puesto que la dieta, el ejercicio físico, nivel de sedentarismo y otras variables antropométricas como el IMC y la comorbilidad de los pacientes la condicionan. Cuando estudiamos la natriuresis siempre debemos considerar al menos el IMC del paciente (% de grasa) ya que pacientes con dietas especiales, nivel de actividad física o peso condicionan de forma significativa el filtrado glomerular(22)(23).

Cuando analizamos la natriuresis por tramos horarios, habrá que considerar los tratamientos antihipertensivos que recibe el paciente. Es de esperar, que los diuréticos y calcioantagonistas, tendrán un efecto mayor sobre la natriuresis en tramos diferenciados del día en base a la hora de la administración de los mismos (24)(25) .

Por otro lado, además del tipo de fármaco y su pauta de administración, habrá que considerar el efecto de las asociaciones de fármacos que se producen en función del nivel de tratamiento en el que se encuentra el paciente. Otro parámetro a sumar será influencia del tiempo de evolución de la enfermedad y el control de las cifras tensionales(26).

Respecto al control de las cifras tensionales, es interesante el registro horario continuo de estas. El registro MAPA podría facilitar la detección de periodos o tramos con mayores niveles de TA que pudieran tener un reflejo en la natriuresis de ese tramo horario; la medición de las cifras tensionales en la consulta no permitirían conocer la existencia de los periodos anteriores y pueden asociarse al efecto presor de la toma de la tensión arterial de la forma clínica habitual.

En el estudio de la natriuresis por tramos horarios resulta imprescindible tener en consideración el control de la TA, es de esperar que en los periodos en los que los pacientes tienen controladas sus cifras tensionales, se produzcan unas cifras de

natriuresis por tramos horarios diferentes a aquellos que no se dispone de cifras tensionales elevadas, por lo que la determinación de la natriuresis deba tener consideraciones diferenciadas.

Por último, las lesiones en los órganos diana son el resultado de la evolución y el grado de control de la enfermedad y que por lo tanto, tendrán un reflejo en la natriuresis, pero no se conoce bien si existen patrones de fraccionamiento de la natriuresis asociados a cada una de las lesiones en los órganos diana.

No existen estudios que contemplen el fraccionamiento completo de la natriuresis a lo largo del día y su correlación con la natriuresis diaria total en pacientes hipertensos en seguimiento en atención primaria y en diferentes estadios de su enfermedad. Este tipo de enfoque naturalístico y en un entorno real y diario de la labor asistencial del médico de atención primaria, supone una de las mejores aproximaciones a la realidad del paciente en su día a día.

Por otra parte, los estudios dedicados a la cuantificación de la ingesta de sodio, en su amplia mayoría, son realizados en centros o servicios hospitalarios, donde se podría destacar ya un sesgo de selección de sujetos investigados, pues la llegada de los pacientes a estos centros van generalmente mediados por la indicación de otros profesionales, además del estadio más avanzado de su enfermedad y/o presencia de comorbilidades. En nuestro caso, y abusando del beneficio de la proximidad del paciente a nuestras consultas y del conocimiento de ellos y de su entorno familiar, nos permite poder plasmar un correlato más adaptado de la gran parte de los pacientes.

A su vez, nos llama la atención el moderado peso específico que supone en la bibliografía internacional la investigación sobre relación de la ingesta de sodio en la hipertensión arterial, al ser desplazado por cuestiones farmacoterapéuticas y sobre las que inciden no pocos intereses económicos. Puede que en parte por ello, en la actividad asistencial médica del paciente hipertenso, la cuantificación, educación y control de la ingesta de sal y/o sodio, no sea un tema muy tratado con nuestros pacientes, y mucho menos cuantificado en los controles analíticos rutinarios.

De ahí que nos planteemos la necesidad de un estudio de la natriuresis diaria y su fraccionamiento como marcador de daño orgánico y en el control de la población hipertensa en atención primaria con escasas limitaciones en los condicionamientos de entrada.

Pensamos que la cuantificación de la ingesta de sodio implica para la obtención de parámetros de calidad, de disponer de una natriuresis de un día. Ello supone una dificultad sobreañadida y limita en buena parte la participación de los pacientes dado que precisa de mucha implicación de los mismos.

No dejamos de reconocer que incluso hay un alto grado de desconocimiento de la manera de poder cuantificar la ingesta de sal en el paciente por parte de los profesionales de la salud, o que en caso incluso de conocerla, las condiciones habituales del ejercicio profesional o una alta presión asistencial hace decantarse por una intensificación farmacoterapéutica antes que una valoración de la natriuresis diaria del paciente.

En buena parte por ello, nos hemos planteado estudiar que tramo del día puede ser más representativo de la natriuresis del día, lo cual implica la dificultad conocida por la bibliografía de la gran variabilidad a lo largo del día de esta variable, que depende en buena parte de las características de la ingesta de ese día.

El Diccionario de la Real Academia Nacional de Medicina define la natriuresis o natriuria como la eliminación de sodio por la orina. En ello, entran a formar parte una serie de determinantes de la excreción de sodio, entre los que más destacaríamos sería el mero hecho de la ingestión diaria de este elemento. Respecto al sodio presente en la dieta, se estima que aproximadamente un 90% del mismo procede de alimentos procesados y un 10 % sería añadido durante la preparación de las comidas(27). Otros factores que también influyen son el sexo, obesidad, edad, cifras tensionales, el estado del funcionamiento renal o los tratamientos contra la hipertensión.

La relación entre la natriuresis y el sexo es algo ya conocido, pues de forma generalizada, la natriuresis en el hombre es superior al de la mujer(28), al comprobarse que en con edades similares, las cifras tensionales en el hombre son superiores. Existen estudios poblaciones que describen como los varones tienen una eliminación de sodio, potasio, calcio y magnesio hasta un 22% superiores a la mujer determinado en muestras de orina de 24 horas, apuntando a un consumo de sal de hasta un 20% superior(29).

Atendiendo al impacto de la sal en las cifras de tensión arterial se habla de pacientes salsensibles y salresistentes. El famoso experimento de las ratas de Dahl(30), pudo demostrar que había hipertensiones esenciales no sensibles y sensibles a la sal. Algunos autores consideran que los individuos sensibles pueden alcanzar un rango muy variable de la población hipertensa(31) (32) . Por supuesto, el problema radica en que no tenemos medios fáciles de detección para determinar quién sería sensible a la sal y quién no; lo que obliga al médico práctico a una indicación de tipo general e incidir sobre el uso de la sal.

Parece existir una relación entre el sexo y la sensibilidad a la sal, de tal forma que las mujeres parecen ser más sensibles que los hombres, independientemente del consumo (33). Esta mayor sensibilidad a la sal sin embargo no se refleja en las cifras de tensión arterial y el riesgo de mortalidad. Así en el estudio de Bursztyn et al(34) en población ambulatoria, analiza el riesgo de muerte en sujetos con sensibilidad a la sal baja, media y alta, encontrando mayor riesgo de muerte en los hombres en los que además detecta menor grado de salsensibilidad.

Estudios epidemiológicos ya clásicos han demostrado la relación entre la ingesta de sal y la prevalencia de HTA(35). Existe un grupo de pacientes especialmente sensibles a las dietas ricas en sodio, estando ligada esta alteración a efectos neurohormonales, con una mayor afectación visceral. La reducción de la ingesta a 5 g por día reduce un promedio de 6 mmHg la PAS(36). La respuesta a la reducción de sal es individual, siendo los ancianos y los pacientes de raza negra, los diabéticos y los hipertensos con resistencia a la insulina los más sensibles, y los que más se beneficiarán de su reducción. Se recomienda que la ingestión de cloruro sódico no supere los 5 g diarios(12). Un control clínico correcto de la ingesta de sodio se puede realizar mediante un análisis de la natriuresis de 24-48 h (un consumo de sal inferior a 5 g/día producirá una natriuresis menor de 100 mmol/día). Es tan complicado determinar la sensibilidad a la sal, que tendría interés detectar que fenotipos podrían orientar al médico de familia sobre los individuos salsensible y orientar a la terapéutica...

La relación de la natriuresis con los tratamientos antihipertensivos es algo ya bien conocido, especialmente en el efecto natriurético de los diuréticos(37) y los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona(38). También se ha constatado esta relación con otros grupos terapéuticos como son los calcioantagonistas(39) o los betabloqueantes(40).

Otra realidad a tener en cuenta es la gran relación detectada entre la obesidad y la natriuresis, pues son múltiples los estudios que constatan su asociación, llegando incluso a postular si uno de los posibles orígenes de la obesidad pudiera ser la alta ingesta de sal(41).

En las guías de práctica clínica de anteriores ediciones como es la del JNC 7(42), se priorizaba unos grupos terapéuticos sobre otros de una forma clara, en concreto los natriuréticos. En las vigentes ya no se realiza de una forma tan circunscrita estas indicaciones, con lo que deja al médico la elección de fármaco que más se pueda adecuar al paciente que tiene enfrente y que debe tratar.

Si nos circunscribimos a la última Guía Europea para el manejo de la HTA del 2013(43), se habla de una serie de niveles de cifras arteriales en las que se indica con mayor o menor premura el uso de fármacos antihipertensivos, llegándose en la actualidad a una mayor indicación de la farmacoterapia con argumentos tales como el hecho de suponer un incremento del riesgo cardiovascular estar con cifras no controladas, eficacia, tolerabilidad, la existencia de fármacos con un precio muy bajo o la favorable relación precio-beneficio. Hay que destacar que hay versiones nuevas o actualizaciones de algunas de estas guías, pero en ninguna de estas revisiones o actualizaciones se enfatiza la importancia que se le debería prestar a la determinación de la ingesta de sal/sodio en la dieta del paciente hipertenso. Estas guías hacen énfasis en la dieta y el tratamiento natriurético pero ninguna aclara el método para cuantificar adecuadamente la ingesta de sal.

Si revisamos el tratamiento que le dan las guías más utilizadas a nivel mundial a la ingesta de sal, de las 9 guías revisadas(44), ninguna de ellas realiza una recomendación detallada sobre la ingesta de sal y hacen una serie de consejos poco precisos sobre la conveniencia de su reducción, sin entrar en el detalle de una cuantificación previa de la ingesta del paciente. Sería, por tanto, recomendable que se le dedicara mayor grado de dedicación al tema, extensión y puntualización en las recomendaciones.

Dentro del tratamiento de la hipertensión, se pueden diferenciar los pacientes en base a distintos conceptos como pueden ser el número de principios activos que toman, el número de comprimidos que toman al día, su cronoterapia o el uso de fármacos con asociaciones fijas.

Un hecho a tener en cuenta en el tratamiento los hipertensos es la presencia de lo que se denomina HTA resistente o refractaria(45), que no es más que la existencia en un paciente de unos niveles tan altos de cifras tensionales que implican el uso de al menos 3 o más principios antihipertensivos a dosis plena y de los que al menos uno es un diurético. En la actualidad supone el 7.4% de los pacientes hipertensos atendidos en atención primaria y algo más alto (13%) en el medio hospitalario(46). Se pueden evidenciar algunas asociaciones entre esta tipología hipertensiva y la ingesta de sodio, pues en algunos estudios(47) se pueden observar como la reducción controlada en la ingesta de sal en pacientes con hipertensión resistente, reducen las cifras tensionales.

Para un conocimiento y manejo de la HTA, la Guía Europea de manejo de la HTA, establece una serie de parámetros de control de las cifras de la PA y a los que debemos de encaminar a nuestros pacientes con la intencionalidad de disminuir al máximo el riesgo cardiovascular (ya de por sí alto) que estos pacientes tienen con respecto al resto de personas que no son hipertensas.

DEFINICIONES Y CLASIFICACION DE LAS CIFRAS DE PRESION ARTERIAL EN CONSULTA (MMHG)*

Categoría	Sistólica	Diastólica
Optima	< 120 y	< 80
Normal	120-129 y/o	80-84
Normal alta	130-139 y/o	85-89
HTA de grado 1	140-159 y/o	90-99
HTA de grado 2	160-179 y/o	100-109
HTA de grado 3 ≥	180 y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140 y	< 90

**La categoría se define por el valor más alto de presión arterial, ya sea sistólica o diastólica. La HTA sistólica aislada debe clasificarse en grados 1, 2 o 3 según los valores de presión arterial sistólica en los intervalos indicados.*

DEFINICIONES DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SEGÚN LOS VALORES DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN CONSULTA Y FUERA DE CONSULTA

Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
PA en consulta	≥ 140 y/o	≥ 90
PA ambulatoria		
Diurna (o cuando el paciente está despierto)	≥ 135 y/o	≥ 85
Nocturna (durante el descanso)	≥ 120 y/o	≥ 70
PA de 24 h	≥ 130 y/o	≥ 80
PA en el domicilio	≥ 135 y/o	≥ 85

En la última Guía Europea para el manejo de la hipertensión se hace una especial indicación del uso habitual de la Medición Automatizada de la Presión Arterial (MAPA), al suponer un mejor reflejo de las cifras tensionales en las que suele encontrarse la persona en su día a día. Con su uso se disminuiría más las cifras de pacientes que se encuentran

diagnosticados de HTA enmascarada (presentan cifras de TA normales en la consulta y altas en la realización de la MAPA), que en la actualidad se encuentra estimada en un 50%(48).

En la bibliografía internacional existente, son múltiples las referencias a la asociación entre la ingesta de sal y las cifras de la PA, si bien los gradientes de esta asociación se pueden diferenciar. En uno de los últimos metaanálisis realizados(49) se constataban esa linealidad entre el incremento de la ingesta con la elevación de cifras tensionales y por el contrario, el descenso de la PA en el momento que se aplicaba una dieta que limitara su ingesta(50).

En cuanto a la visión que tiene la Guía Europea para el manejo de la HTA(43) sobre la relación entre la HTA y la ingesta de sal, tiene una parca dedicación a este punto. Si bien lo trata dentro del apartado a los estilos de vida y consejos básicos al paciente en su dieta y cifra su estimación aconsejada en un máximo de 5-6 g al día de sal para la población general, no hace una limitación concreta de su ingesta en el paciente hipertenso. Tan solo habla de una limitación más estricta en pacientes negros, ancianos, diabéticos, con síndrome metabólico y Enfermedad Renal Crónica, en los que además se hace referencia a sus ventajas en la reducción en el consumo de fármacos. Puede que en buena parte, se deba, a la inexistencia de resultados que apoyen que la reducción de la ingesta de sal conlleve constatables resultados en la bajada de la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares.

Centrándonos en resultados nacionales sobre la ingesta de sal, se ha estimado que la media estaría en unos 9.8 g de sal diarios(14), lo que supone que 88.2% de los españoles entre los 18 y los 60 años estarían por encima de los 5 g diarios que recomienda la OMS(12) y nuestro Ministerio de Sanidad en su campaña "Cuidate +"(51).

El hecho de ser más aconsejado la estimación de la ingesta de sal por medio de la natriuresis se basa en que casi la totalidad del sodio ingerido se elimina por vía urinaria(15), quedándose sin eliminar una escasa cuantía.

Los efectos del sodio procedente de nuestra dieta en la PA y sus consecuencias, pueden constatarse cuando la ingesta es alta de dos formas: por poder desencadenar la hipertensión y la presencia de lesiones en órganos diana (LOD). En esta relación de la PA y la alta ingesta de sal, se pueden objetivar dos tipos de efectos lesivos en general: los que se constatan sobre ciertos órganos y los que se constatan sobre el individuo en su conjunto como supone el riesgo de morir por un evento cardiocirculatorio, estimado por medio del Riesgo Cardiovascular.

Las denominadas Lesiones en Órganos Diana (LOD) afectan fundamentalmente a órganos como el corazón, el riñón y el cerebro. Su grado de repercusión patológica se presenta en forma de cardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca, angina de pecho, infarto de miocardio, la enfermedad renal crónica, el ictus isquémico o hemorrágico, el accidente isquémico transitorio, la enfermedad arterial periférica o la retinopatía avanzada. Algunas fórmulas como la REGICOR(52) nos permiten un cálculo del riesgo de morbimortalidad coronaria.

Sobre lo que supone al individuo en su totalidad, se estima por medio de fórmulas matemáticas que nos estiman el riesgo de muerte en una serie de años. El más utilizado en nuestra zona es el cálculo mediante la escala SCORE(53) que nos estratifica el riesgo cardiovascular a partir del cálculo de la mortalidad cardiovascular poblacional a los 10 años.

Pero este tipo de actuación lesiva se puede ir constatando con el paso del tiempo de una forma más o menos gradual por una serie de determinaciones como son la afectación del filtrado glomerular, la presencia de albuminuria, presión del pulso, índice pierna-brazo, arteriosclerosis (afectación del flujo carotídeo o existencia de placas arterioscleróticas) y sobre todo hipertrofia ventricular izquierda (HVI), alteraciones electrocardiográficas y el aumento de la PA.

La HVI permite la adaptación del corazón al aumento de la poscarga secundario a la HTA, sin embargo la HVI es un factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular. Se ha demostrado que los fármacos antihipertensivos (excepto vasodilatadores directos como la hidralazina o minoxidil), la reducción de peso y la disminución de consumo de sal son capaces de reducir la masa ventricular izquierda. Se ha descrito que la disminución o la desaparición de los criterios electrocardiográficos de HVI se asocian a una reducción del riesgo cardiovascular.

La asociación de la alta ingesta de sal con la HTA y las LOD puede dar consecuencias muy distintas dependiendo de la persona y sus características. De ello se derivó el concepto salsenibilidad y salresistencia. Una es de aplicación a aquellas personas que presentan una elevación de sus cifras tensionales en un periodo de alta ingesta de sal y que cuando esta ingesta se limita, bajan su PA (salsensible). Por el contrario, las salresistentes serían las que no se ve influida su PA por la ingesta de sodio. No se ha realizado una guía que estandarice el punto de corte para clasificar a los pacientes de una forma u otra. A su vez, hasta el momento no se ha dilucidado completamente el mecanismo fisiopatológico que explique este hallazgo, si bien se piensa que implica alteraciones de la función renal, la actuación hormonal, la vascularización, el corazón, el sistema simpático o causas de base genética(54) (55).

Una ingesta elevada de sal puede inducir efectos adversos en diversos órganos y tejidos(54) como pueden ser las arterias, corazón, riñón y el cerebro. Sobre las arterias en personas normotensas se ha constatado una disfunción endotelial cuando se somete a una dieta rica en sodio(56), volviendo a la normalidad en el momento que cesa esa alta ingesta(57). Además, se ha demostrado que este tipo de ingesta induce a un aumento de la rigidez arterial independientemente de la PA(58). Sobre el corazón puede inducir un aumento de la masa del ventrículo izdo(59), lo cual se podría revertir en caso de disminuir su ingesta(60). Sobre el cerebro puede afectar al núcleo que controla la PA en el tronco cerebral(61).

Para la determinación de la ingesta de sal, disponemos de una serie de métodos que nos permite en diferente grado, aproximarnos a la realidad de la ingesta de sodio del paciente. Se diferencian globalmente en dos tipos para esa estimación aproximada: aquellos que se basan en la dieta de la persona y los que determinan la eliminación de sodio en la orina.

Los métodos basados en el cálculo de la ingesta de sodio por la dieta, resultan en general, infraestimadores(20), y además, tienen la dificultad de la gran variabilidad del contenido de sodio en los alimentos, la variabilidad de las cuantías del alimento estudiado y la cantidad de sal que la persona le puede adicionar a la comida en la mesa o en su preparación.

Para los métodos que se basan en la determinación del sodio en la orina, se pueden realizar aproximaciones mediante muestras puntuales de orina o bien mediante la natriuresis de 24 horas directamente con toda la orina que el paciente elimine en ese día. Entre las fórmulas más utilizadas para las muestras puntuales de orina se encuentran las de Tanaka(16), Kawasaki(17) y la del estudio Intersalt(19). A su vez, también en la

natriuresis de 24 h. se pueden diferenciar varias formas de aplicar el grado de cumplimiento de la técnica por parte del paciente estudiado.

Estas tres fórmulas tienen en común que se basan en la recogida de una muestra de orina en población joven, con una ingesta de sal baja-moderada y sin franco predominio de un sexo. Las de Kawasaki y de Tanaka provienen de población japonesa, si bien la de Tanaka es la muestra de japoneses que se incluyeron en el estudio Intersalt. El tamaño muestral más alto es el de Intersalt y la natriuresis media más alta es la de Kawasaki. La fórmula más antigua es la de Kawasaki y es la única que se ha realizado en personas sin patología alguna, mientras que las otras dos provienen de población general.

Tabla 1: CARACTERÍSTICAS DE LAS FORMULAS DE KAWASAKI, TANAKA E INTERSALT

	Nº PACIENTES	ORINA	% Hombres	Año publicación	Natriuresis	Edad	Población	IMC	Tipo población
Kawasaki (17)	156	Puntual tras 4 H de levantarse y desayunar	51	1993	4287-5350	20-79	Japonesa	22.39	Sana
Tanaka(16)	591	24 h y aleatoria	50	2002	3337-5150	20-59	Japonesa proveniente del Intersalt	22.30	General y proveniente de Intersalt
Intersalt (62) (63) (19)	5693	24 h y aleatoria	50	1988	2709-5520	20-59	Europea	24.33	General

Existen estudios que aplican las tres fórmulas en una población específica, entre los que destacaremos el de Cogswell et al.(64) y Kelly et al(65). Para Cogswell et al. ven más favorable la fórmula del estudio Intersalt, si bien se debe señalar que la población estudiada comprende desde los 18 a los 39 años en una muestra de 407 personas de Washington de los que un 48% son negros y 46% hombres. Por otra parte, para Kelly et al. no ven que ninguna de las 3 fórmulas ni el uso de dos tipos diferentes de valoración dietética tengan la adecuada validez frente a la natriuresis de 24 h. En este caso, aplica la validación de la recogida de 24 h con el marcaje de la orina con ácido paraaminobenzóico en una muestra de 50 personas de las 802 participantes de 4 empresas manufactureras irlandesas con un intervalo de edad superior (18-64 años) de los que son hombres el 64%.

Pero la recogida de la orina de 24 h. no es algo ni fácil para el paciente, ni para el médico que la debe valorar. Para uno por el servilismo que se tiene que mantener por el hecho de tener que recoger toda la orina durante esas horas y por tanto de limitaciones en la movilidad o actividades diarias que suela realizar. Para el profesional ante la relativa ausencia de elementos de juicio que nos permitan conocer que la orina que se aporta es realmente toda la eliminada. Además, debemos añadir que este tipo de método no es práctico para su aplicación en grandes estudios poblacionales.

La natriuresis de 24 h supone el método que mayor grado de aproximación a la realidad facilita, pero el que se ha dado en denominar como “gold standard” ha sido el que además de cuantificar la orina de 24 horas, marca la orina con ácido paraaminobenzóico(18), para lo cual el paciente debe tomar tres comprimidos diarios de ese producto para constatar que porcentaje de lo ingerido es eliminado a lo largo del día. Ello conlleva además de la

dificultad de la recogida de la orina de un día completo, la revisión del cumplimiento en la ingesta de otro comprimido más además de los que ya pudiera tomar el paciente a lo largo del día.

Por ello, resulta crucial disponer de otros recursos más cómodos y operativos para ambos como sería la aproximación más precisa a la natriuresis real diaria con escasas muestras y periodos de recogida.

Pretendemos mediante esta tesis doctoral analizar el patrón horario de excreción de sodio y su posible asociación con lesiones en los órganos diana en los pacientes hipertensos en seguimiento en las consultas de AP de nuestro sistema sanitario público. Específicamente analizaremos la natriuresis por tramos horarios y estudiaremos su correlación con natriuresis diaria total.

HIPÓTESIS

- La distribución de la natriuresis es variable a lo largo del día, existiendo un tramo horario en el que la natriuresis podría ser más representativa de la natriuresis diaria total.
- La natriuresis puede tener correlación significativa con el sexo, IMC, porcentaje de grasa corporal, y las cifras tensionales en la población hipertensa.
- La natriuresis presenta una correlación negativa con el grado de control de la hipertensión arterial.
- En atención primaria el MAPA es una herramienta útil para detectar la presencia de hipertensión resistente y enmascarada
- Atendiendo a las características fenotípicas y lesiones en los órganos diana de la población hipertensa es posible la existencia de diferencias específicas de la natriuresis por tramos horarios.

OBJETIVOS

- a) Estudiar la influencia de variables antropométricas (IMC, porcentaje de grasa corporal) y variables clínicas básicas, tales como los tratamientos antihipertensivos, nivel de tratamiento y cifras de tensión arterial obtenidas por medición clínica y medición automatizada, sobre la natriuresis en distintos tramos horarios.
- b) Determinar si existe una correlación entre la natriuresis y el control de la tensión arterial en población hipertensa en base a los criterios de la Guía Europea de Hipertensión (10).
- c) Determinar el patrón de excreción de sodio en los pacientes hipertensos con y sin lesiones en los órganos diana. Específicamente se estudiará el perfil de excreción de sodio en los pacientes con cardiopatía isquémica, disminución del filtrado glomerular y/o proteinuria.
- d) Analizar la natriuresis por tramos horarios del día y determinar cuál de ellos es más representativo de las cifras de natriuresis diaria total, mediante el empleo de las fórmulas de estimación de la natriuresis de Kawasaki, Tanaka e Intersalt.

METODOLOGIA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional prospectivo en condiciones reales y habituales de una consulta de medicina de familia de la natriuresis diaria y fraccionada de una cohorte de pacientes con hipertensión arterial esencial.

AMBITO Y POBLACION DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el Centro de Salud San Telmo de Jerez de la Frontera, perteneciente al Distrito Atención Primaria Jerez-Costa Noroeste. Los pacientes son los atendidos en la consulta habitual de un médico de familia del sistema público de salud en Andalucía en una zona tipificada como de transformación sanitaria. En esta consulta se atiende un cupo asistencial aproximado de unos 1300 pacientes, de los que tan solo el 1% es población menor de edad.

Atendiendo a la prevalencia de HTA en la población, teniendo en cuenta la edad media de los pacientes atendidos en el centro, se estimó la existencia de 270 pacientes con HTA. Basándonos en los datos de los que se dispone en el centro y de los obtenidos a partir del programa de gestión de la consulta, se estimó la existencia de un volumen aproximado de unos 170 pacientes hipertensos que podrían ser objeto de estudio, lo que representaba el 62% del total de la población hipertensa.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes hipertensos adscritos al cupo asistencial de Atención Primaria con una antigüedad mínima 6 meses en el cupo y en tratamiento con un diagnóstico previo de un año.
- Aceptación de las condiciones del presente estudio tras su consentimiento informado según modelo que se adjunta.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Encontrarse embarazada o mostrar deseos reproductivos durante el estudio.
- Padecer una insuficiencia renal en estadio superior a G3a de la Guía de Práctica Clínica para la evaluación y gestión de la enfermedad renal crónica KDIGO 2012.(66).
- Ser adicto a cualquier droga de abuso.
- Ser alcohólico.
- Ser epiléptico.
- Tener antecedentes médicos de haber estado bajo tratamiento psicofarmacológico por un periodo superior a 1 mes por un proceso psiquiátrico distinto de la depresión.
- Haber estado bajo tratamiento médico con citostáticos o radioterapia.
- Padecer proceso neoplásico en el momento de su entrada en el estudio o clínica sugestiva de ello.
- Antecedentes de enfermedad neoplásica que ha precisado tratamiento con fármacos citostáticos.

- Estar bajo tratamiento médico con suplementos de cloruro sódico o fármacos diuréticos de asa.
- Padecer insuficiencia hepática en grado avanzado, insuficiencia cardiaca congestiva, y/o síndrome nefrótico.
- Padecer algún proceso demencial.
- Presentar graves delimitaciones en la autonomía personal y/o depender de otra persona para las actividades habituales de la vida diaria.
- Ser menor de 18 años y mayor de 75.
- Presentar patología prostática, retención urinaria o patología miccional así como incontinencia urinaria.
- Presentar una infección del tracto urinario.
- Desarrollar su actividad laboral en turno nocturno.
- Indicios de incumplimiento a criterios del investigador que puedan hacer pensar que el paciente no va a completar el estudio. Como indicios de incumplimiento utilizaremos la baja adherencia a tratamientos previos o inasistencia reiterada a consulta.

SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS

A todos los pacientes que acudan a consulta y cumplan los criterios de inclusión, se les invitó a participar en el estudio explicándoles los objetivos y los beneficios/riesgos derivados del mismo. Tras ser informados del estudio y aclaradas sus dudas, se obtendrá el consentimiento informado y firmarán el compromiso de aceptación en el estudio.

Los pacientes reclutados fueron citados en una consulta específica para explicar el procedimiento de recogida de orina, los formularios de analíticas precisas, determinaciones antropométricas y fecha de realización de la MAPA.

En cualquier momento el paciente pudo abandonar el estudio, sin limitaciones, repercusiones ni obligaciones algunas. Los pacientes podían solicitar que sus datos no se incluyan en el estudio.

La selección de la muestra se realizará por muestreo consecutivo tras comprobar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión hasta completar la población de pacientes hipertensos del cupo asistencial.

En estudios similares realizados en atención primaria, el tamaño muestral alcanza valores entre 60-140 pacientes(67)(68). Teniendo en cuenta la prevalencia de HTA en nuestra área, el estudio de una muestra entre 85 y 135 pacientes aportaría una precisión que se sitúa entre el 6,35 y el 8.33%.

Con vistas a poder aunar la cronoterapia de los pacientes, previamente a la realización de cualquiera de las pruebas o analíticas, se consensó con los pacientes de que los diuréticos serán administrados por la mañana al igual que los BSRA (IECA y/o ARA-2), dejando los CA, aspirina y estatinas para la noche.

RECOGIDA Y MANIPULACION DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS

La recogida de las muestras de orina se realizará siguiendo las instrucciones por parte del paciente en su propio domicilio y en condiciones habituales de su vida diaria.

Durante la realización de la MAPA, se procedió a la recolección sincrónica de la orina del día completo con un fraccionamiento horario en tres tramos (de 8 a 15 h; de 15 a 22 h y de 22 a 8 h). Con vistas a evitar las modificaciones de la ingesta habitual del paciente, nunca se realizará la determinación de la analítica sanguínea ni de la orina puntual el día posterior a la realización del MAPA, pues al precisarse de una ayuna de 12 h se modificaría el patrón de ingesta habitual del paciente. Se consideró como válidos aquellos registros del MAPA que tuvieron un porcentaje de lecturas superior al 80% y en los que exista al menos una determinación de PA por hora(69).

El inicio de la recolección de orina comenzó antes de las 8 h con el vaciado de la vejiga por completo para iniciar la recogida de orina. Desde ese momento se irá coleccionando la orina en los tramos fijados y mediante micciones espontáneas y nunca forzadas. Al finalizar cada tramo horario se procederá a anotar la diuresis recogida y a obtener una muestra de la orina coleccionada, procediendo al vaciado del bote colector sin aclarado ni manipulación alguna. Tras pasar la noche y proceder a levantarse antes de ir al centro de salud para la retirada del MAPA y entregar las muestras de orina, procederá al vaciado completo de la vejiga antes de proceder a anotar la diuresis desde las 22 h y a sacar la tercera muestra. Los cálculos finales de eliminación de los productos urinarios se harán por suma de lo obtenido en los tres tramos.

Para la valoración de la diuresis de 24 horas se realizó una estimación de la excreción de creatinina en relación al peso del paciente, estimando una eliminación de 15 mg/kg en el caso de las mujeres y 20 mg/kg en el caso de los hombres siguiendo una cuantificación media del intervalo aconsejado en la bibliografía consultada (70) (71). Se considerará como una recolección urinaria correcta a toda aquella que supere el 60% del valor teórico de la excreción de creatinina en 24 horas asignado al paciente.

La recogida de analíticas y la extracción de muestras sanguíneas serán realizadas en el Centro de Salud San Telmo y transportadas al laboratorio del Hospital de Jerez por los cauces habituales.

Todas las pruebas mencionadas se realizaron en los laboratorios del Hospital del Servicio Andaluz de Salud de Jerez de la Frontera y se solicitó la supervisión y colaboración de la comisión ética, director médico y gerente del Área de Gestión Sanitaria Norte de Cádiz.

Para la determinación de los iones en orina se utilizó el módulo de electrolitos del sistema COBAS INTEGRA 800 (Roche) que está concebido para la determinación cuantitativa de concentraciones de sodio, potasio y cloruro en orina diluida empleando electrodos selectivos de iones (electrodo de sodio, electrodo de potasio, electrodo de cloruro y electrodo de referencia).

En todo momento se garantizó al paciente el tratamiento correcto de las patologías que presente, así como de las modificaciones de su tratamiento que hasta el momento siguiese, en caso que fuera preciso.

RECOGIDA DE DATOS

Todos los datos de los pacientes fueron recopilados en soporte informático en uso de un cuaderno de recogida de datos (CRD) diseñado a tal fin.

En todo momento se garantizó la confidencialidad de los mismos y el buen uso de los mismos destinados únicamente finalidad investigadora.

Para la realización de la MAPA se contó con un monitor de la presión arterial automatizado BOSO TM-2430 PC2 que posee una validación internacional desde 1998 en base a los protocolos de la British Hypertension Society. En el periodo diurno (8-22 h) realizó la toma de la TA cada 15 minutos, y en el nocturno (22-8 h) cada 30 minutos.

Para la determinación del porcentaje graso corporal se contó con un impedanciómetro de la marca OMRON modelo Body Fat Monitor Model BF306 que cumple las disposiciones de la Directiva EC 93/42/CEE (Directiva de aparatos médicos).

A todos los pacientes se les comprobó el cumplimiento terapéutico tras constatar la recogida de fármacos prescritos mediante el uso del programa DIRAYA de gestión de la consulta del Servicio Andaluz de Salud.

VARIABLES DEPENDIENTES DEL ESTUDIO

Como variables dependientes fundamentales para este estudio hemos considerado:

- Cifras de tensión arterial recogidas en 24 horas y cifras de TA en consulta. Atendiendo a la guía Europea de Hipertensión(10) clasificaremos a los pacientes en:

DEFINICIONES Y CLASIFICACION DE LAS CIFRAS DE PRESION ARTERIAL EN CONSULTA (MMHG)*

Categoría	Sistólica	Diastólica
Optima	< 120 y	< 80
Normal	120-129 y/o	80-84
Normal alta	130-139 y/o	85-89
HTA de grado 1	140-159 y/o	90-99
HTA de grado 2	160-179 y/o	100-109
HTA de grado 3 ≥	180 y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140 y	< 90

**La categoría se define por el valor más alto de presión arterial, ya sea sistólica o diastólica. La HTA sistólica aislada debe clasificarse en grados 1, 2 o 3 según los valores de presión arterial sistólica en los intervalos indicados.*

DEFINICIONES DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SEGÚN LOS VALORES DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN CONSULTA Y FUERA DE CONSULTA

Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
PA en consulta	≥ 140 y/o	≥ 90
PA ambulatoria (MAPA)		

Diurna (o cuando el paciente está despierto)	≥ 135 y/o	≥ 85
Nocturna (durante el descanso)	≥ 120 y/o	≥ 70
PA de 24 h	≥ 130 y/o	≥ 80
PA en el domicilio	≥ 135 y/o	≥ 85

- Natriuresis diaria.
- Natriuresis fraccionada en tres tramos horarios.
- Estimación de la natriuresis por tramos horarios y aislada mediante las ecuaciones de Intersalt, Tanaka y Kawasaki:

Ecuación de INTERSALT(19):

- Hombres :

$$23 \times (25.46 + [0.46 \times \text{Na puntual (mmol/L)}] - [2.75 \times \text{Creatinina puntual (mmol/L)}] - [0.13 \times \text{K puntual (mmol/L)}] + [4.10 \times \text{IMC (kg/m}^2)] + [0.26 \times \text{edad (años)}])$$

- Mujeres :

$$23 \times (5.07 + [0.34 \times \text{Na puntual (mmol/L)}] - [2.16 \times \text{Creatinina puntual (mmol/L)}] - [0.09 \times \text{K puntual (mmol/L)}] + [2.39 \times \text{IMC (kg/m}^2)] + [2.35 \times \text{edad (años)}] - [0.03 \times \text{edad (años)}])$$

Ecuación de Tanaka(16):

$$23 \times 21.98 \times \text{XNa}^{0.392}$$

$$\text{XNa} = \text{Na puntual} / \text{Creatinina puntual} \times \text{PRCr}$$

$$\text{PRCr} = -2.04 \times \text{edad (años)} + 14.89 \times \text{peso (Kg)} + 16.14 \times \text{altura (cm)} - 2244.45$$

Na puntual en (mEq/L)

Creatinina puntual en (mg/dl)

Ecuación de Kawasaki(17):

$$16.3 \times [\text{Na puntual} / \text{Creatinina puntual}]^{1/2} \times \text{Creatinina prevista en 24 h}$$

Creatinina prevista en 24 h:

- Para mujeres: $4.72 \times \text{edad (años)} + 8.58 \times \text{peso (Kg)} \times 5.09 \text{ altura (cm)} - 74.5$
- Para hombres: $12.63 \times \text{edad (años)} + 15.12 \times \text{peso (Kg)} \times 7.39 \text{ altura (cm)} - 79.9$

Para la clasificación de la ingesta de sal, se han utilizado dos referencias: según Uzu et al. y la clasificación de la OMS.

- Metodología de Uzu et al. (72): baja ingesta de sal < 2,76 g de Na en orina 24 h (120 mEq de Na); entre 2,76-4,5 g de Na (120-199 mEq de Na) como media ingesta y >4,5 g de Na (>200 mEq de Na) como alta ingesta.
- Clasificación según la Organización Mundial de la Salud (OMS): < de 2000 mg y ≥ 2000 mg de Na al día (73).

VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO

Antropométricas: Perímetro de cintura. Peso. Talla. Índice de masa corporal. Porcentaje graso corporal.

Características personales sobre uso habitual de sal y hábitos dietéticos. El uso de sal de la población se estima de forma subjetiva mediante dos preguntas en la entrevista clínica. Primeramente se consulta sobre sus apetencias culinarias respecto a la sal y el uso habitual de salero en la mesa y finalmente se indaga si el paciente conoce que la sal tiene un papel preponderante en su enfermedad.

Determinación de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) según criterios de Cornell.

Presencia de antecedentes de lesiones en órganos diana de la hipertensión o enfermedad clínica asociada: hipertrofia del ventrículo izquierdo, ictus, cardiopatía isquémica, artropatías de los miembros inferiores, atenuación del filtrado glomerular, proteinuria y/o retinopatía diabética.

Estratificación riesgo cardiovascular (pronóstica) mediante SCORE en países de baja prevalencia.

Tratamiento actual de la HTA: grupos terapéuticos y régimen de utilización.

Estratificación del control de la HTA.

MAPA. De la monitorización ambulatoria de la PA se obtendrán las siguientes variables:

- Patrón dipper. Se considera al paciente que disminuye al menos un 10% las cifras de la PAS y PAD de la noche con respecto a las del día, atendiendo a los criterios de la Guía práctica de la Sociedad Europea de hipertensión para la monitorización ambulatoria de la presión arterial(69).
- Patrón no-dipper como aquel en el que no se produce ese descenso del 10% de las cifras.

Otra comorbilidad asociada.

Determinación del FG mediante MDRD(74).

ANALISIS ESTADISTICO

La sistematización de los datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes se realizó en hojas de cálculo elaboradas con MS Excel®; para la realización de los distintos análisis estadísticos empleamos el programa SPSS v21 (IBM SPSS™). El nivel de significación que se determina para detectar diferencias significativas ha sido un valor de $p < 0,05$.

1. Análisis descriptivo.

Se han obtenido las frecuencias, porcentajes e IC95% para las variables cualitativas recogidas en nuestro estudio: características sociodemográficas de los pacientes, uso de salero, apetencia salina, comentarios familiares respecto sus hábitos culinarios, comorbilidad, así como otras variables relacionadas con sus antecedentes personales. Para las variables cuantitativas (edad, parámetros clínicos, variables del MAPA, impedanciometría, etc.) se han obtenido los valores medios (desviaciones estándar) y sus correspondientes IC95%.

2. Análisis bivalente.

Empleamos los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilks de comprobación de normalidad para las variables cuantitativas, según las variables presenten una distribución normal o no, empleamos las técnicas siguientes para comprobar relaciones 2 a 2 entre las variables independientes y la(s) dependiente(s):

- Cuando las dos variables a relacionar son de tipo numérico, se han calculado los coeficientes de correlación de Pearson y/o regresión lineal.
- Si una variable es de tipo cuantitativo y la otra es cualitativa, el análisis estadístico aplicado es test de la t de Student en el caso de variable cualitativa con 2 niveles, y el ANOVA cuando la variable cualitativa tiene 3 niveles o más.

En el caso de que las variables no sigan la distribución normal, hemos utilizado las técnicas no paramétricas paralelas a las anteriores:

- Cuando tenemos dos variables numéricas, aplicamos la correlación de Spearman.
- Si una variable es cuantitativa y la otra cualitativa, empleamos el test de la U de Mann-Whitney para variable cualitativa con 2 niveles (y Wilcoxon de datos apareados), y el test de Kruskal-Wallis si esta tiene 3 niveles o más.
- Si ambas variables son de tipo cualitativo, empleamos el test de la χ^2 o el test de Fisher.

3. Análisis multivariante.

Para el estudio de relaciones simultáneas entre una variable dependiente y varias variables independientes, dependiendo de la naturaleza de la variable dependiente utilizamos regresión lineal o logística multivariante.

4. Se aplica el análisis de las diferencias individuales utilizando los diagramas de Bland-Altman para valorar el grado de acuerdo (concordancia) entre la medida de la excreción de sodio en orina de 24 horas (empleado como estándar de oro) y los valores obtenidos tras la aplicación de las fórmulas de Intersalt, Tanaka y Kawasaki con muestras urinarias del turno de la noche y con una muestra aislada de la primera micción de la mañana. Este diagrama representa la diferencia entre el valor del Gold estándar y cada una de los métodos alternativos para obtener esta medida (natriuresis), y se representa respecto al promedio de ambas mediciones.

Globalmente se calcula como la media de la diferencia $\pm 1,96$ DS, donde la DS es la desviación estándar de la diferencia de cada par de mediciones. En el caso de que no haya error sistemático entre las medidas, los puntos se distribuirán de forma aleatoria a uno y otro lado de la recta correspondiente a la diferencia 0 entre medidas.

El acuerdo entre cada uno de los métodos de estimación de la natriuresis se estimó mediante el coeficiente de correlación de Pearson y también mediante la obtención del área bajo la curva ROC utilizando como punto de corte un valor de 4450 mg de sodio. Se escogió este punto de corte, por ser el valor medio obtenido en toda la población estudiada, ya que los valores superiores considerados como límites tolerables de consumo de sodio en España (2 g/día de sodio (5-6 g de sal)) quedan significativamente lejanos a los encontrados por los pacientes en nuestro medio.

Ortega et al.(14) encuentran con este método (orina de 24 horas) valores de consumo de sal en población adulta española de 9 g/día, muy superior a los 5 g/día recomendado por la OMS (OMS/WHO, 2003) en pacientes hipertensos.

Se determinaron los puntos de corte con mayor rendimiento diagnóstico para cada una de las ecuaciones de estimación de la natriuresis a partir de los valores de sensibilidad, 1-

especificidad e índice de Youden (sensibilidad + especificidad -1). Una vez determinado este punto de corte, realizamos el cálculo de la fiabilidad de estas medidas obteniendo los valores predictivos positivos y negativos correspondientes.

PLAN DE TRABAJO DETALLADO

Se obtuvo o confeccionó, el listado de pacientes hipertensos del cupo asistencial.

Se revisó los datos relativos a seguimiento de la enfermedad (visitas programadas a consulta), y se revisaron los pacientes atendiendo a los criterios de exclusión.

Se estableció un calendario de revisión para aquellos pacientes sin visitas programadas.

A todos los pacientes hipertensos que cumplían las condiciones de inclusión se les ofertó su inclusión en el estudio y se obtuvo su consentimiento informado.

El régimen de revisión de pacientes vino determinado por la actividad normal del centro de forma que la realización del estudio no condicionó una carga de trabajo adicional para el centro o servicios centrales.

En la consulta se procedió a:

- Determinar todos los parámetros antropométricos (peso, talla, perímetro de cintura, tensión arterial, porcentaje graso corporal).
- Exploración clínica.
- Realizar la petición de las analíticas sanguíneas y de orina, las cuales serán obtenidas en situación basal y tras un ayuno previo de 12 horas.
- Citar al paciente para la realización de la Medición Automatizada de la Presión Arterial (MAPA) y durante la misma se realizará la recolección fraccionada de la diuresis durante 24 horas.
- Revisión de su tratamiento actual con vistas a su adecuación a la Guía Europea de HTA de 2013 (10) y cronoterapia fijada en el estudio.

Todos los pacientes deben poseer los siguientes datos:

- Historial médico completo actualizado.
- Antropometría actualizada por impedanciometría.
- Exploración física actualizada: registro TA consulta siguiendo las indicaciones para la toma de la Guía Europea de HTA 2013(10), exploración cardíaca (signos IC), pulsos periféricos (presencia/ausencia enfermedad vascular periférica y coartación aórtica), palpación y auscultación carotídea, fondo de ojo (presencia/ausencia daño orgánico por HTA), exploración neurológica (presencia/ausencia signos ACV).
- Estudio analítico básico consistente en: hematimetría general (series roja, blanca y plaquetas), estudio bioquímico general (creatinina e iones), estudio básico de coagulación, perfil tiroideo, Orina: (sedimento y anormales en orina, proteinograma, presencia de microalbuminuria).
- Electrocardiograma estándar de 12 derivaciones.
- MAPA.
- Ecografía: solo se procurará en caso de sospecha elevada de HVI, artropatía carotídea, patología obstructiva renal o datos de enfermedad glomerular.

Para la realización del MAPA se siguieron las indicaciones de la Guía Europea de HTA(10) excepto en la cadencia de las tomas que fueron cada 15 minutos en el periodo diurno y cada 30 minutos en el nocturno. Se diferenciaron dos periodos de mañana (8 a 22 h) y de noche (de 22 h a las 8 h).

Para la determinación del porcentaje graso mediante el impedanciómetro OMRON se siguieron las indicaciones del fabricante del aparato.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dado el perfil de estudio, se tuvo que desestimar para su inclusión en el estudio de un grupo de pacientes hipertensos que habitualmente atendemos en la consulta como son los ancianos, inmovilizados o bajo tratamiento con diuréticos de asa. Este hecho resta representatividad con la realidad de una consulta de un médico de familia.

La homogeneidad de la población no permite detectar diferencias fenotípicas que podrían condicionar la natriuresis. Específicamente nos encontramos con una población joven, con cifras de obesidad elevada y con ingestas de sal en un rango elevado.

El número de pacientes de un cupo sanitario en atención primaria y la prevalencia de HTA teniendo en cuenta la edad media de la población, condicionó de forma significativa el tamaño de la población estudiada, si bien refleja adecuadamente la realidad clínica de este tipo de áreas sanitarias.

La recogida de la diuresis de un día completo supone un gran reto para todos (investigador e investigados) puesto que implica un especial cuidado y control para evitar no recoger alguna micción y precisa además de una limitación relativa del día de recogida a estar en su domicilio para ser más operativa la recogida de orina. Para ello se intentará realizar la recolección durante un día en el que el paciente pueda estar en su domicilio y poder recoger de la forma indicada la muestra en los tres tramos horarios determinados.

No se ha registrado en los pacientes si han realizado siesta al medio día ni la hora en la que se acostaron por la noche para dormir.

Para determinar si la diuresis es la adecuada en cada paciente, nos hemos basado en la cuantificación de la creatinina total eliminada en las 24 horas. Adscribimos una eliminación de 15 mg/kg/día en el caso de las mujeres y 20 mg/kg/día en el caso de los hombres. Estimamos como adecuada a toda muestra que incluyera un mínimo del 60% de la creatinina teórica para cada paciente.

ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo de investigación ha sido sometido a la consideración del Comité de Ética de la Investigación de JEREZ, COSTA-NOROESTE Y SIERRA DE CÁDIZ, recibiendo su aprobación el día 4 de julio de 2012.

El estudio cuenta con el aval científico de la Sociedad Andaluza de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular (SAHTA) el día 17 de febrero de 2015 y la Fundación para el Fomento de la Salud (FUFOSA) el día 17 de abril de 2015.

La inclusión de los pacientes en el estudio se realizó tras la obtención del consentimiento informado de estos. Salvo la determinación de la natriuresis, no se realizarán procedimientos diagnósticos sobre los pacientes que no se requieran para el cuidado y control de su enfermedad

Todos los datos de los pacientes serán custodiados en el propio centro de salud, sin que se utilicen para fines diferentes al de esta investigación. Se establecerán procedimientos que impidan en acceso a la información clínica de los pacientes por personal que no esté implicado en la asistencia clínica de los pacientes. Las bases de datos creadas para esta investigación no contendrán datos de carácter personal que permitan la identificación de los pacientes, y su acceso estará protegido y restringido.

El estudio se realizó conforme a la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal y los principios de las Buenas Prácticas Clínicas.

Se adjuntan las hojas de consentimiento informado en el ANEXO 2.

RESULTADOS

DATOS GENERALES DE LA POBLACION

Se estudiaron un total de 101 pacientes con un discreto predominio de hombres (53.5%), con una edad media de 60 años (59.3 ± 9.1), sin diferencias marcadas de edad entre varones (60.1) y mujeres (58.4). El periodo de captación y estudio se desarrolló entre enero de 2013 y octubre de 2014.

Se trata de una muestra de pacientes extraídos de un entorno social tipificado por el Servicio Andaluz de Salud como zona de transformación social, como lo demuestra el que un nivel de formación de primaria o inferior, reúne el 77% de los pacientes, y que la situación laboral de la muestra se distribuye casi en partes iguales entre activos (29.7%), jubilados (22,8%) y amas de casa (38,6%). En paro se encuentra el 6,9%.

Son analfabetos el 5% y no llegaron a completar la formación primaria el 18.8%. Completaron la formación primaria el 53.5 %, la secundaria el 16 % y la universitaria el 7%.

El 99% de la población es de raza blanca. Solo una paciente era mulata (blanca-africano).

Los pacientes provienen de 6 de los 13 cupos asistenciales de los médicos del centro de salud, de los que 66 de ellos son del autor de la tesis. Ello fue motivado por presentarse dificultades para cumplimentar el mínimo de pacientes estimado que fueron de 100.

En esos momentos el cupo asistencial era de 1270 pacientes, de los que estaban bajo tratamiento por ser hipertensos 222 pacientes (17,48%) en base a los datos facilitados por el Servicio de Farmacia del Área Sanitaria Jerez Costa Noroeste del Servicio Andaluz de Salud.

Del cupo asistencial del investigador, denegaron su participación en el estudio un total de 11 pacientes hipertensos a los que se les ofertó su participación. Su amplia mayoría aduciendo motivos personales varios como limitaciones laborales. A su vez no fueron finalmente incluidos en el estudio 3 pacientes por inasistencia a cita y/o pruebas, por edad mayor de 70 años 10, por alcoholismo 2, por presentar una demencia 3, por incontinencia urinaria 1 y por tratamientos excluyentes en vigor 4.

De todos los pacientes candidatos, tan solo se desecharon a dos pacientes por su jornada laboral nocturna fija.

ANTROPOMETRÍA:

Un aspecto a destacar en este tipo de población son sus características antropométricas ya que se podría tipificar como una población eminentemente obesa, pues obtenemos un Índice de Masa Corporal (IMC) medio de 31.95 y un porcentaje graso del 34.44%. Únicamente el 5,9% de la población presentó normopeso. En el varón las cifras de obesidad son significativamente superiores a las mujeres (72,2 vs 59,6). Ningún paciente ha sido tipificado como bajo peso.

Tabla 2 TABLA DE CONTINGENCIA DE CLASIFICACIÓN DEL IMC POR SEXOS

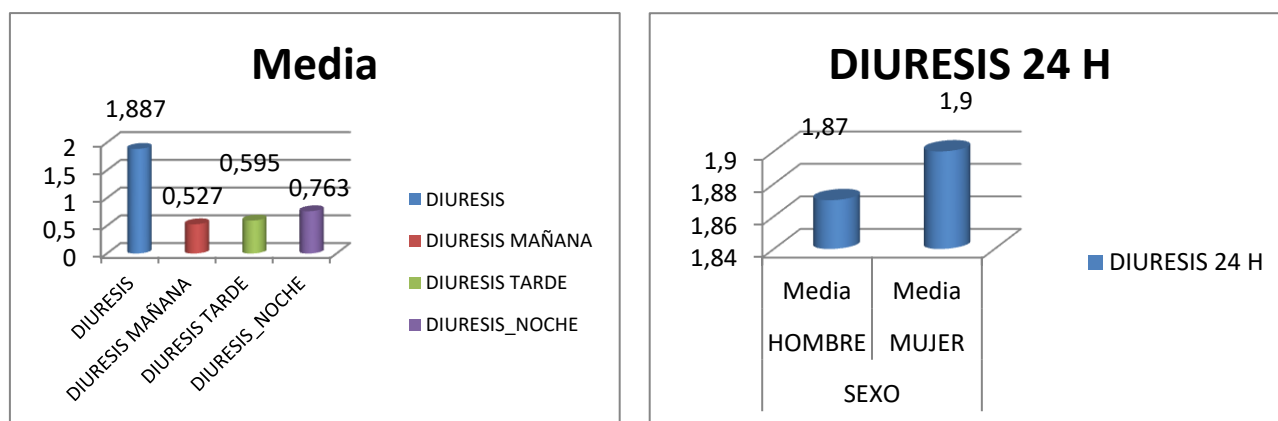
		N	IMC MEDIO	SEXO		Total
				HOMBRE N= 54	MUJER N= 47	
CLASIFICA IMC	NORMOPESO	6	23.67	5,6%	6,4%	5,9%
	SOBREPESO	28	27.70	22,2%	34,0%	27,7%
	OBESIDAD	66	34.52	72,2%	59,6%	66,3%
NORMOPESO+SOBREPESO		34		27,8%	40,4%	33,6%
OBESIDAD + SOBREPESO		94		94,4%	93,6%	94%
Total		101		100,0%	100,0%	100,0%

No hay diferencia en los valores medios de IMC entre hombres y mujeres. Pero si, como cabría esperar, en el porcentaje de grasa que en la mujer es de 38,8%, significativamente mayor que en el varón 31,1%; el promedio de las diferencias del graso oscila entre 5,4 y 9,9% (IC 95%).

CARACTERISTICAS DE LA DIURESIS DE 24 H

Se recogió una diuresis diaria media de 1887 cc, con una diuresis superior en el tramo nocturno.

Ilustración 1: CARACTERISTICAS DE LA DIURESIS (orina.litros)



La recolección correcta de la diuresis fue del 93% de las muestras recogidas, estableciéndose como correctas todas aquellas que la creatinina excretada era superior al 60 % de la esperada para el peso y sexo del paciente.

El filtrado glomerular medio de la población mediante la aplicación de la fórmula MDRD-IMS es de 84.27 ml/min/1.73m² (36.16 – 125.51), con una desviación típica de 16.20.

INGESTA DE SAL y NATRIURESIS

El 71.3% de los pacientes reconocen que han sido informados de la conveniencia de evitar la ingesta de altas cantidades de sal. De ellos, el 53.5% fueron informados por su médico de familia, un 7% por algún miembro familiar y un 5% en el hospital.

Los pacientes tienen una media de 4557,74 mg de sodio (198.16 mmol Na) al día (DS 1694.18) y con un mínimo de 1010.20 y un máximo de 8794.91 mg.

Respecto a su diferenciación por sexos, es superior la natriuresis del hombre y en menores de 65 años. En cuanto a la edad llama la atención que la natriuresis por sexos no tiene tanta diferenciación entre los mayores de 65 años como en los menores de esa edad, en los que la natriuresis de hombre es muy superior al resto de los subgrupos creados.

Tabla 3: DIFERENCIACIÓN DE LA NATRIURESIS POR SEXO Y EDAD

	Media (IC95%)	EDAD 65 Y MAS	
		<65 (n= 63)	≥ 65 años (n=38)
		Media (IC95%)	Media (IC95%)
Natriuresis 24H	4557,74 (4231,34–4889,55)	4783,99 (4346,01-5196,50)	4182,65 (3662,61-4731,41)
Hombre	4875,07 (4390,98–5359,16)	5323,74 (4678,11-5441,95)	4222,47 (3528,18-4919,74)
Mujer	4193,15 (3741,95–4644,31)	4226,82 (3722,63-4731,01)	4127,90 (3137,24-5118,53)

Se ha clasificado la ingesta de sal en base a la natriuresis diaria cuantificada partiendo de la orina fraccionada de 24 horas al igual que en la metodología de Uzu et al. (72): baja ingesta de sal < 2,76 g de Na en orina 24 h (120 mEq de Na); entre 2,76-4,5 g de Na (120-199 mEq de Na) como media ingesta y >4,5 g de Na (>200 mEq de Na) como alta ingesta.

Por otra parte también se ha realizado una clasificación dicotómica basada en las indicaciones sobre la ingesta de Na de la Organización Mundial de la Salud (OMS): < de 2000 mg y ≥ 2000 mg de Na al día(73).

Ilustración 2: CLASIFICACION DE LA INGESTA DE SODIO SEGÚN UZU ET AL.

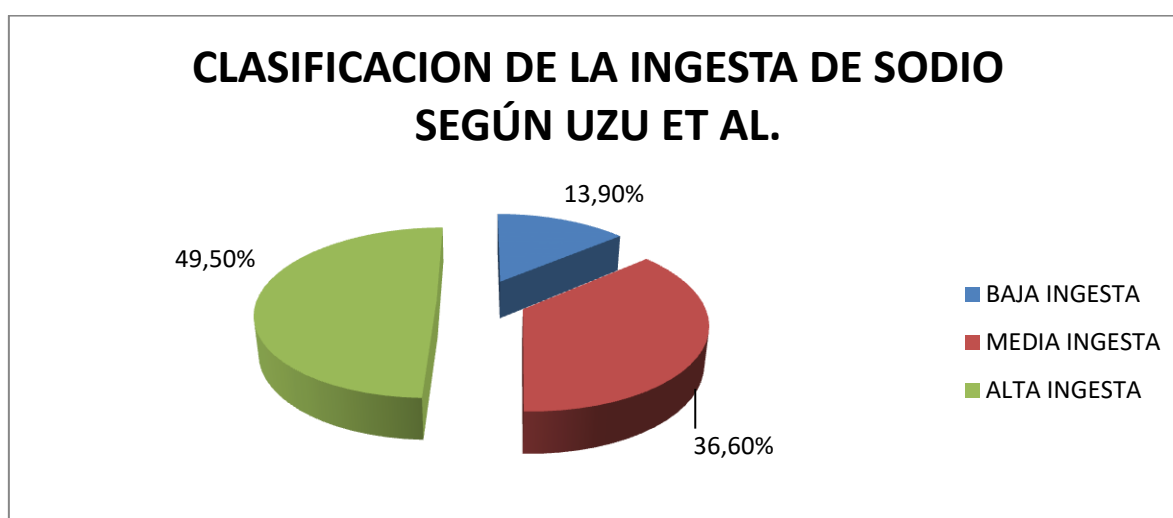
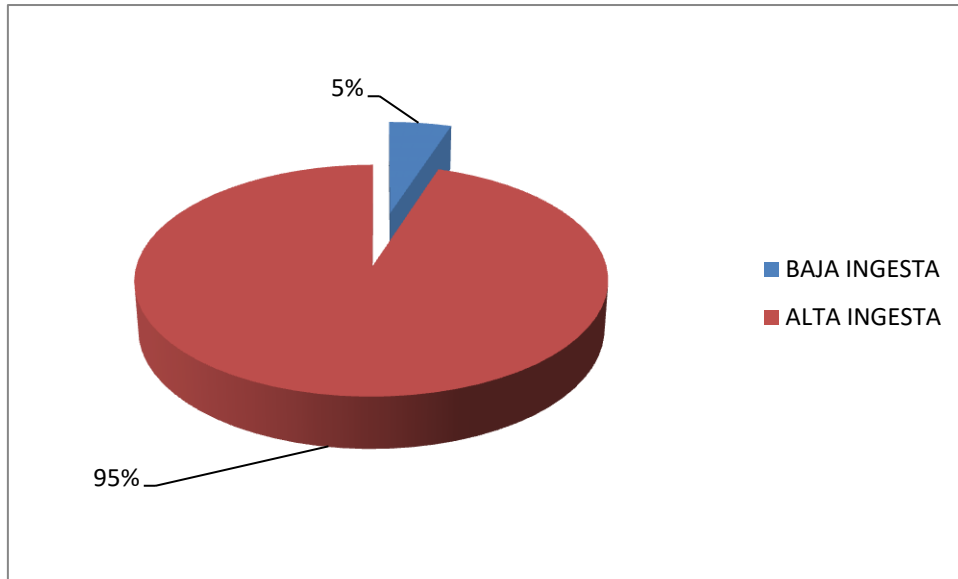


Ilustración 3: CLASIFICACION DE LA INGESTA DE SODIO SEGUN LAS INDICACIONES DE LA OMS



Respecto a las características culinarias, un 17,8 % de los pacientes admiten un elevado consumo de sal en la dieta, mientras que solo un 4% de los pacientes reconoce tener salero a diario en la mesa cuando van a comer. Un 71.3% de ellos cocina su propia comida (50% de varones y 95,5% de las mujeres).

No hay diferencias llamativas en los valores de natriuresis entre los sujetos que admitieron consumir mucha sal y aquellos que no, ni entre aquellos que admiten el uso de salero.

Se puede evidenciar una discreta influencia del uso del suplemento de sal en las comidas en la natriuresis en los usuarios de salero es algo superior, si bien con una interpretación muy limitada dado que son pocos los pacientes que se identifican como usuarios de salero durante la comida. Se evidencia de todas formas una franca influencia de la suplementación de sal, pues desde la tarde se incrementa la natriuresis especialmente en el pequeño grupo de los que usan salero.

Tabla 4: DIFERENCIACION DE LA NATRIURESIS 24 H Y POR TRAMOS EN RELACIÓN AL USO HABITUAL DEL SALERO EN LA MESA

	USO SALERO		Valor p
	NO	SI	
	Media	Media	
NATRIURESIS 24 HORAS	4513,29	5635,70	0.196
Natriuresis matutina (mg)	1313,67	1154,94	0.667
Natriuresis vespertina (mg)	1438,34	2013,08	0.151
Natriuresis noche (mg)	1761,28	2467,68	0.131

Tabla 5: DIFERENCIACION DE LA NATRIURESIS 24 H Y POR TRAMOS ENTRE LOS RECONOCEDORES DE ABUSO DE SAL EN LAS COMIDAS

	ADVERTENCIA SOBRE ABUSO DE SAL	
	NO	SI N=18
NATRIURESIS 24 HORAS	4552,96	4579,77
Natriuresis matutina (mg)	1297,22	1354,28
Natriuresis vespertina (mg)	1451,07	1507,33
Natriuresis noche (mg)	1804,68	1718,15

COMORBILIDAD CARDIOVASCULAR Y FACTORES DE RIESGO

En la tabla siguiente se resumen los antecedentes personales de los pacientes. Destacando una prevalencia de antecedentes cardiovasculares inferiores al 5%, conjuntamente con valores elevados de factores de riesgo cardiovascular: 42% de los pacientes presentan hipercolesterolemia, un 26% diabetes tipo 2 (en tratamiento con insulina 11 pacientes- 42.3 % de los diabéticos), y son fumadores un 16.8% de ellos.

Aunque no hay grandes diferencias por sexos, encontramos que la diabetes mellitus tipo 2 es un 10% más frecuente en varones, frente a la hipercolesterolemia que lo es en el caso de ellas.

Tabla 6: COMORBILIDAD Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Antecedentes cardiovasculares	PREVALENCIA (%)		NUMERO TOTAL
	HOMBRE	MUJER	
ANGINA	5.6	4.3	5.0
IAM	3.7	0	2.0
ICTUS	5.6	2.1	4.0
CLAUDICACION	5.6	0	3.0
HVI	1.9	0	1.0
TABACO	16.7	17.0	16.8
HIPERCOLESTEROLEMIA	38.9	45.7	42.0
HIPERTRIGLICERIDEMIA	3.7	6.4	5.0
DM 2	31.5	21.3	26.7

CARACTERÍSTICAS DE LA HIPERTENSIÓN:

Los pacientes son hipertensos con una antigüedad media de 11,14 años (± 9.6). Mediante el cálculo de la media de las tres últimas anotaciones de las cifras de la presión arterial anotadas en su historia digital, se constatan como controlados el 59,4% de los pacientes (57,4% en hombres y 61,7% de las mujeres).

Revisando las cifras de su historial clínico, se constata que la media de la Presión Arterial Sistólica (PAS) es de 137,3 mmHg de la Presión Arterial Diastólica (PAD) es de 80,2 mmHg y la frecuencia cardiaca ronda los 74,8 latidos por minuto (LPM). En el caso de las mujeres la media es de 137,3/80,2 mmHg y la frecuencia cardiaca de 74,8 LPM.

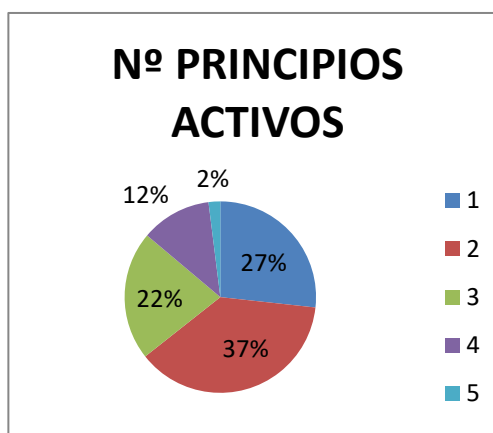
Para ello, precisan de hasta 3 principios activos (PA) antihipertensivos el 86,1% de los pacientes, con una tasa de fármacos con asociación de dos principios activos en el 29,7%. En el gráfico siguiente se expresan el número de principios activos y fármacos utilizados.

El cumplimiento terapéutico de los principios activos estudiados según su historial se alcanzó en el 92% de los pacientes al analizar la cadencia de la entrega de medicación en las farmacias.

Encontramos que el 26,7% de los pacientes están en monoterapia. El 32.6% de los pacientes utilizaban una asociación fija de antihipertensivos.

Tabla 7: NUMERO DE PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIHIPERTENSIVOS POR CADA PACIENTE

		Frecuencia Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	1	27	26,7	26,7
	2	38	37,6	64,4
	3	22	21,8	86,1
	4	12	11,9	98,0
	5	2	2,0	100,0
	Total	101	100,0	



Los principios activos más utilizados son los Inhibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina (IECA) en un 55.4%, seguidos por los diuréticos (DIU) el 54,5 %, y Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina 2 (ARA2) el 33,7%. Tan solo un caso estaba anticoagulado, y antiagregados 25 (24,8%) de los que su amplia mayoría estaban con Ácido Acetilsalicílico (AAS) 22 y tan solo 3 con Clopidogrel. Reciben tratamiento con estatinas el 29'7% (30 pacientes). A lo largo del día, toman de su tratamiento completo por cualquier indicación, una media de 4,7 comprimidos diarios.

La distribución en los pacientes que se encontraban tomando diuréticos ha sido mayoritariamente con Hidroclorotiazida en el 74% de ellos y con un 51.8% en dosis de 12.5 mg, un 18.5% con 25 mg y el 3.7% con 50 mg. Un 18.5% tomaban 50 mg de Clortalidona, el 7.4% 25 mg de Espironolactona y el 3.7% 2.5mg de Indapamida.

En ninguno de los pacientes se detectó que estuviera sin tratamiento farmacológico.

Tabla 8: DISTRIBUCION POR GRUPOS TERAPEUTICOS DEL TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES

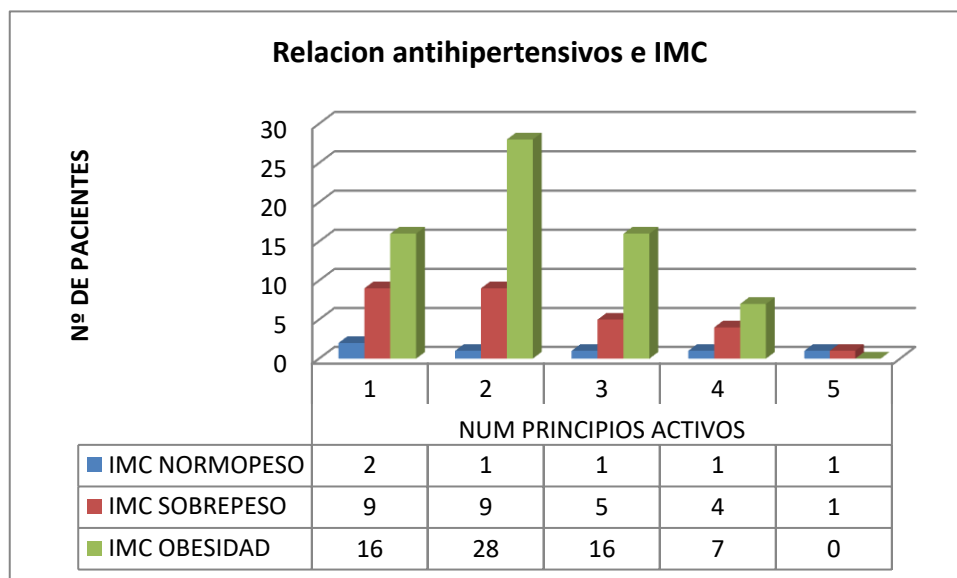
	N. PACIENTES	% TOTAL
--	--------------	---------

IECA	56	55.4
DIURETICOS	55	54.5
ARA-2	34	33.7
BSRA	88	87.1
B-BLOQUEANTES	29	28.7
CALCIOANTAGONISTAS	29	28.7
ASOCIACIONES DE ANTI-HTA	30	29.7
ANTICOAGULACION	1	1
ANTIAGREGACION	25	24.8
ESTATINAS	30	29.7

Se constató la presencia de 24 de los pacientes estudiados cumplían criterios de HTA resistente (>3 PA antihipertensivos a dosis plena, de los que al menos uno debe ser un diurético).

No existen diferencias en el número de PA de los sujetos con y sin obesidad, situándose la media en los 2 PA en ambos grupos.

Tabla 9: RELACION ENTRE LA OBESIDAD Y EL NUMERERO DE PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIHIPERTENSIVOS INDICADOS



El número de principios activos no parece estar asociado al IMC de los pacientes, no encontramos diferencias significativas en el número de principios activos entre los pacientes con normopeso, sobrepeso y obesidad.

A continuación se muestra el consumo de fármacos (%) atendiendo a la clasificación del IMC. En general se puede observar como el consumo de IECA y ACA se presenta con mayor frecuencia en los normopesos, como aumenta la frecuencia de consumo de b-bloqueantes y ARA2 en pacientes con sobrepeso y obesidad. Solo un paciente obeso estaba en tratamiento con moxonidina.

No existen diferencias significativas en el uso de antihipertensivos atendiendo a la presencia o no de obesidad, si bien hay más diferencia con un aumento del uso de BSRA en no-obesos (91,2% vs 85,1%) y mayor uso de b-bloqueantes en obesos (31,3% vs 23,5%).

Atendiendo a los valores de las cifras de TA clínica registradas en su historia, no encontramos diferencias entre sujetos normopeso, sobrepeso y obesidad.

El porcentaje de pacientes con cifras tensionales controladas se reducen con el aumento de la IMC. En la tabla siguiente se expresan el porcentaje de pacientes con TA controlada global, diurna y nocturna.

No existen diferencias por sexos en el control de la MAPA 24 h, día y noche ni en la media de sus TA clínicas.

Tabla 10: PACIENTES CON TA CONTROLADA POR MAPA EN RELACION A SU IMC

	TAS 24 H	TAS DIA	TAS NOCHE	TAD 24 H	TAD DIA	TAD NOCHE
NORMOPESO	9.5 %	10.3 %	5.3 %	4.7 %	3.8 %	7.7%
SOBREPESO	33.3 %	31.0 %	42.1 %	30.2 %	32.1 %	46.2%
OBESIDAD	57.1 %	58.6 %	52.6 %	65.1 %	64.2 %	46.2%

Tabla 11: PACIENTES CON TA CONTROLADA POR MAPA EN RELACION A SU IMC

	TAS 24 H	TAS DIA	TAS NOCHE	TAD 24 H	TAD DIA	TAD NOCHE
NORMOPESO n =6	33.3 %	50 %	16.6 %	33.3 %	33.3 %	33.3 %
SOBREPESO n =28	25 %	32.1 %	28.5 %	46.4 %	60.7 %	39.2 %
OBESIDAD n =66	18.8 %	25.7 %	15.5%	42.4 %	51.5 %	18.8 %
TOTAL PACIENTES CONTROLADOS	21 (20.7%)	29 (28.7 %)	19 (18.8 %)	43 (42.5 %)	53 (52.4 %)	25 (24.7 %)

Atendiendo a la presencia o no de obesidad, siempre encontramos un mayor porcentaje de control arterial en los sujetos obesos en cada uno de los parámetros de control estipulados. Las mayores diferencias se encuentran en el control de la TAD en las 24 horas, donde 43 pacientes estaban controlados, siendo un 65.1% de ellos obesos.

En cuanto al control de la TA NOCTURNA mediante MAPA, solo el 9% de los obesos se controlan frente a un 20% en los no-obesos.

MONITORIZACION AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL (MAPA):

El 96% de los pacientes cumplían los requisitos de calidad exigidos para la monitorización ambulatoria de la PA, en cuatro pacientes no se alcanzó el número mínimo de mediciones horarias de la PA nocturna, no obstante el número de total de mediciones alcanzó un número suficiente para su valoración (en torno a 17 mediciones en este tramo).

Se han realizado una media (IC95%) de 64,9-68,7 mediciones de la Presión Arterial por paciente sin diferencias importantes por sexo (67,8 en hombre y 66,8 en las mujeres). Durante la mañana se realizaron una media de 48,2-50.7 (IC95%) mediciones de la PA, siendo algo mayores en las mujeres (50) con respecto a los hombres (48,4). Durante el horario nocturno se realizaron una media de 16.8-18.1 mediciones sin diferencias en cuanto a sexo.

A continuación se resumen los valores medios de los principales parámetros aportados por el MAPA. De ello se objetiva que los pacientes están mal controlados ya que los valores medios de TAS y TAD son 141 y 82 respectivamente. Estudiando la distribución de resultados en cuanto al sexo, los parámetros del MAPA no presentan diferencias significativas aunque con valores superiores en el caso de los hombres.

Tabla 12: PRINCIPALES PARAMETROS DE LA MAPA

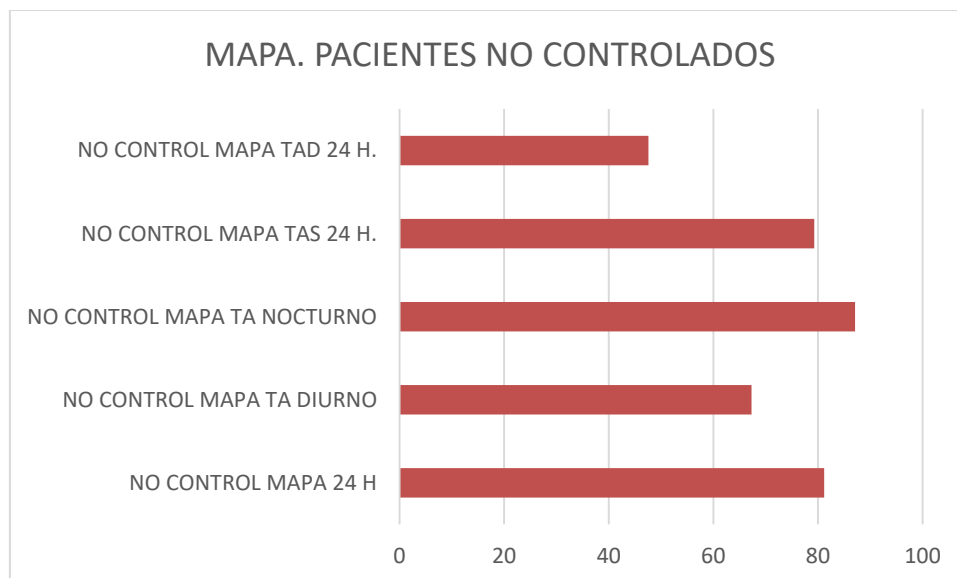
	TAS	TAD	PRESION DE PULSO
MAPA 24 H	141,70	82,9	59,22
MAPA periodo diurno	142,39	84,47	59,32
MAPA periodo nocturno	135,98	76,53	59,82

El MAPA de 24 horas pone de manifiesto que tan solo están controlados el 18.8% de los pacientes, subiendo al 32.7% cuando analizamos las cifras tensionales diurnas y reduciéndose al 12.9% cuando nos centramos en las nocturnas, es decir, el MAPA evidencia una muy elevada frecuencia de hipertensión no controlada, muy especialmente en periodo nocturno (88% de los pacientes) revisar redacción <--

Se evidencia mayor control de la PA diastólica y la mayor dificultad de control de la PA sistólica: un 20.7% de los pacientes se encuentran controlados si nos fijamos únicamente en las cifras de TAS y en el 52.4% si nos basamos en la TAD.

**Tabla 13: PORCENTAJE DE CONTROL DE LA TA SEGUN MAPA
(Criterios de la sociedad europea de HTA(43))**

	%
CONTROL MAPA 24 H	18.8
CONTROL MAPA TA DIURNO	32.7
CONTROL MAPA TA NOCTURNO	12.9
CONTROL MAPA TAS 24 H.	20.7
CONTROL MAPA TAD 24 H.	52.4



Si relacionamos los datos de control de la HTA mediante MAPA con las cifras de TA anotadas en sus historiales vemos como el grado de control óptimo baja al 13,8% y se confirma el mal control de la hipertensión en el 43.5% de los pacientes. Estas diferencias son estadísticamente significativas. (Chi cuadrado 4.16 $p < 0.032$ (DSS)). El porcentaje de pacientes con HTA de bata blanca y enmascarada se expresan en la siguiente tabla:

Tabla 14: RELACION ENTRE LOS CRITERIOS DE CONTROL DE LAS CIFRAS TENSIONALES EN LA CONSULTA Y MEDIANTE MAPA

		MAPA	
		CONTROLADOS	NO CONTROLADOS
CONTROL CLINICO TA EN CONSULTA	CONTROLADOS	VERDADERA NORMOTENSION 14 (13,8%)	HTA ENMASCARADA 38 (37,6 %)
	NO CONTROLADOS	HTA BATA BLANCA 5 (4,9 %)	HTA CONFIRMADA NO CONTROLADA 44 (43,5 %)

No existen diferencias significativas por sexos en el control de la TA según el MAPA de 24 horas, controlándose el 10.89% de los ♂ frente al 7.92 % de las ♀.

En cuanto a la valoración de los 38 casos de HTA enmascarada, es de destacar su asociación significativa con el FG pero sorprendentemente encontramos un filtrado glomerular cuantitativamente y significativamente mayor en los sujetos con HTA enmascarada (datos ajustados por la edad). Del resto de factores estudiados señalar un predominio de la natriuresis durante la mañana y la tarde frente a los que no la presentan este tipo de HTA.

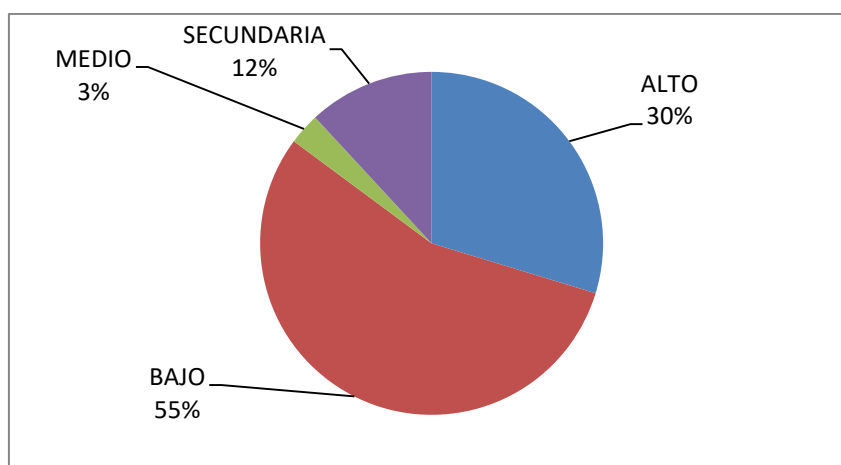
Tabla 15: VARIABLES DIFERENCIADAS CON/SIN PRESENCIA DE LA HTA ENMASCARADA

		TA_ENMASCARADA				Valor P
		NO n = 63		SI n = 38		
		Media	Recuento	Media	Recuento	
SEXO	HOMBRE		37		17	
	MUJER		26		21	
EDAD		60,1		58,2		0.315
IMC		31,86		32,10		0.804
MDRD_IDMS		80,834		89,988		0.005
NATRURESIS 24		4510,29		4636,41		0.719
Natriuresis matutina (mg)		1283,32		1347,29		0.667
Natriuresis vespertina (mg)		1385,46		1586,50		0.213
Natriuresis noche (mg)		1841,51		1702,63		0.462
ALBUMINURIA 24 H		62,11		32,44		0.577
Nº PRINC. ACTIV. ANTI-HTA		2		2		0.783
ANTIGÜEDAD COMO HIPERTENSO		10.76		11.78		0.611

VALORACION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Atendiendo al SCORE obtenido de la aplicación de consulta DIRAYA, la mayoría de los pacientes (55,4%) tienen un riesgo cardiovascular bajo, y un riesgo superior al 5% o en prevención secundaria, el 41.5 % de los pacientes. Atendiendo a la edad de los pacientes del estudio, este riesgo denota elevadas cifras de PA e hiperlipemia.

Ilustración 4: CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES ATENDIENDO A SU SCORE



La albuminuria por valoración de la primera orina matutina de los pacientes, evidencia normalidad en el 90% de los casos y un 10% de pacientes con valores anormales.

Tabla 16: ALBUMINURIA (Albumina/Creatinina mg/g)

	Frecuencia	%
A1-NORMAL (<30)	91	90
ALBUMINURIA ALTA (30-330)	9	8.9
ALBUMINURIA MUY ALTA (>300)	1	0.9

Atendiendo a estos resultados, se ha clasificado la Enfermedad Renal Crónica en los pacientes estudiados en uso de la última Guía KDIGO 2012 (66). Se encuentran sin riesgo renal un total de 86 pacientes y 15 con riesgo aumentado (14,8%), en los cuales se constata una natriuresis diaria media significativamente muy superior.

En las siguientes tablas, los colores muestran el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metaanálisis de cohortes de población general. El riesgo menor corresponde al color verde (categoría “bajo riesgo”; si no hay datos de lesión renal, no se puede catalogar siquiera como ERC), seguido del color amarillo (riesgo “moderadamente aumentado”), naranja (“alto riesgo”) y rojo (“muy alto riesgo”), que expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados(66).

Tabla 17: Clasificación de la ERC según las guías KDIGO 2012

		ALBUMINURIA NORMAL	ALBUMINURIA ALTA	ALBUMINURIA MUY ALTA
G1	FG >90	29	5	0
G2	FG 89-60	57	4	0
G3a	FG 59-45	4	0	1
G3b	FG 44-30	1	0	0
TOTALES		91	9	1
%		90 %	8.9%	

CATERGORIA DEL RIESGO RENAL	N	Na 24 h.	
BAJO RIESGO	86	4489.83	
MODERADAMENTE AUMENTADO	13	4956,96	(n = 15) 5728.51
ALTO RIESGO	1	3433.67	
MUY ALTO RIESGO	1	8794.91	

La hemoglobina glicosilada media de los 27 pacientes diabéticos fue del 6'9 % (± 0.91).

CORRELACIONES DEL FRACCIONAMIENTO DE LA NATRIURESIS

No se evidencian diferencias significativas en la natriuresis por tramos horarios diferenciando a los pacientes obesos de los no-obesos.

En cuanto a la composición grasa corporal, llama la atención que la mayor natriuresis nocturna la presentan los pacientes con menor contenido de grasa. Dado que la población es eminentemente obesa y que tan solo había un paciente con menos del 20% de contenido de grasa, haría falta disponer de más pacientes en este intervalo para poder obtener resultados valorables.

Los sujetos con un porcentaje de grasa superior al 30% presentan menor natriuresis que los sujetos con porcentaje de grasa igual o inferior al 30%, siendo significativo en el caso de la natriuresis de 24 h. y en la natriuresis vespertina.

Tabla 18: RELACION ENTRE GRASA CORPORAL Y NATRIURESIS DIARIA POR TRAMOS HORARIOS

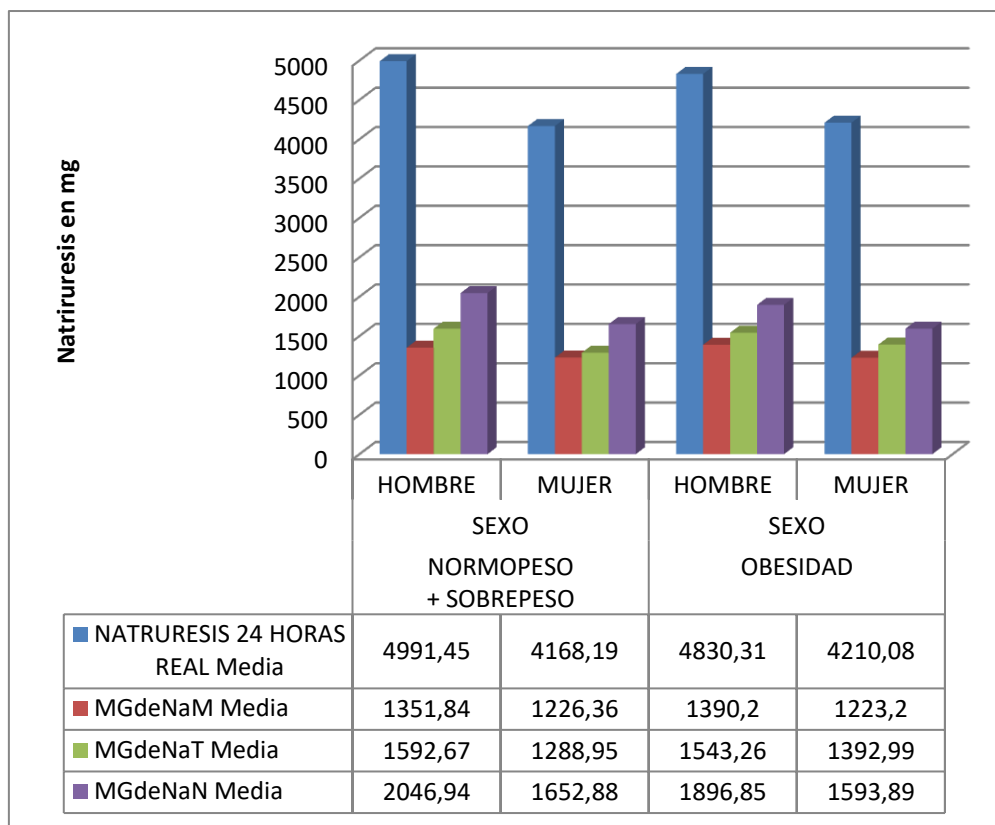
	≤30 % N=26	>30% N=27	Valor P
Natriuresis 24 h. (mg)	5297,55	4301,27	0,009
Natriuresis matutina (mg)	1440,55	1261,22	0,275
Natriuresis vespertina (mg)	1842,70	1328,81	0,003
Natriuresis noche (mg)	2014,30	1711,24	0,146

Cuando comparamos la natriuresis en relación con el IMC, podemos constatar un incremento progresivo de la natriuresis diaria con el IMC, pero no podemos decir que existan diferencias en cuanto al fraccionamiento horario.

Tabla 19: RELACION ENTRE IMC Y NATRIURESIS DIARIA POR TRAMOS

	CLASIFICA IMC			Valor p
	NORMOPESO N=6	SOBREPESO N=28	OBESIDAD N=66	
Natriuresis 24 h. (mg)	4378,05	4564,25	4571,11	0.96
Natriuresis matutina (mg)	1204,40	1298,29	1320,41	0.92
Natriuresis vespertina (mg)	1378,70	1432,42	1480,46	0.93
Natriuresis noche (mg)	1794,95	1833,54	1770,24	0.95

Ilustración 5. NATRIURESIS (mg) EN HOMBRES Y MUJERES ATENDIENDO A SU IMC



Cuando analizamos la natriuresis y su relación con los antihipertensivos, no se evidencian diferencias significativas en la natriuresis diaria ni por tramos horarios entre cada uno de los diferentes antihipertensivos, si bien sí que se constatan mayores diferencias entre los pacientes que toman diuréticos y fármacos que bloquean el SRAA

Tabla 20: NATRIURESIS (g. de Na) DIFERENCIADA POR CADA TIPO DE ANTIHIPERTENSIVO

		DIU		ASOCIADOS		BLOQUEO SRAA		CALC_ANTAG		BBLOQ	
		NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI
		N=46	N=55	N=68	N=33	N=13	N=88	N=72	N=29	N=72	N=29
Natriuresis matutina	Media	1,25	1,35	1,29	1,36	1,14	1,33	1,34	1,22	1,35	1,20
Natriuresis vespertina	Media	1,30	1,59	1,36	1,71	1,38	1,47	1,52	1,31	1,42	1,56
Natriuresis noche	Media	1,61	1,94	1,76	1,86	1,74	1,80	1,72	1,96	1,81	1,75
Natriuresis 24 h.	Media	4,16	4,89	4,40	4,92	4,26	4,60	4,59	4,48	4,58	4,51

Si focalizamos nuestra atención sobre la relación entre el uso de los antihipertensivos y la natriuresis total y fraccionada por cada uno de los tramos horarios, observamos como el mayor número de principios activos antihipertensivos se encuentra en pacientes con mayor natriuresis.

Tabla 21: RELACION ENTRE EL NUMERO DE PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIHIPERTENSIVOS Y LA NATRIURESIS DIARIA Y POR TRAMOS HORARIOS

	NUMERO DE PRINCIPIOS ACTIVOS			Valor p
	1 N=27	2 N=38	3 o MÁS N= 36	
Natriuresis 24 h. (mg)	4119,57	4718,04	4717,17	0.29
Natriuresis matutina (mg)	1231,03	1471,13	1191,81	0.20
Natriuresis vespertina (mg)	1311,54	1443,69	1591,64	0.37
Natriuresis noche (mg)	1576,99	1803,21	1933,73	0.31

En cuanto a la influencia de los tratamientos antihipertensivos sobre la natriuresis se constata un ligero aumento durante la tarde y la noche en el grupo de los 56 pacientes que tomaban IECAS, únicamente los diuréticos presento diferencias significativas.

Tabla 22: NATRIURESIS EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON IECAS

	NO N=55	SI N=56	Valor p
Natriuresis 24 h. (mg)	4482,46	4618,24	0.69
Natriuresis matutina (mg)	1327,72	1291,05	0.80
Natriuresis vespertina (mg)	1429,64	1486,38	0.71
Natriuresis noche (mg)	1725,10	1840,81	0.53

La natriuresis en todos los tramos horarios fue siempre más alta en el grupo de pacientes bajo tratamiento con sustancias que bloquean el sistema Renina-Angiotensina.

Tabla 23: NATRIURESIS Y BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

	NO N=13	SI N=88	Valor p
Natriuresis 24 h. (mg)	4255,52	4602,39	0.49
Natriuresis matutina (mg)	1135,32	1332,81	0.35
Natriuresis vespertina (mg)	1380,06	1473,07	0.69
Natriuresis noche (mg)	1740,14	1796,51	0.83

Si nos centramos en el uso de los diuréticos, como era de esperar, existe una mayor eliminación cuando se utilizan estos, con significación estadística en la natriuresis diaria.

Tabla 24: NATRIURESIS y USO DE DIURETICOS

	DIURETICOS N=55	NO N=46	Valor p
Natriuresis 24 h. (mg)	4890,11	4160,34	0.03
Natriuresis matutina (mg)	1353,09	1252,74	0.48
Natriuresis vespertina (mg)	1594,43	1301,68	0.06
Natriuresis noche (mg)	1942,60	1605,92	0.06

En cuanto a la influencia de los b-bloqueantes, calcioantagonistas y ARA-2 no se pueden destacar diferencias significativas en la natriuresis.

Al revisar la relación de las cifras tensionales en la clínica, constatamos que no existen diferencias significativas en la natriuresis diaria en función del control de la TAS, si bien los pacientes no-controlados presentan mayores cifras de natriuresis nocturna. No encontramos por tanto asociación entre el grado de control de la PA clínica y natriuresis.

En cuanto a las cifras de la TAD se evidencia un cambio en el patrón natriurético al presentar mayores cifras en la natriuresis diaria en los no-controlados. En ambos grupos se constata el predominio de la natriuresis nocturna sobre los otros dos tramos horarios. No se evidencian diferencias estadísticas entre ninguno de los grupos.

En resumen, no encontramos ninguna asociación entre el grado de control de la PA clínica y la natriuresis.

Tabla 25: NATRIURESIS POR TRAMOS HORARIOS y GRADO DE CONTROL DE LA TAS y TAD CLINICA

	TAS CLINICA		TAD CLINICA	
	CONTROLADA N=55	NO CONTROLADA N=46	CONTROLADA N=79	NO CONTROLADA N=22
	Media	Media	Media	Media
Natriuresis 24 h. (mg)	4586,09	4523,84	4487,12	4811,35
Natriuresis matutina (mg)	1318,71	1293,85	1258,23	1483,88
Natriuresis vespertina (mg)	1537,38	1369,89	1426,67	1584,72
Natriuresis noche (mg)	1730,01	1860,10	1802,21	1742,74

Tabla 26: NATRIURESIS EN CUANTO AL CONTROL DE CIFRAS TENSIONALES EN LA CLINICA

	TA CLINICA CONTROLADA		Valor p
	NO N=49	SI N=52	
Natriuresis 24 h. (mg)	4520,79	4592,56	0.83
Natriuresis matutina (mg)	1295,59	1318,50	0.87
Natriuresis vespertina (mg)	1377,42	1539,95	0.29
Natriuresis noche (mg)	1847,78	1734,11	0.53
EDAD	59.9	58.9	

Cuando estudiamos particularmente a los pacientes con una **HTA resistente**, la natriuresis es superior en los tramos nocturno y vespertino. Señalar que la media de edad de los pacientes con HTA resistente era significativamente mayor (62.5 años frente a los 58.3 años). No hay diferencia alguna por sexos en los pacientes con este tipo de hipertensión.

Tabla 27: NATRIURESIS E HTA RESISTENTE.

	HTA RESISTENTE		Valor p
	NO N=77	SI N=24	
Natriuresis 24 h. (mg)	4482,49	4799,16	0.42
Natriuresis matutina (mg)	1326,24	1246,89	0.63
Natriuresis vespertina (mg)	1412,08	1618,36	0.26
Natriuresis noche (mg)	1744,17	1933,91	0.37

Si estudiamos la **influencia de la HTA resistente sobre la albuminuria** (mg/dl) constatamos que la excreción urinaria de albumina es superiores en los sujetos con HTA resistente. Idéntico patrón se presenta en el caso de la relación con la alb/creatinina en orina matutina, que llega incluso a tener más de tres veces el valor de los que no presentan HTA resistente.

Tabla 28: RELACION DE LA ALBUMINURIA EN LA HTA RESISTENTE

	HTA_RESISTENTE		Valor p
	NO N=77	SI N=24	
ALB/CREAT matutina	14,0	45,2	0.13
ALBUMINA MAÑANA	2,8	3,6	0.16
ALBUMINA TARDE	1,6	6,4	0.10
ALBUMINA NOCHE	1,4	4,5	0.09

Los sujetos con **HTA no controlada** (MAPA) tienen mayor excreción urinaria de sodio (24 horas). Sin embargo, destaca que la natriuresis nocturna es más elevada en los sujetos con PA controlada (Tabla 30).

Tabla 29: NATRIURESIS DIARIA Y POR TRAMOS HORARIOS y CONTROL DE LA TENSION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA MEDIANTE MAPA

	CONTROLMAPA_TAS		Valor p	CONTROLMAPA_TAD		Valor p
	NO N=80	SI N=21		NO N=58	SI N=43	
Natriuresis 24H (mg)	4639,13	4247,70	0.34	4673,18	4402,04	0.42
Natriuresis matutina (mg)	1356,09	1121,86	0.18	1447,21	1118,78	0.02
Natriuresis vespertina (mg)	1509,41	1277,04	0.22	1548,74	1342,88	0.19
Natriuresis noche (mg)	1773,63	1848,80	0.73	1677,22	1940,38	0.15

El control global de las cifras tensionales mediante MAPA de 24 h se observa una mayor natriuresis diaria en los pacientes con HTA no controlada, y persiste el fenómeno anteriormente descrito de mayor natriuresis nocturna en los sujetos con TAS y TAD controlada.

Estas diferencias no se vieron modificadas por otras variables como edad, antigüedad del diagnóstico de la hipertensión, ni por el número de principios activos antihipertensivos usados en ambos grupos (2 principios activos)

Tabla 30: NATRIURESIS DIARIA Y POR TRAMOS HORARIOS y CONTROL DE LA TENSION ARTERIAL MEDIANTE MAPA

	NO CONTROLADO N=82	CONTROLADO N=19	Valor p
Natriuresis 24 h. (mg)	4658,71	4121,99	0.21
Natriuresis matutina (mg)	1369,49	1039,37	0.07
Natriuresis vespertina (mg)	1507,91	1259,07	0.21
Natriuresis noche (mg)	1781,31	1823,55	0.85

Entre las variables antropométricas, encontramos que las cifras de sodio en orina presentan diferencias según la edad una vez ajustados los resultado por filtrado glomerular. Los sujetos con edades iguales o superiores a 65 años tienen una menor natriuresis matutina. Otra variable que afecta la excreción urinaria de sodio es el sexo, la natriuresis de 24 horas es significativamente superior en los varones.

Tabla 31: NATRIURESIS MEDIA ATENDIENDO A LOS GRUPOS DE EDAD

	EDAD		Valor p
	<65 N=63	≥65 N=38	
NATRIURESIS 24 H. (MG)	4783,99	4182,65	0.084
Natriuresis matutina (mg)	1469,60	1038,45	0.003
Natriuresis vespertina (mg)	1610,24	1213,83	0.013
Natriuresis noche (mg)	1704,14	1930,37	0.230

Tabla 32: DISTRIBUCIÓN DE LA NATRIURESIS POR GRUPOS DE EDAD Y SEXOS

	EDAD	NATRIURESIS 24 H. (MG)	Natriuresis matutina (mg)	Natriuresis vespertina (mg)	Natriuresis noche (mg)
HOMBRE	<65 N=63	5323,74	1613,84	1827,19	1882,70
	≥65 N=38	4222,46	1038,75	1163,95	2019,76
MUJER	<65 N=63	4226,82	1320,71	1386,29	1519,81
	≥65 N=38	4127,89	1038,02	1282,42	1807,45
Valor p		0.043	0.282	0.188	0.079

No existen diferencias significativas en la natriuresis diaria de los pacientes atendiendo a la presencia de normopeso, sobrepeso y obesidad. Aunque como hemos comentado anteriormente si existen diferencias en cuanto al sexo.

Si nos centramos en la posible influencia que el uso habitual del salero en la mesa podemos evidenciar que la media de la natriuresis es superior en la tarde y noche, pero el escaso número de pacientes que utilizaban salero no nos permite extraer conclusiones.

Si nos centramos en la natriuresis atendiendo al control o no de las cifras tensionales por determinación clínica en base a la última Guía Europea (10), no encontramos diferencias entre ambos grupos, si bien persiste en ambos la existencia de natriuresis mayor en la noche, en especial en los no-controlado. No se puede decir que las diferencias entre grupos se debieran a la edad.

Cuando obtenemos los resultados del control de las cifras tensionales al utilizar el MAPA, podemos constatar que el 20.8% de los pacientes se encuentran plenamente controlados y el 79.2% tienen cifras semicontroladas (controlan TAD o la TAS).

Tabla 33: CONTROL DE LA TA DURANTE LAS 24 H

	Frecuencia	Porcentaje
CONTROLADO	21	20,8
SEMICONTROLADO	80	79,2

Tabla 34: CONTROL DE LA TAS DURANTE LAS 24 H

	Frecuencia	Porcentaje
CONTROLADO	21	20,8
NO CONTROLADO	80	79,2

Tabla 35: CONTROL DE LA TAD DURANTE LAS 24H

	Frecuencia	Porcentaje
CONTROLADO	43	42,6
NO CONTROLADO	58	57,4

Se observan que están controlados (PAS y PAD) UN 25,7%. Control de una de ellas (PAS o PAD) el 29,7% y no control de ninguna de ellas el 44,6%.

Tabla 36: CONTROL DE LA TA DURANTE EL DIA

	Frecuencia	Porcentaje
CONTROLADO	26	25,7
SEMICONTROLADO	30	29,7
NO CONTROLADO	45	44,6

Tabla 37: CONTROL DE LA TAS DURANTE EL DIA

	Frecuencia	Porcentaje
CONTROLADO	29	28,7
NO CONTROLADO	72	71,3

Tabla 38: CONTROL DE LA TAD DURANTE EL DIA

	Frecuencia	Porcentaje
CONTROLADO	53	52,5
NO CONTROLADO	48	47,5

En cuanto al control tensional de la noche, se incrementan el porcentaje de no controlados que llegan al 69.3%, y en cifras muy similares los controlados (12.9%) y los

semicontrolados (17,8%). Todo ello motivado por un mayor porcentaje de pacientes no controlados en la TAS nocturna.

Tabla 39 CONTROL DE LA TA DURANTE LA NOCHE

	Frecuencia	Porcentaje
CONTROLADO	13	12,9
SEMICONTROLADO	18	17,8
NO CONTROLADO	70	69,3

Tabla 40: CONTROL DE LA TAS DURANTE LA NOCHE

	Frecuencia	Porcentaje
CONTROLADO	19	18,8
NO CONTROLADO	82	81,2

Tabla 41: CONTROL DE LA TAD DURANTE LA NOCHE

	Frecuencia	Porcentaje
CONTROLADO	25	24,8
NO CONTROLADO	76	75,2

El análisis de la natriuresis por tramos y su asociación con el grado de control en MAPA revela que la natriuresis en los pacientes no controlados es algo más elevada excepto en el tramo nocturno, donde se invierte esta característica.

Los sujetos con TAD no controlada respecto a los controlados presentan una natriuresis significativamente superior en el tramo matutino. Este mismo patrón acontece cuando nos limitamos al control de cifras tanto en TAS como en TAD en todo el día.

Tabla 42: RELACION ENTRE EL CONTROL DE LA TA MEDIANTE MAPA Y LA NATRIURESIS DE 24 H Y SU FRACCIONAMIENTO EN EL DÍA

	MAPA_CONTR_G		Valor p	MAPA_CONTR_TAS_G		Valor p	MAPA_CONTR_TAD_G		Valor p
	CONTROLADO	NO CONTROLADO		CONTROLADO	NO CONTROLADO		CONTROLADO	NO CONTROLADO	
	N= 19	N= 82		N= 21	N= 80		N= 43	N= 58	
	Media	Media		Media	Media		Media	Media	
Natriuresis 24 h. (mg)	4121,99	4658,71	0.215	4247,70	4639,13	0.349	4402,04	4673,18	0.429
Natriuresis matutina (mg)	1039,37	1369,49	0.071	1121,86	1356,09	0.185	1118,78	1447,21	0.022
Natriuresis vespertina (mg)	1259,07	1507,91	0.213	1277,04	1509,41	0.228	1342,88	1548,74	0.192
Natriuresis noche (mg)	1823,55	1781,31	0.857	1848,80	1773,63	0.739	1940,38	1677,22	0.154

Cuando estudiamos la natriuresis diaria y su fraccionamiento en el día se repite el patrón de presentar una natriuresis global mayor en el grupo de no controlados, así como mayor natriuresis en la mañana y tarde en el no controlado, pasando a tener mayor natriuresis nocturna el grupo de los controlados.

Valorando la natriuresis durante la noche siguen teniendo un idéntico patrón global en la noche, pero resulta representativa estadísticamente la diferencia de la diuresis de la mañana más elevada en el grupo de los no controlados.

Tabla 43: CONTROL DE LA TA DURANTE EL DIA Y LA NOCHE CON LA NATRIURESIS DE 24 H Y SU FRACCIONAMIENTO EN EL DIA

	CONTROL MAPA DIA		Valor p	CONTROL MAPA NOCHE		Valor p
	NO CONTROLADO N= 75	CONTROLADO N= 26		NO CONTROLADO N= 88	CONTROLADO N= 13	
	Media	Media		Media	Media	
NATRIURESIS 24 H. (mg)	4660,10	4262,48	0.305	4667,90	3812,06	0.089
Natriuresis matutina (mg)	1382,43	1090,90	0.075	1372,35	867,60	0.017
Natriuresis vespertina (mg)	1534,47	1249,43	0.110	1489,02	1272,06	0.353
Natriuresis noche (mg)	1743,19	1922,15	0.393	1806,52	1672,40	0.624

Si analizamos la presentación de la TAS y TAD durante la noche, los resultados cambian. Ambas presentan un incremento de la natriuresis diaria en el grupo de los no controlados, así como en la mañana y en la tarde. Pero en el tramo nocturno, presentan mayor natriuresis los controlados en las cifras de TAS y los no controlados en la TAD. Es curioso ver como resulta significativa tan solo la diferencia de la natriuresis de la mañana analizando la TAD durante la noche.

Tabla 44: RELACION ENTRE LA TA MEDIANTE MAPA DURANTE LA NOCHE CON LA NATRIURESIS DE 24 H Y SU FRACCIONAMIENTO EN EL DIA

	MAPA CONTROL TAS NOCHE		Valor p	MAPA CONTROL TAD NOCHE		Valor p
	CONTROLADO N= 19	NO CONTROLADO N= 82		CONTROLADO N= 25	NO CONTROLADO N= 76	
	Media	Media		Media	Media	
Natriuresis 24 h. (mg)	4278,84	4622,36	0.429	4150,28	4691,77	0.167
Natriuresis matutina (mg)	1035,40	1370,41	0.067	1042,48	1394,53	0.033
Natriuresis vespertina (mg)	1360,54	1484,40	0.537	1378,02	1488,42	0.543
Natriuresis noche (mg)	1882,90	1767,56	0.623	1729,78	1808,82	0.710

Cuando analizamos la variación de las cifras tensionales tanto para la TAS como para la TAD en la noche, podemos constatar que en ambos predominan los non dipper.

Ilustración 6: CUANTIFICACION DE PATRONES DIPPER Y NON DIPPER RESPECTO A LA TAS

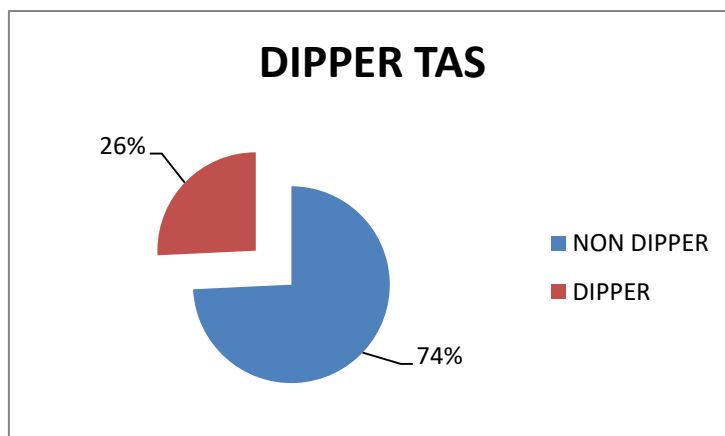
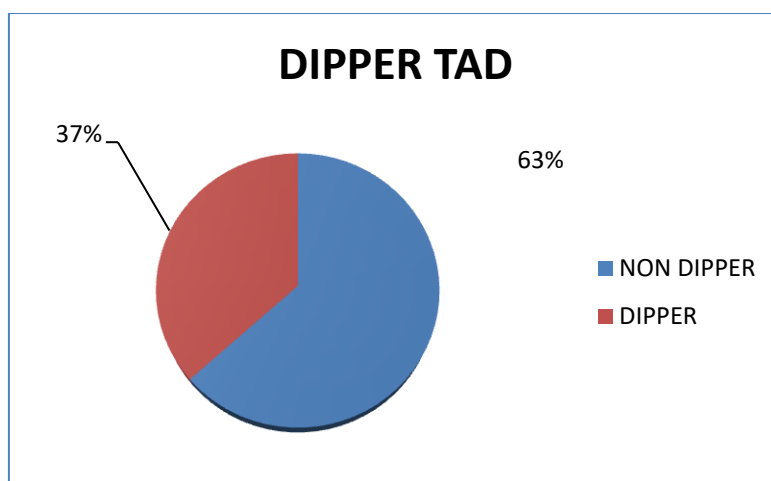


Ilustración 7: CUANTIFICACION DE PATRONES DIPPER Y NON DIPPER RESPECTO A LA TAD



Quando analizamos la distribución de la natriuresis con respecto a los patrones dipper de la PAS, constatamos que la natriuresis diaria es mayor en los dipper, predominando en estos una mayor natriuresis vespertina (Tabla 45).

Quando consideramos la PAD, también se observa este mismo comportamiento.

Tabla 45: CARACTERÍSTICAS DE LA NATRIURESIS DIARIA Y POR TRAMOS HORARIOS FRENTE A PATRONES DIPPER Y NON DIPPER EN LA TAS Y TAD

	DIPPER TAS		Valor p	DIPPER TAD		Valor p
	NON DIPPER	DIPPER		NON DIPPER	DIPPER	
	N= 75	N= 26		N= 64	N= 37	
	Media	Media		Media	Media	
Natriuresis 24 h. (mg)	4401,11	5009,56	0.115	4420,07	4795,87	0.285
Natriuresis matutina (mg)	1276,32	1397,00	0.464	1281,20	1352,67	0.633
Natriuresis vespertina (mg)	1319,96	1868,23	0.002	1344,06	1663,55	0.047
Natriuresis noche (mg)	1804,83	1744,34	0.773	1794,81	1779,65	0.936

Los diferentes patrones de la PA (dipper y nondipper) no se vieron afectados por otras variables como edad, peso, IMC o función renal.

Tabla 46: VALORES MEDIOS DE EDAD, PESO, IMC Y MDRD EN LOS SUBGRUPOS DIPPER Y NONDIPPER TAS

	DIPPER SISTOLICO SI / NO	
	NON DIPPER	DIPPER
	Media	Media
EDAD	59,5	58,8
PESO	82,9	85,1
IMC	31,72	32,62
MDRD	84.27	84.29

Tabla 47: COMPORTAMIENTO DE LA TAS SEGÚN LA EDAD

		DIPPER TAS			
		NON DIPPER N=75		DIPPER N=26	
		Recuento	%	Recuento	%
EDAD	<65	46	73,0%	17	27,0%
	≥65	29	76,3%	9	23,7%

Cuando se analiza la asociación entre control de la TAS de 24 h. (MAPA) y su comportamiento durante la noche, se comprueba que un gran porcentaje de sujetos (84.7%) no están controlados a pesar de su patrón dipper, porcentaje similar (80%) a la falta de control en aquellos casos sin descenso nocturno adecuado de la TAS.

El análisis de la excreción urinaria de sodio en los tramos diferentes del día y su relación con el comportamiento de la PA evidencia que los sujetos con descenso nocturno de la PA (dipper) presentan una natriuresis vespertina significativamente mayor que los sujetos non dipper.

Tabla 48: DESCENSO LA TAS NOCTURNA Y GRADO DE CONTROL DE LA TA 24 HORAS

		DIPPER TAS- N	
		NON DIPPER N=75	DIPPER N=26
MAPA 24 HORAS CONTROLADO	NO N=82	60 (80%)	22 (84.7%)
	SI N=19	15 (20%)	4 (15.3%)

P=0.42

	DIPPER TAS- N		Valor p
	NON DIPPER N=75	DIPPER N=26	
Natriuresis 24 h. (mg)	4401,11	5009,56	0.115
Natriuresis matutina (mg)	1276,32	1397,00	0.464
Natriuresis vespertina (mg)	1319,96	1868,23	0.002
Natriuresis noche (mg)	1804,83	1744,34	0.773
Na/h_M	0,18	0,20	0.464
Na/h_T	0,19	0,27	0.002
Na/h_N	0,18	0,17	0.773
Na/h_24H	0,18	0,21	0.115

El estudio de MAPA 24H pone de manifiesto un elevado porcentaje de sujetos con HTA nocturna (88%), siendo relevante la constatación que de éstos, un 10.2% de sujetos tienen únicamente HTA nocturna.

Tabla 49: RELACION ENTRE EL CONTROL DE LA PA DURANTE TODO EL DIA CON EL CONTROL DE LA PA DURANTE LA NOCHE

		MAPA NOCHE CONTROLADO GUIA EUROPEA	
		NO	SI
		Recuento	Recuento
MAPA 24 HORAS CONTROLADO GUIA EUROPEA	NO	79 (89.7%)	3 (23%)
	SI	9 (10.2%)	10 (76.9%)

Respecto al control durante el periodo de actividad, se constata que el 67.3% de los pacientes con valores elevados de PA durante las 24 h. tienen falta de control diurno.

Tabla 50: CONTROL DE LA PA 24 HORAS Y CONTROL DE LA PA DURANTE EL DIA

		MAPA DIA CONTROLADO GUIA EUROPEA	
		NO	SI
		Recuento	Recuento
MAPA 24 HORAS CONTROLADO GUIA EUROPEA	NO	68 (67.3%)	14 (13.9%)
	SI	0	19 (18.8%)

El estudio de la excreción urinaria de sodio en las 24 h. y en los diversos periodos del día estudiados, evidencia una buena correlación entre la natriuresis total diaria con la

fraccionada en la mañana, tarde y noche. Esta correlación fue mayor (R: 0.81) entre natriuresis 24 h. y la natriuresis del tramo vespertino.

Tabla 51: CORRELACION ENTRE LA NATRIURESIS DE 24 H CON SUS FRACCIONAMIENTOS DURANTE EL DIA

		NATRIURESIS 24 H. (g)	Natriuresis matutina (g)	Natriuresis vespertina (g)	Natriuresis noche (g)
NATRIURESIS 24 H. (g)	Correlación de Pearson	1	0,619**	0,816**	0,668**
	Sig. (bilateral)		0,000	0,000	0,000
Natriuresis matutina (g)	Correlación de Pearson	0,619**	1	0,451**	-0,025
	Sig. (bilateral)	0,000		0,000	0,805
Natriuresis vespertina (g)	Correlación de Pearson	,816**	,451**	1	,301**
	Sig. (bilateral)	0,000	0,000		0,002
Natriuresis noche (g)	Correlación de Pearson	,668**	-,025	,301**	1
	Sig. (bilateral)	0,000	0,805	0,002	
** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).					

Mediante regresión múltiple analizamos qué variables de entre aquellas asociadas significativamente con la excreción de sodio podrían ser predictores de los valores de la natriuresis (24 horas) en la población estudiada. Concretamente por sus implicaciones clínicas se valoró la contribución del sexo, grupo de edad, la presencia de obesidad, valores de la relación Albumina/Creatinina matutina, uso de diuréticos, TAS promedio de 24 horas y MDRD como medida de filtrado glomerular. Las variables asociadas conjuntamente con la natriuresis han resultado ser sexo, edad, uso de diuréticos y albumina/creatinina matutina. Encontramos que la eliminación de sodio es mayor en hombres, en los menores de 65 años, aquellos que emplean diuréticos y que presentan mayores cifras de Albumina/Creatinina aislada.

Tabla 52: VARIABLES PREDICTORAS DE LA NATRIURESIS DE 24 HORAS.

Modelo	Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	Beta			Límite inferior	Límite superior
Constante)		3,166	,002	2609,893	11396,019
ALB_CREAT_AISLADA	,221	2,254	,027	,494	7,811
OBESIDAD	-,086	-,897	,372	-990,172	373,973

PROM_SIS_G	-,096	-,809	,421	-33,917	14,280
DIU	,224	2,340	,021	114,994	1404,543
MDRD_IDMS	,048	,465	,643	-16,324	26,294
SEXO	-,213	-2,238	,028	-1360,359	-81,255
GRUPOS DE EDAD	-,181	-1,799	,075	-454,316	22,459
MAPA 24h CONTROLADO GUIA EUROPEA	-,147	-1,236	,220	-1656,811	385,798

R: 0.44. F2.855. p: 0.007

En el estudio de la asociación de la natriuresis con FRCV, enfermedades clínicas asociadas y LOD, se constata en nuestra muestra una gran prevalencia de obesidad, sobrepeso, hipercolesterolemia y diabetes. Un total de 14 sujetos presentaban alguna forma de enfermedad cardiovascular asociada. La prevalencia de insuficiencia renal (filtrado glomerular <60 ml/min/1,73) fue del 5.94%. La LOD más prevalente era el aumento de la excreción de albumina. Un único paciente tenía como antecedente personal la HVI, aunque durante el periodo de estudio se detectaron dos nuevos casos de pacientes que cumplían criterios electrocardiográficos de HVI, los cuales fueron confirmados tras su estudio ecocardiográfico en el Servicio de Cardiología del hospital de referencia. Ambos pacientes presentaban una alta ingesta de sodio y fueron incluidos en el análisis sin contemplar la presencia de HVI.

El análisis de la asociación de los FRCV y natriuresis diaria y la fraccionada en el día, evidencia que en la obesidad no existen diferencias en la excreción urinaria de sodio con relación a la encontrada en los no-obesos. Es de destacar que los sujetos con DM tienen una menor excreción urinaria de sodio en periodo diurno (matutino y vespertino) y mayor natriuresis nocturna en comparación con los no-diabéticos. También se comprobó la ausencia de efecto del tabaco y de las alteraciones de los lípidos en la excreción urinaria de sodio.

Tabla 53: PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

OBESIDAD	67	66.3%
DISLIPEMIAS	43	42.5%
SOBREPESO	28	27.7%
DIABETES	27	26.7%
TABAQUISMO	17	16.8%

Tabla 54: NATRIURESIS DIARIA Y POR TRAMOS Y FRCV

	OBESIDAD		Valor p	DM		Valor p	TABACO		Valor p
	NO N=34	SI N=66		NO N=74	SI N=27		NO N=88	SI N=13	
	Media	Media		Media	Media		Media	Media	
Natriuresis 24 h. (mg)	4531,39	4571,11	0.912	4635,73	4343,99	0.446	4559,18	4548,02	0.982
Natriuresis matutina (mg)	1281,72	1320,41	0.800	1398,79	1056,86	0.034	1263,60	1603,77	0.112
Natriuresis vespertina (mg)	1422,94	1480,46	0.729	1551,29	1213,91	0.055	1448,40	1547,07	0.673
Natriuresis noche (mg)	1826,73	1770,24	0.771	1685,65	2073,22	0.059	1847,18	1397,18	0.098

	ANTECEDENTES HIPERCOLESTEROLEMIA		Valor p	ANTECEDENTES DISLIPEMIA MIXTA		Valor p	ANTECEDENTES HIPERTRIGLICERIDEMIA		Valor p
	NO N=58	SI N=43		NO N=97	SI N=4		NO N=96	SI N=5	
	Media	Media		Media	Media		Media	Media	
Natriuresis 24 h. (mg)	4561,85	4552,20	0.978	4561,30	4471,30	0.918	4545,53	4792,23	0.753
Natriuresis matutina (mg)	1360,03	1236,37	0.395	1317,83	1054,18	0.475	1320,89	1048,14	0.411
Natriuresis vespertina (mg)	1508,67	1396,92	0.481	1463,97	1391,47	0.857	1458,91	1503,10	0.903
Natriuresis noche (mg)	1693,14	1918,90	0.222	1779,51	2025,66	0.600	1765,73	2240,99	0.259

Cuando valoramos los FRCV en su conjunto, observamos como 11 sujetos no tenían FRCV adicionales a la HTA, 42 tenían un único factor de riesgo, en 30 casos concurrían dos FRCV y 18 sujetos tenían 3 o más FRCV además de la hipertensión. No se evidenció una relación entre número de FRCV y natriuresis.

Tabla 55: RELACION DE LA NATRIURESIS DIARIA Y POR TRAMOS CON LA CUANTIA TOTAL DE FRCV PRESENTE EN LOS PACIENTES

	0	1	2	3 o MÁS	Valor p
	Media	Media	Media	Media	
Natriuresis 24 h. (mg)	4358,00	4662,60	4507,62	4518,66	0.952
Natriuresis matutina (mg)	1396,32	1303,18	1419,15	1076,57	0.437
Natriuresis vespertina (mg)	1362,99	1590,93	1416,75	1292,03	0.525
Natriuresis noche (mg)	1598,70	1768,49	1671,73	2150,06	0.287

Como ya comentamos anteriormente, al estudiar las Lesiones en los Órganos Diana (LOD) llama la atención que tan solo un 15.8% de los pacientes presenta al menos una LOD. El más frecuente fue la albuminuria en rango alto (A2 KDIGO)(66), seguido por la disminución del filtrado glomerular mediante la fórmula MDRD(74). Tan solo un paciente presentó dos LOD (albuminuria muy alta con FG<60).

Tabla 56: PRESENCIA DE LAS LOD EN LOS PACIENTES

ALBUMINURIA ALTA (A2 KDIGO)	9
DISMINUCION DEL FG <60 ml/min/1.73m2	6
ALBUMINURIA MUY ALTA (A3 KDIGO)	1
HVI	1
TOTAL PACIENTES CON LOD	16

Las Enfermedades cardiovasculares ya establecidas en los pacientes, se presentan en el 11.9% de los pacientes, siendo la más frecuente los antecedentes personales de angina, seguidos del ictus. Tan solo dos pacientes presentaron de forma simultánea dos enfermedades cardiovasculares (IAM con angina inestable).

Tabla 57: PRESENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA EN LOS PACIENTES

ANGINA	5
ICTUS	4
ARTERIOPATÍA MI	3
IAM	2
RETINOPATIA DIABETICA	0
TOTAL PACIENTES CON ECV ESTABLECIDA	12

Tabla 58: PRESENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA

	Frecuencia	%
0	89	88.1
1	10	9.90
2	2	1
Total	101	

Analizando la natriuresis diaria y fraccionada por tramos, podemos ver que hay una relación directa entre la albuminuria y la natriuresis. No se encontró asociación entre excreción urinaria de sodio, filtrado glomerular ni presencia de enfermedad cardiovascular asociada (Tabla 59).

Cuando analizamos la correlación entre la natriuresis y la presencia de albuminuria, podemos constatar valores significativamente mayores en la natriuresis diaria y la natriuresis de la tarde, en los sujetos con albuminuria alta.

Tabla 59: NATRIURESIS DIARIA Y POR TRAMOS HORARIOS EN LAS LOD

	ALBUMINURIA RANGO_KDIGO		Valor p	FG < 60		Valor p	ANGINA		Valor p
	NORMAL A1 N=85	ALBUMINURIA ALTA (A2+A3) N=16		NO N=95	SI N=6		NO N=96	SI N=5	
	Media	Media		Media	Media		Media	Media	
Natriuresis 24 h. (mg)	4433,32	5689,99	0.025	4545,41	4753,01	0.773	4568,14	4357,99	0.788
Natriuresis matutina (mg)	1282,98	1529,49	0.306	1313,38	1212,46	0.741	1327,44	922,38	0.221
Natriuresis vespertina (mg)	1403,91	1981,47	0.026	1459,23	1490,64	0.925	1456,56	1548,30	0.800
Natriuresis noche (mg)	1746,43	2179,03	0.157	1772,80	2049,91	0.474	1784,15	1887,31	0.807

	ICTUS		Valor p	CLAUDICA		Valor p	HVI		Valor p
	NO N=97	SI N=4		NO N=98	SI N=3		NO N=100	SI N=1	
	Media	Media		Media	Media		Media	Media	
Natriuresis 24 h. (mg)	4586,12	3869,52	0.410	4565,61	4300,57	0.791	4531,33	7198,71	---
Natriuresis matutina (mg)	1309,01	1267,92	0.911	1313,92	1093,98	0.604	1298,82	2163,80	---
Natriuresis vespertina (mg)	1476,96	1076,38	0.318	1466,42	1287,19	0.698	1430,41	4529,36	---
Natriuresis noche (mg)	1800,15	1525,21	0.558	1785,27	1919,40	0.804	1802,09	505,56	---

Se evidencia una relación cuantitativa (no estadística) entre la natriuresis y la presencia de Lesiones en Órganos Diana y Enfermedad Cardiovascular. La natriuresis de 24 h junto con la natriuresis de la tarde /noche resultó ser superior en los pacientes con LOD+ECV, respecto a aquellos que no la presentaban, probablemente como expresión de mayor ingesta de sal; así los pacientes con LOD+ECV tienen una natriuresis superior a 2500 mg/día, lo que representa una ingesta superior a 5 gramos diarios de sal.

Tabla 60: LOD+ECV Y NATRIURESIS

	LOD+ECV		Valor p
	NO N=73	SI N=28	
	Media	Media	
Natriuresis 24 h. (mg)	4492,24	4746,68	0.512
Natriuresis matutina (mg)	1331,64	1237,43	0.567
Natriuresis vespertina (mg)	1388,92	1669,30	0.116
Natriuresis noche (mg)	1771,69	1839,94	0.745

Tabla 61: LOD+ECV E INGESTA DE SODIO

	< 2500 mg Na/día	≥ 2500 mg Na / día
LOD	2	26

Cuando se clasifica, basado en la excreción urinaria de sodio, su ingesta diaria en grados, se constata que existe una relación directa entre albuminuria e ingesta de sodio, asociación que sin embargo no alcanza significación estadística.

Tabla 62: INGESTA DE SAL Y ALBUMINURIA MATUTINA

		Clasificación ingesta Na		
		BAJA INGESTA	MEDIA INGESTA	ALTA INGESTA
		N=14	N=37	N=50
RANGO ALBUMINURIA MATUTINA (KDIGO)	A1-NORMAL N= 85	13	30	42
	ALBUMINURIA ALTA N=15	1	7	7
	ALBUMINURIA MUJY ALTA N=1	0	0	1
MEDIA ALB/Creat (mg/g)		0,5	1,4	2,9

En el análisis global de todos los sujetos estudiados en cuanto a natriuresis 24h. es de destacar los valores tan elevados de natriuresis encontrados en nuestra población, que podrían ser representativo de elevada ingesta. Los pacientes eliminan una media de 4557 mg/día de sodio (1010-87994), lo cual equivaldrían a unos 11.62 g/día de ingesta de sal (2.58-22.43).

Esta natriuresis es significativamente diferente entre hombres y mujeres. Globalmente los hombres tienen una natriuresis de 0,68 g/día de sodio (IC95% 0.02-1.34) mayor que las

mujeres, así los valores medios de natriuresis en los varones fueron de 4,87 g/día mientras que en la mujer alcanzaron los 4,19 g/día.

Al revisar la distribución de la natriuresis a lo largo del día, se observa un incremento progresivo con cifras vespertinas superiores a las matutinas, y nocturnas frente a las vespertinas, lo cual podría estar condicionado por la evolución de la ingesta y por el periodo más largo de colección urinaria en el tramo nocturno (10 horas). Así, la natriuresis en este último tramo alcanza aproximadamente el 40% de la natriuresis diaria (Tabla 63).

Tabla 63: NATRIURESIS POR TRAMO HORARIO Y EN 24 H

	Mínimo	Máximo	Media	IC95% Media	Porcentaje de la Natriuresis 24 h
Natriuresis matutina (mg)	200,39	4301,86	1307,38	1165-1449	28.91%
Natriuresis vespertina (mg)	95,60	4529,36	1461,09	1306-1615	31.19%
Natriuresis noche (mg)	431,10	5025,73	1789,25	1608-1969	39.89%
Natriuresis 24 h. (mg)	1010,20	8794,91	4557,74	4223-4892	

Hemos obtenido la natriuresis que eliminan en los diferentes tramos horarios los sujetos del estudio en función de la clasificación de la ingesta de Na siguiendo los criterios de Uzu et al. Como podemos ver en la siguiente tabla, la excreción de sodio sigue en todos los sujetos el mismo patrón ascendente a lo largo del día, excepto en el grupo de BAJA INGESTA, en el que la natriuresis de la mañana y de la tarde es muy similar, con una casi duplicidad de cifras en la noche.

Ponderando la natriuresis en función de la duración del periodo de colección, se observa que la excreción urinaria de sodio es mayor en el tramo vespertino, en el que presumimos se excreta el sodio ingerido en el almuerzo.

Tabla 64: INGESTA DIARIA DE SAL Y NATRIURESIS POR TRAMOS HORARIOS

	Clasificación ingesta diaria de Na (g de Na+)			Valor p
	BAJA INGESTA N=14	MEDIA INGESTA N=37	ALTA INGESTA N=50	
Natriuresis matutina (g)	0,57	1,09	1,67	0.000
Natriuresis vespertina (g)	0,54	1,11	1,98	0.000
Natriuresis noche (g)	0,96	1,45	2,27	0.000
Natriuresis 24 h. (mg)	2,07	3,65	5,93	0.000

En la siguiente tabla se reflejan los valores medios de eliminación de sodio ponderados por tramos horarios.

Tabla 65: VELOCIDAD DE EXCRECCION DE SODIO (Gramos de Na+ / hora.)

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Gramos de Na+/h turno de mañana	0,03	0,61	0,18	0,102
Gramos de Na+/h turno de tarde	0,01	0,65	0,20	0,111
Gramos de Na+/h turno de noche	0,04	0,50	0,17	0,091
Gramos de Na+/h en 24H	0,04	0,37	0,18	0,070

ESTIMACION DE LA NATRIURESIS DIARIA MEDIANTE FORMULAS

Es importante en el paciente con hipertensión arterial, estimar la ingesta de sodio. Este cálculo se realiza a partir de la natriuresis de 24 horas que requiere la colección completa de orina lo que altera la normalidad del paciente. Son deseables métodos alternativos menos complejos, que normalmente se basan en formulas estimativas a partir de muestras puntuales de orina o periodos más cortos de colección.

Cuando aplicamos las fórmulas de estimación de la natriuresis diaria en muestras puntuales de orina matutina más típicas (INTERSALT(19), TANAKA(16) y KAWASAKI(17)) a las muestras que nosotros tenemos por tramos horarios, se constata que de forma global, en las tres existe una infravaloración de la natriuresis. De las tres fórmulas analizadas, la estimación de KAWASAKI es la que ha presentado una mayor aproximación con la natriuresis real diaria, siguiéndole la fórmula de INTERSALT y finalmente la de TANAKA.

En las tres formulaciones se evidencia una mayor aproximación a la natriuresis diaria cuando se utilizan en su cálculo la muestra puntual matutina mejor que la muestra completa del tramo de la noche, mañana o tarde.

Por otro lado se evidencia una mayor aproximación a la natriuresis diaria cuando se aplica la formulación de INTERSALT en los hombres más que en las mujeres. Todo lo contrario acontece en el caso de la fórmula de TANAKA, donde las diferencias con respecto a la natriuresis diaria son menores en el caso de las mujeres. Cuando se aplica la fórmula de KAWASAKI no se evidencian grandes diferencias por sexo.

Tabla 66: DIFERENCIAS DE LA NATRIURESIS ESTIMADA POR CADA UNA DE LAS FORMULAS CON APLICACIÓN EN LA ORINA AISLADA, DE LA MAÑANA, TARDE Y NOCHE CON RESPECTO A LA CUANTIFICADA EN 24 H JUNTO CON LA CORRELACION DE CADA ESTIMACIÓN CON LA NATRIURESIS MEDIA OBTENIDA.

	Media	Desv. típ.	Natriuresis Media en O24 H	DIFERENCIA	% NATRIURESIS ESTIMADA
INTERSALT_AISL	3841,12	950,20	4557,74	-716,62	84,28
INTERSALT_M	3706,10	957,15	4557,74	-851,64	81,31
INTERSALT_T	3757,04	996,86	4557,74	-800,70	82,43
INTERSALT_N	3770,03	931,94	4557,74	-787,71	82,72
TANAKA_AISL	3792,58	781,22	4557,74	-765,16	83,21
TANAKA_M	3694,43	809,33	4557,74	-863,31	81,06
TANAKA_T	3724,30	841,97	4557,74	-833,44	81,71
TANAKA_N	3719,28	661,21	4557,74	-838,46	81,60
KAWASAKI_AISL	4205,18	1116,32	4557,74	-352,56	92,26
KAWASAKI_M	4068,28	1105,49	4557,74	-489,46	89,26
KAWASAKI_T	4125,66	1207,00	4557,74	-432,08	90,52
KAWASAKI_N	4107,70	976,26	4557,74	-450,04	90,13

Tabla 67: DETERMINACION DE LA NATRIURESIS DIARIA CONSTATADA Y LA ESTIMADA CON CADA FORMULACION USANDO LA MUESTRA DE ORINA AISLADA MATUTINA Y NOCTURNA (mg de Na)

SEXO		NATRIURESIS 24 H.	INTERSALT_N	INTERSALT_AISL	TANAKA_N	TANAKA_AISLA	KAWASAKI_N	KAWASAKI_AISL
HOMBRE	Media	4875,0729	4505,0478	4516,9648	3844,7071	3816,8398	4451,9684	4426,4707
	Desv. típ.	1773,56450	498,48631	691,44507	577,82545	836,56350	850,54411	1215,91254
MUJER	Media	4193,1459	2925,5348	3064,6197	3575,1672	3764,6966	3712,1660	3950,9247
	Desv. típ.	1536,71104	488,74961	509,57645	725,29920	720,36308	969,24176	939,21391
Total	Media	4557,7406	3770,0269	3841,1211	3719,2777	3792,5751	4107,7039	4205,1770
	Desv. típ.	1694,18632	931,93805	950,19991	661,21189	781,21841	976,26039	1116,32365
	Valor p	0.043	0.000	0.000	0.040	0.740	0.000	0.032

Tabla 68: DIFERENCIA DETECTADA ENTRE LA NATRIURESIS DIARIA REAL RESPECTO A LA ESTIMADA CON CADA UNA DE LAS FORMULACIONES UTILIZANDO LA MUESTRA DE ORINA MATUTINA AISLADA Y LA NOCTURNA (mg de Na)

	Media	Desv. típ.
INTERSALT aislado	716,61	1713,87
INTERSALT noche	787,71	1582,00
TANAKA aislado	765,16	1739,73
TANAKA noche	838,46	1450,33
KAWASAKI aislado	352,56	1793,26
KAWASAKI noche	450,03	1386,37

Tabla 69: DIFERENCIA DETECTADA ENTRE LA NATRIURESIS REAL Y LA ESTIMADA CON ORINA PUNTUAL MATUTINA Y LA DEL TRAMO NOCTURNO POR SEXOS

SEXO		NATRIURESIS 24 H. (mg)	INTERSALT noche	DIF	INTERSALT aislado	DIF
HOMBRE N=54	Media	4875,0729	4505,0478	370,0251	4516,9648	358,1081
	Desv. típ.	1773,5645	498,48631		691,44507	
MUJER N=47	Media	4193,1459	2925,5348	1267,6111	3064,6197	1128,5262
	Desv. típ.	1536,71104	488,74961		509,57645	
Tota N=101	Media	4557,7406	3770,0269	787,7137	3841,1211	716,6195
	Desv. típ.	1694,18632	931,93805		950,19991	
	Valor p	0.043	0.000		0.000	

SEXO		NATRIURESIS 24 H. (mg)	TANAKA noche	DIF	TANAKA aislado	DIF
HOMBRE N=54	Media	4875,0729	3844,7071	1030,3658	3816,8398	1058,2331
	Desv. típ.	1773,5645	577,82545		836,5635	
MUJER N=47	Media	4193,1459	3575,1672	617,9787	3764,6966	428,4493
	Desv. típ.	1536,71104	725,2992		720,36308	
Tota N=101	Media	4557,7406	3719,2777	838,4629	3792,5751	765,1655
	Desv. típ.	1694,18632	661,21189		781,21841	
Valor p		0.043	0.040		0.740	

SEXO		NATRIURESIS 24 H. (mg)	KAWASAKI noche	DIF	KAWASAKI aislado	DIF
HOMBRE N=54	Media	4875,0729	4451,9684	423,1045	4426,4707	448,6022
	Desv. típ.	1773,5645	850,54411		1215,91254	
MUJER N=47	Media	4193,1459	3712,166	480,9799	3950,9247	242,2212
	Desv. típ.	1536,71104	969,24176		939,21391	
Tota N=101	Media	4557,7406	4107,7039	450,0367	4205,177	352,5636
	Desv. típ.	1694,18632	976,26039		1116,32365	
Valor p		0.043	0.000		0.032	

Se han realizado gráficas de Bland-Altman para validar la concordancia entre la natriuresis de la orina de 24 h (patrón de referencia) y la aplicación de las fórmulas de Intersalt, Tanaka y Kawasaki con muestras urinarias del turno de la noche y con una muestra aislada de la primera micción de la mañana. Se ha calculado la diferencia entre cada aplicación de la fórmula y los resultados de referencia. En todos se ha calculado con una estimación del 95% y la diferencia $\pm 1,96$ la diferencia estándar de las diferencias.

La concordancia o acuerdo entre los valores reales y los estimados es mayor cuando se emplea la fórmula Kawasaki en la orina aislada de la primera micción de la mañana, aunque los valores son muy similares para el tramo de la noche. En la Tabla 70 se ha representado el valor de la natriuresis de 24 horas y los valores con los que hemos obtenido los gráficos de Bland-Altman; en las dos últimas columnas se recogen los valores utilizados para la elaboración de estos gráficos. En la última columna se ha registrado el valor medio de la diferencia entre la natriuresis real y la estimada, pudiéndose observar como las menores diferencias (mayores concordancias) se obtienen para la estimación de la natriuresis obtenida con la aplicación de la fórmula de Kawasaki.

En general, los resultados obtenidos muestran como todas las fórmulas utilizadas habitualmente tienden a subestimar la natriuresis, y que esta subestimación es mayor en las fórmulas de Tanaka noche e Intersalt tarde (Tabla 70).

Tabla 70: VALOR DE LA NATRIURESIS 24H. JUNTO CON LOS OBTENIDOS CON LAS 3 FORMULAS UTILIZANDO PARA CADA UNA LAS MUESTRAS DE LA ORINA NOCTURNA, NOCHE Y LA DE LA PRIMERA MICCION DE LA MAÑANA (AISLADA)

	Hombre	Mujer	Total	Promedio Real + Estimado	Diferencia Media	Coefficiente de Correlación
NATRIURESIS 24 HORAS (Gold Standard)	4875,0730	4193,1459	4557,7406			
ESTIMACIONES						
INTERSALT_AISLADA	4516,9648	3064,6197	3841,1211	4199,43	716,61	0.26*
INTERSALT_Noche	4505,0478	2925,5348	3770,0269	4163,88	787,71	0.40*
INTERSALT_Tarde	4431.8378	2981.7317	3757.0359	4157.38	800.70	0.48*
TANAKA_AISLADA	3816,8398	3764,6966	3792,5751	4175,15	765,16	0.17**
TANAKA_Noche	3844,7071	3575,1672	3719,2777	4138,50	838,46	0.53*
TANAKA_Tarde	3791.4323	3647.1792	3724.3046	4141.02	833.43	0.63*
KAWASAKI_AISLADA	4426,4707	3950,9247	4205,1770	4381,45	352,56	0.23*
KAWASAKI_Noche	4451,9684	3712,1660	4107,7039	4332,72	450,03	0.57*
KAWASAKI_Tarde	4408.4910	3800.7096	4125.6620	4341.70	432.08	0.67*

(*) p=0,000. (**) No significativo

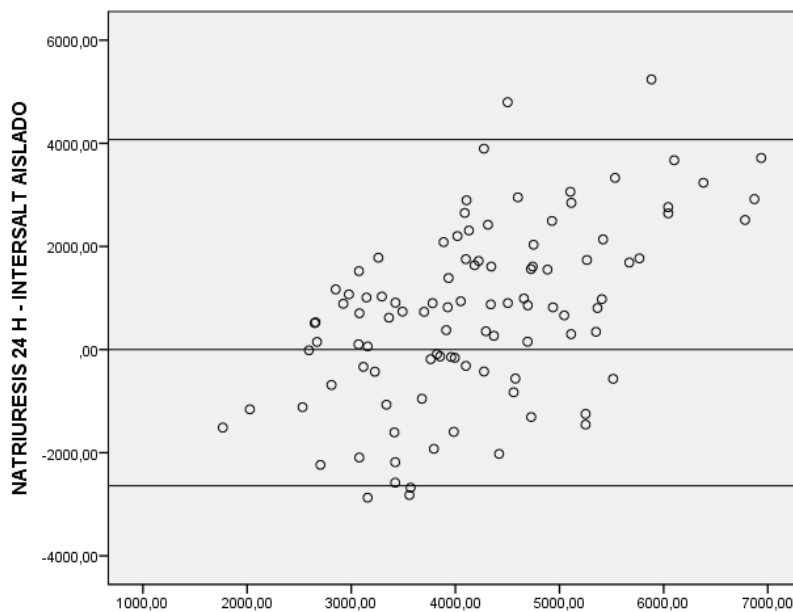
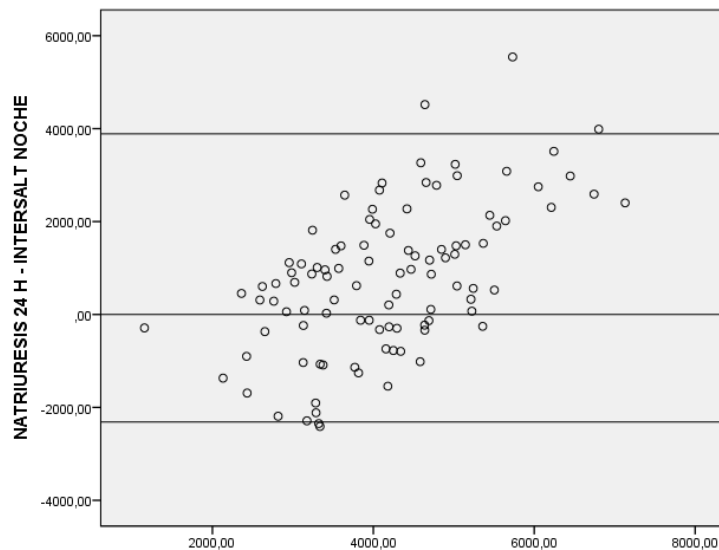
La estimación con menor error se obtiene con la fórmula de Kawasaki, obteniéndose las mayores correlaciones con la natriuresis de 24 horas en el tramo de la tarde (Pearson 0.67).

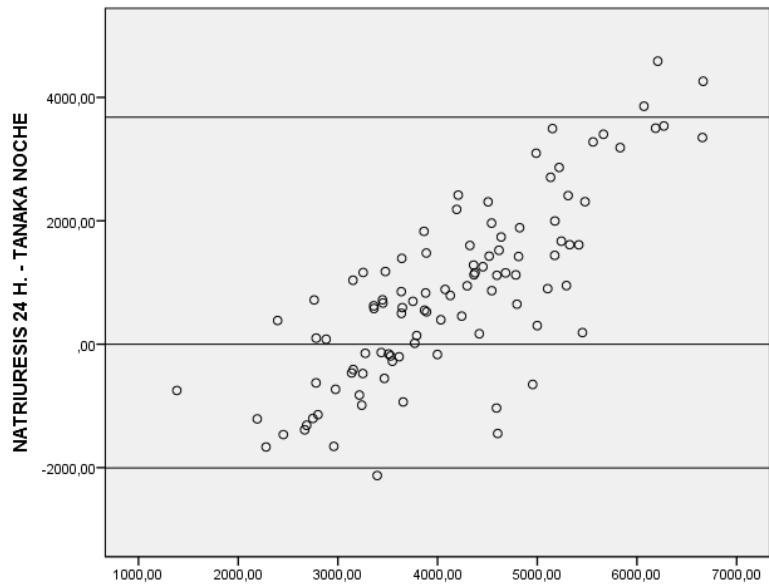
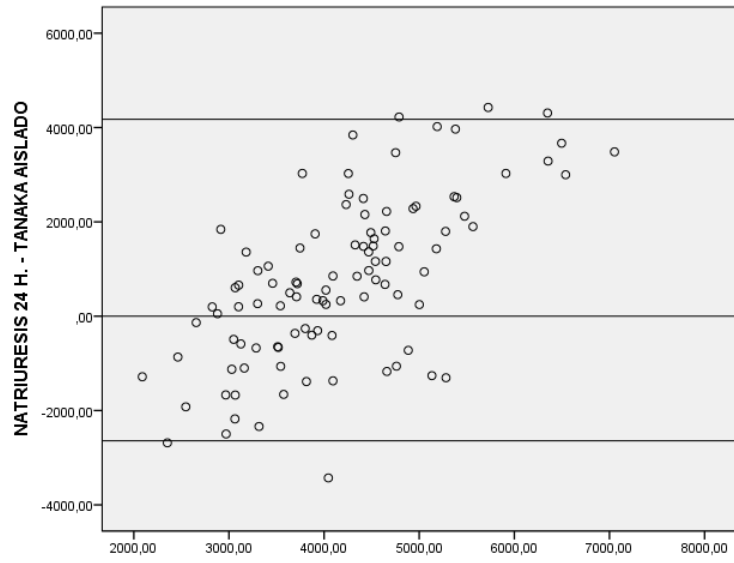
Como se puede observar en los gráficos de Bland Altman, cuando realizamos la estimación con la fórmula de Kawasaki los valores representados se distribuyen de forma homogénea por encima y debajo de la línea promedio, lo que indica menor error de esta estimación. Si observamos los gráficos correspondientes a la estimación cuando empleamos la fórmula de Intersalt y Tanaka, los valores presentan una dispersión mayor y se aprecia cierta tendencia a una mayor subestimación cuando la natriuresis real es elevada.

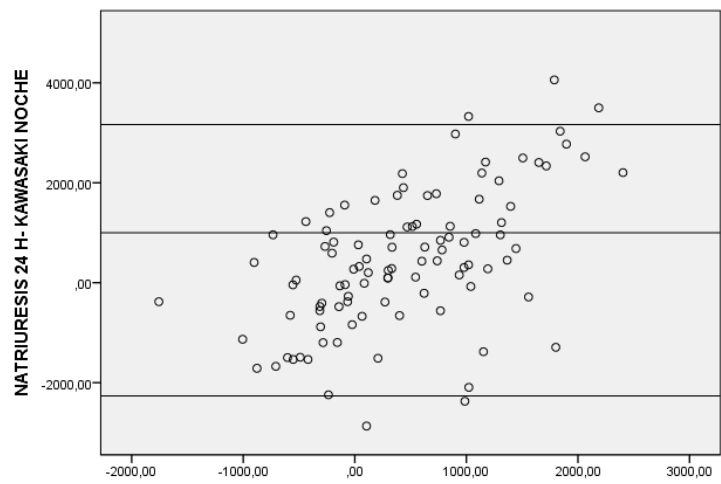
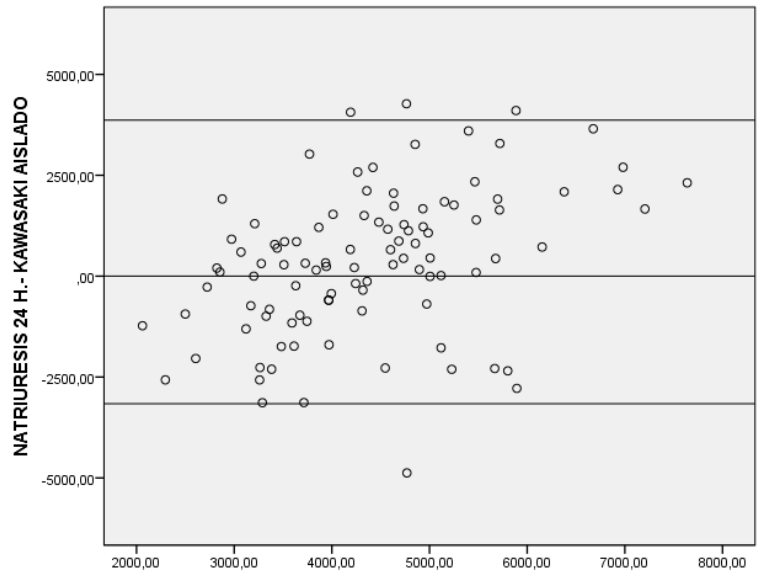
Tabla 71: PARAMETROS DE LAS GRAFICAS DE BLAND-ALTMAN

	Diferencia media	DS	1,96*DS	-1'96*DS	Coef. R
INTERSALT_AISLADA	716	1713	4073,48	-2641,48	0,53
INTERSALT_Noche	787	1582	3887,72	-2313,72	0,56
TANAKA_AISLADA	765	1739	4173,44	-2643,44	0,65
TANAKA_Noche	838	1450	3680,00	-2004,00	0,79
KAWASAKI_AISLADA	352	1793	3866,28	-3162,28	0,40
KAWASAKI_Noche	450	1386	3166,56	-2266,56	0,57

Tabla 72: GRAFICOS DE BLAND-ALTMAN PARA LAS FORMULAS DE INTERSALT, TANAKA Y KAWASAKI CON MUESTRAS DEL TRAMO DE NOCHE Y LA AISLADA DE LA PRIMERA MICCION DE LA MAÑANA







Se ha realizado un análisis mediante curva ROC para determinar el rendimiento diagnóstico de las fórmulas seleccionadas que predicen la natriuresis de 24 a partir de las muestras puntuales de orina de la mañana, tarde y noche: fórmulas de Tanaka, Kawasaki e Intersalt. Se ha determinado el mayor rendimiento diagnóstico mediante la obtención del área bajo la curva (Ilustración 8) y se ha utilizado como punto de corte la media de la natriuresis detectada (4450 mg de Na+) en cada una de las tres fórmulas para las muestras obtenidas en cada uno de los tramos horarios (Tabla 73).

Con este valor del punto de corte, la fórmula de Kawasaki en el tramo de la tarde es la que obtiene una mayor área bajo la curva (ABC 0,868), seguida por la predicción obtenida con la fórmula de Tanaka también en el tramo de la tarde (ABC 0.840). El siguiente tramo horario con mayor rendimiento es el de la noche en ambas fórmulas. La fórmula de Intersalt en nuestra población presentó resultados discretamente inferiores (ABC muestras de la tarde 0,719)

Si seleccionamos la orina de la tarde y empleamos la fórmula de Kawasaki, el punto de corte más favorable se sitúa en los 4049 mg de Na+. En el caso de la fórmula de Tanaka para la tarde este punto debe ser fijado en los 3790 mg de Na (Ilustración 9).

Tabla 73: DATOS OBTENIDOS TRAS LA REALIZACION DE LAS CURVAS ROC

METODO	Área bajo la curva	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
INTERSALT_AISL	,620	,056	,038	,511	,729
INTERSALT_M	,667	,055	,004	,559	,774
INTERSALT_T	,719	,051	,000	,619	,818
INTERSALT_N	,673	,053	,003	,569	,778
TANAKA_AISL	,588	,057	,129	,476	,700
TANAKA_M	,664	,054	,005	,557	,770
TANAKA_T	,840	,040	,000	,762	,918
TANAKA_N	,810	,045	,000	,723	,898
KAWASAKI_AISL	,625	,056	,031	,515	,735
KAWASAKI_M	,701	,053	,001	,598	,805
KAWASAKI_T	,868	,036	,000	,798	,938
KAWASAKI_N	,808	,044	,000	,721	,894

Ilustración 8: GRAFICAS DE LAS CURVAS ROC PARA TODAS LAS FORMULAS Y MUESTRAS DE LOS TRAMOS HORARIOS Y MUESTRAS AISLADAS MATUTINAS

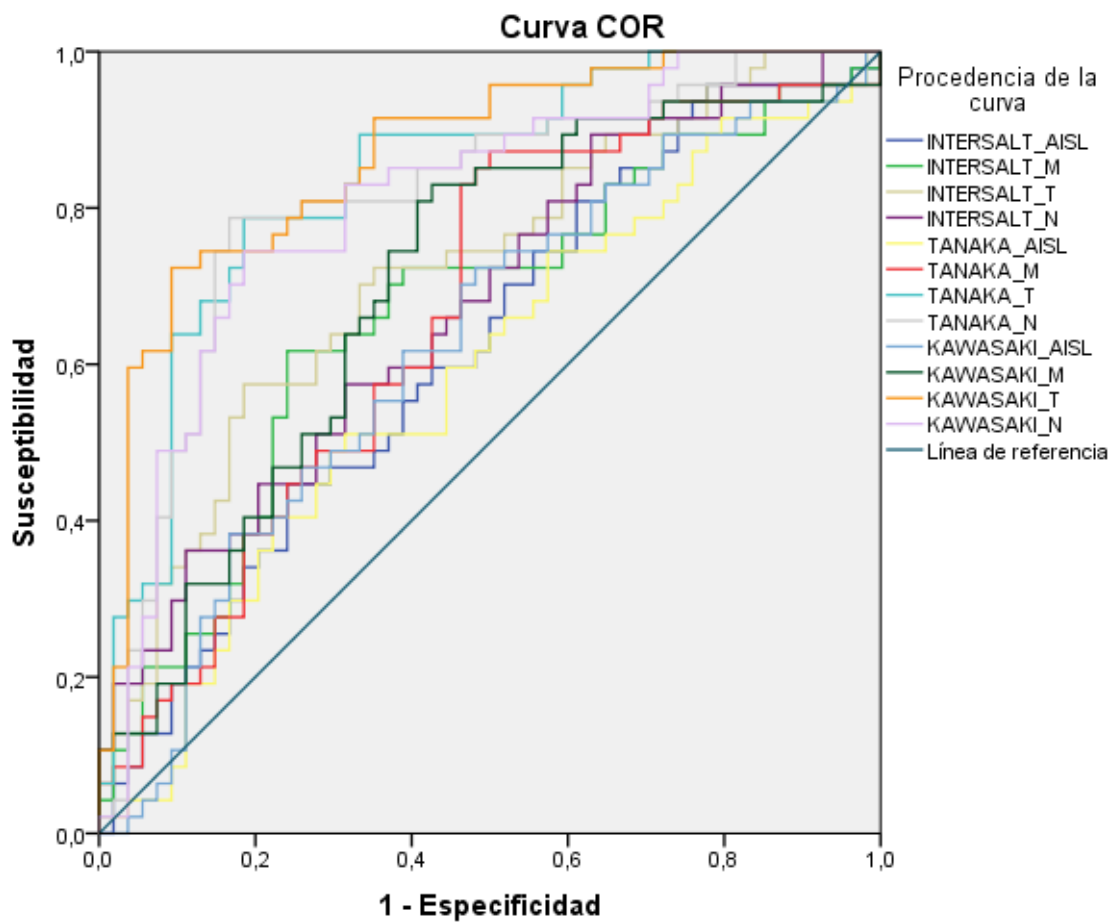
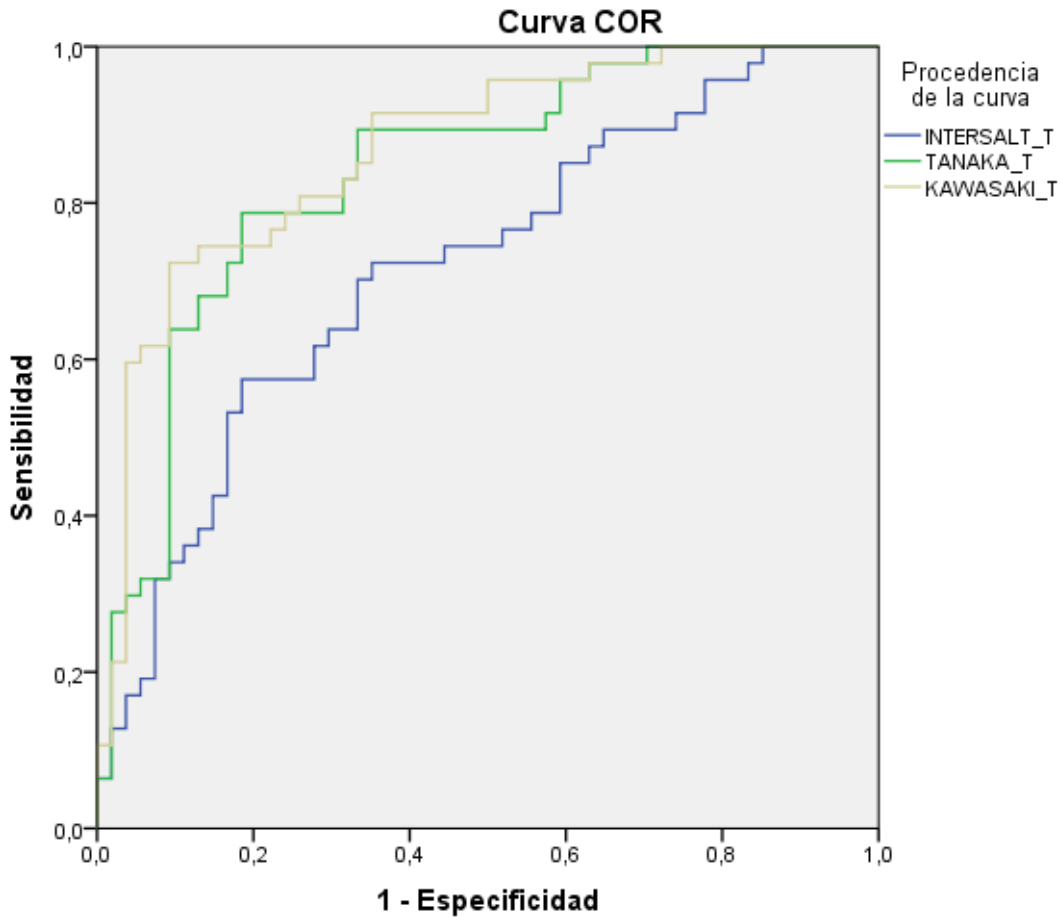


Ilustración 9: CURVAS ROC DE LAS FORMULAS DE INTERSALT, TANAKA Y KAWASAKI CON MUESTRAS DE LA ORINA DE LA TARDE



Tras seleccionar los valores de corte para cada una de las fórmulas que estiman la natriuresis en los diferentes tramos horarios, en la Tabla 74 se indican los valores de sensibilidad, 1-especificidad y el valor del índice de Youden, como estadístico resumen que combina la sensibilidad y la especificidad. Atendiendo a estos valores, la mayor validez se obtienen en los tramos de la tarde, los mayores valores de sensibilidad con menor proporción de falsos diagnósticos positivos se logran con la fórmula de Kawasaki tarde y Tanaka tarde para los puntos de corte de 4049 y 3790 respectivamente, como ya se comentó anteriormente. La fiabilidad de la fórmula de Kawasaki ha sido de 73% para resultados positivos (VPP) y del 81,6% para los resultados negativos (VPN); valores muy similares se obtiene con la fórmula de Tanaka (VPP= 78%, VPN=81.4%).

Tabla 74: VALORES DE SENSIBILIDAD, 1-ESPECIFICIDAD E INDICE DE YODEN PARA CADA UNA DE LAS FORMULAS QUE ESTIMA LA NATRIURESIS EN SUS FRACCIONAMIENTOS DIARIOS

FORMULA DE...	POSITIVO SI ES MAYOR O IGUAL QUE	SENSIBILIDAD %	1-ESPECIFICIDAD %	EFFECTIVIDAD GLOBAL (INDICE DE YODEN)
INTERSALT_AISL	3867	59	42	1.02
INTERSALT_M	3614	70	37	1.07
INTERSALT_T	3690	70	33	1.03
INTERSALT_N	3881	63	42	1.06
TANAKA_AISL	3779	57	44	1.01
TANAKA_M	3694	59	40	1.00
TANAKA_T	3790	78	18	0.97
TANAKA_N	3732	78	22	1.00
KAWASAKI_AISL	4216	61	38	1.00
KAWASAKI_M	4108	66	35	1.01
KAWASAKI_T	4049	80	25	1.06
KAWASAKI_N	4040	74	24	0.98

DISCUSSION

En el presente trabajo se evidencia que en esta población hipertensa en el ámbito de atención primaria, se detecta una elevada excreción de Na (4557.74 mg en 24h) como expresión de una elevada ingesta de sal (11.39 g de sal al día). Como factores moduladores adicionales de la natriuresis se asocian de forma significativa diuréticos (potencian natriuresis), sexo (menor en mujeres) y edad (menor en mayores de 65 años).

Probablemente como consecuencia de la elevada ingesta de sal, el porcentaje de control de la PA estudiado mediante MAPA y PA clínica es bajo. Además, como expresión de esa elevada ingesta de sal y mal control de PA, objetivamos una asociación entre natriuresis y albuminuria.

Dada la falta de utilidad contrastada de la encuesta dietética de los pacientes en sus hábitos, es útil para el médico conocer la ingesta de sal más aproximada a la realidad diaria del paciente hipertenso. En este estudio, se demuestra que del análisis de toma de orina vespertina se puede deducir con bastante precisión esa ingesta diaria de sal que tanta dificultad implica tanto para el paciente como para el profesional que la debe valorar.

En referencia a la ingesta de sal de los pacientes, llama la atención que los usuarios habituales de salero, de forma llamativa, aumentan la natriuresis por la tarde y la noche, lo cual pensamos se relaciona con el hecho de ser el almuerzo la comida más importante del día además, de la posible alta ingesta de sal.

No conocemos estudios en los que se haya analizado el porcentaje de personas que ponen en su mesa el salero con frecuencia, por lo que no podemos comparar nuestra población con respecto a otras. Tan solo se han localizado dos artículos donde se analiza el aporte de sal que supone el uso del salero en la población. Uno determina que la sal que añadimos a las comidas supone tan solo un 10% de la sal que se ingiere en el día(27) y otro, en el que se comprobaba que el incremento de la sal en las comidas se influenciaba netamente por la disponibilidad de salero donde se comía y del tamaño del agujero del salero(75).

Si bien tan solo 4 pacientes son los que han referido un uso habitual del salero en la mesa, es de destacar que este pequeño grupo de pacientes tiene una media de natriuresis diaria que supera en 1122 mg de Na⁺ a los que no lo usan.

Las características antropométricas de la población distan ostensiblemente de los datos nacionales, pues las cifras de **obesidad** son muy superiores a las medias nacionales que refieren un 24% en los hombres frente al 72% de nuestro estudio, y el 21% en las mujeres(76) frente al 59.6% observado por nosotros. El incremento de la obesidad en poblaciones desfavorecidas sí que tiene constatación en la bibliografía disponible, pues habla de la influencia desfavorable de la existencia de bajos niveles educativos poblacionales. Estas diferencias se hacen mucho más evidentes en el caso de la mujer, donde el sobrepeso llega a ser 3,2 veces superior en el caso de las mujeres con escasa educación(77), como es la zona donde se encuentra nuestro centro de salud.

Nuestro estudio se caracteriza por tener un 66.3% de los pacientes con obesidad, por lo que esta desproporción hace que el grupo de los normopeso sea poco representativo (5.9%) dentro de la muestra estudiada y resta poder estadístico al estudio cuando una de las variables asociadas se relaciona con el peso o porcentaje graso.

Debemos tener en cuenta en todo momento que la población estudiada se encuentra en una zona tipificada como de transformación sanitaria, dado que, en nuestra zona, concurren situaciones estructurales de pobreza grave y marginación social con problemas especiales como déficits de vivienda, deterioro urbanístico y de infraestructuras, carencias

formativas profesionales, deficiencias higiénico-sanitarias y desintegración social. Estas condiciones desfavorables del entorno socioeconómico, son probablemente algunos de los motivos por los que nos encontramos con esta alta prevalencia de obesidad. Existen estudios nacionales que demuestran que la obesidad es más prevalente en niveles socioeconómicos bajos, como es nuestro caso(78).

La tasa de parados ha resultado ser más baja (6.9%)(79) de la notificada por el Instituto Nacional de Estadística en el 2º trimestre de 2015 (22.37%). La tasa de empleados es muy inferior a la media nacional del 59.79%. No se detectan cifras alejadas de la media nacional en cuanto a jubilados al ser la media de los estudiados un 22.8 % y la nacional de un 27% (80). El gran grueso de la población se ha encontrado entre las amas de casa con un 38,6%.

El nivel formativo de la población dista de los resultados nacionales del nivel de formación de la población, pues de una media nacional del 21% de universitarios(81), nuestra muestra se encuentra en el 7% y la zona donde nos encontramos tiene una media del 0.48%(82). Por otra parte, destacar que la tasa de analfabetismo es del 5%, mientras que a nivel nacional se estima del 2.11%(83) y del 14.58%(82) en la zona sur de Jerez. Interpretamos que el entorno en el que nos encontramos, representa por tanto, una zona económica y cultural baja, lo cual repercute negativamente en los resultados en salud(84).

La relación entre obesidad y la ingesta de sal es algo constatado en la bibliografía. En una reciente revisión en población irlandesa(85) se ha podido correlacionar epidemiológicamente la asociación entre la ingesta de sal y la obesidad. En el caso de la población china, esta correlación ascendente parece que incluso ha sido pareja(86). Entre los orígenes de esta epidemia de obesidad, parece que reside en el desbalance entre energía consumida y la ingerida, el incremento en el consumo de la denominada "fast food", el aumento en el tamaño de las cantidades de comida en cada menú y la ingesta de productos endulzados y ricos en sal(87), junto con otros factores como la disminución de la actividad física y la facilidad en el suministro de los alimentos desde hace unos 50 años(88). En nuestro estudio, no se evidenció una diferencia cuantitativa en la natriuresis diaria (obesos= 4571 mg us no-obesos= 4531 mg), si bien pensamos que todo se debe a su alta ingesta, además del escaso número de pacientes que presentaron sobrepeso (27.7%) o normopeso (5.9%) que nos ha impedido realizar las oportunas comparaciones.

Son varios los factores que pueden intervenir en la ingesta de sal y los motivos por los que una persona tiene más **apetencia por la sal** que otra. Se han descrito múltiples causas como son las meramente educativas(89), la influencia de la modulación sensitiva a la sal por la aldosterona(90) y la posibilidad de ser interceptada por la acción de bloqueadores de los receptores mineralcorticoides de infusión central en modelos murinos(91), la regulación por el sabor umami(92), o promociones alimentarias en la televisión(93), que llegan incluso a planteamientos netamente mentales como son la potencialidad adictógena de la comida rápida (fast food)(94) y en la que tan alto contenido de sal y productos dulces existe.

Estos serían conceptos más habituales y se podría decir que, incluso más simples. Pero se han descrito nuevos conceptos que intentan explicar los orígenes de la hipertensión esencial desde el concepto de la Alostasis(95). Se basa en la idea que para la regulación homeostática del medio interno, el cerebro se encargaría de una regulación eficiente mediante la previsión de las necesidades y la preparación para satisfacerlas antes de que surjan. Por ello y en previsión de carencias de agua o sal, induciría a la tendencia a la reabsorción de agua y sodio en determinadas circunstancias.

Pero en esta afinidad salina de la que hemos hablado, también parece mediar la obesidad al encontrarse correlaciones entre la obesidad, la ingesta de sal y la hipertensión(96).

Cuando se actúa sobre el paciente hipertenso, se constata que la potencia reductora de las cifras tensionales reside más sobre la bajada de peso que sobre la reducción de la ingesta de sal, dado que el mero hecho de esa reducción de peso induce a disminuir los niveles de plasmáticos de la actividad de la renina, aldosterona, catecolaminas e insulina(97).

La **ingesta de sodio** de la población estudiada es muy superior (tanto en su media como la diferenciada por sexos: 4557 mg/día con 4875 en ♂ y 4193 mg/día en ♀) a estudios realizados en nuestro país (13) donde la media global se estima en 3873.18 mg, y en 4508 mg en el caso de hombres y de 3317 mg de Na en el caso de las mujeres. También, el grupo estudiado tiene una ingesta que es netamente muy superior a los 2 g de Na+/día aconsejado por la OMS(73), llegando a suponer el 95% de los pacientes estudiados, muy superior a los 87% de pacientes que se han detectado en estudios nacionales(14).

Si analizamos la distribución de la ingesta de sodio en estos pacientes en comparación con la muestra de Uzu(72) –con las consideraciones diferenciadas de la tipología de población estudiada- el porcentaje de pacientes con alta ingesta es muy superior a la detectada por este autor, pues mientras que en la muestra de Uzu la alta ingesta supone el 37.8% de su muestra, en la nuestra llega casi a su mitad (49.5%). Destacar que en el artículo referenciado la media de edad es muy similar, si bien todos los pacientes son diabéticos tipo 2 y con menor tasa de obesidad al tener una IMC media más baja a la nuestra.

Esa asociación entre obesidad con la ingesta de sal también se ha constatado recientemente en la forma del síndrome metabólico directamente(98). En este estudio poblacional chino, se comprobó que las posibilidades de presentar síndrome metabólico se incrementaban un 29% por cada 100 mmol/diarios de natriuresis. Estudios muy relacionados con estos resultados se han obtenido también en nuestro país entre la natriuresis y el IMC(14).

Debemos recordar la influencia que la obesidad y la HTA tienen sobre la disfunción endotelial, pues en obesos adolescentes ya se constata una disminución de la vasodilatación sobre la arteria braquial y su afectación en la producción local de óxido nítrico(99). Ello nos debe hacer reflexionar sobre la futura elevación de la incidencia de la ECV, dado que ya el 10% de los adolescentes presentan obesidad(100).

La correlación entre obesidad y la PA es una realidad muy tenida en cuenta, pues ya se sabe que las cifras tensionales se asocian de forma lineal con el contenido graso del individuo(101) y se llega a constatar una franca diferenciación entre los pacientes obesos, con sobrepeso y normopeso en cuanto a la caída nocturna de las cifras tensionales(102). En nuestro caso y con un 66,33% de obesos, podemos constatar que en ellos es sabido que se ceba la hipertensión esencial, pues desde el estudio Framingham(103) se sabe que el 78% de la HTA esencial del hombre y el 65% en el caso de la mujer, se debe a la obesidad. Pero además es ya conocido que tanto la TAS como la TAD guardan casi una correlación directa con el IMC(104). En este contexto además, se describe que en los obesos existe un incremento de la reabsorción tubular de Na(105) que perjudica por tanto la natriuresis por presión.

Se deben asociar otra serie de factores que favorecen la asociación de la HTA con la obesidad como es la compresión grasa retroperitoneal sobre los riñones que se presenta

en los obesos(106), apnea obstructiva del sueño(107), la activación del SRAA(108), el incremento de la actividad del sistema simpático(109) o la disfunción endotelial(110)

En este último comentario, también es de mención señalar, que además de la importancia que el mero hecho del aumento de peso y que la ingesta calórica incrementa de forma directa la actividad del sistema simpático y de la TA, también se ha sugerido que ese incremento de peso va mediado por una menor respuesta del sistema β -adrenérgico(111).

Otro de los factores que intervienen en la patogénesis de la obesidad y su asociación con el sodio es la dificultad del riñón del obeso para desprenderse del sodio. Esto se debe además de la posible mayor ingesta(112), a la presentación de la insulinoresistencia(113) en los pacientes obesos, así como altos niveles de mediadores proinflamatorios, leptina y otros neuropéptidos. A su vez debemos tener en cuenta también todo ello en los afectos de síndrome metabólico(114), lo cual también fue constatado en el estudio MONICA(115).

Esta asociación del sodio con la obesidad y la hipertensión ha llegado a tal grado de correlación que se define la obesidad en el hipertenso como una hipertensión salsensible(116) que la asocia a la presencia de insulina como factor mediador que induce a su resistencia, alteración del sistema renina-angiotensina, incremento de la vasoconstricción y alteración del sistema simpático.

En nuestro estudio encontramos que el sexo es un factor condicionante de la natriuresis. La menor natriuresis de la **mujer** con respecto al hombre, puede que además de tener una menor ingesta, se base en una serie de mecanismos hormonales. Si bien la dualidad supuesta de la testosterona y el estradiol no ha sido del todo esclarecida(117). Por otra parte, en estudios experimentales, existen diferencias por sexo que se han evidenciado en estudios en ratas, en las que las hembras parecen disponer de mayor afinidad en los receptores de la angiotensina II(118). Por contraposición, en el hombre, la acción de la testosterona induciría un estrés oxidativo mediado por la actuación del SRAA y que finalmente liberaría sustancias vasoconstrictoras a la vez que la reducción de los niveles de óxido nítrico, como mecanismo propuesto(28), y consecuentemente, más retención renal de sodio.

Otro elemento a tener en cuenta es que la PA en la mujer sufre un incremento en sus cifras tras la menopausia, pero a pesar del tratamiento hormonal sustitutivo, no se reducen significativamente sus cifras, por lo que de esta forma se podría discutir el mecanismo que en su día se le otorgó a la elevación testostérmica(28). La posible influencia de la variable edad sobre esta circunstancia también se pudo descartar al constatar la ausencia de modificaciones evolutivas en ratas ooforectomizadas.

Si bien no se ha tenido en cuenta en nuestro estudio a los cambios hormonales en la mujer menopaúsica por no haberse contemplado este parámetro en la hoja de recogida de datos, se sabe que en este grupo de mujeres la prevalencia de HTA es superior(119). Podemos estimar que de las 47 mujeres, menopáusicas pueden ser unas 41, al ser estas las mayores de 45 años.

En nuestro trabajo no podemos explicar el mecanismo fisiopatogénico explicativo de la menor natriuresis de la mujer, al no existir una diferencia significativa de peso ni de la PA con el hombre.

En cuanto al estudio de la variable de la **edad**, hemos constatado que los mayores de 65 años eliminan menos cantidad de sodio en el día (4192 mg), frente a los menores de esa edad (4783 mg). Parece que ello va mediado por los cambios clásicos asociados a la edad (120) como la disminución del tamaño renal, incremento de la esclerosis glomerular o

alteraciones de la función tubular. Otra serie de factores también influyentes parecen ser el incremento de la salsensibilidad(121), o por incapacidad de respuesta adecuada renal(122). En nuestro caso y aunque no hay diferencias significativas en el filtrado glomerular, ello puede haberse debido a que se ha basado en su realización mediante la fórmula MDRD, el cual en rangos normales de filtrado y en mayores de 65 años puede que no sea un método preciso de determinación del filtrado glomerular en esa población y se debieran de realizar investigaciones específicas con la finalidad de poder elaborar una fórmula más afinada para los mayores(123).

Cuando nos centramos en el tipo de farmacoterapia de los pacientes, podemos evidenciar que en nuestro estudio se usan mayor número de fármacos comparados con otros estudios realizados en atención primaria. La monoterapia es del 26,7% frente al 36,4% del PRESCAP 2010 (45) y en el caso de la terapia combinada detectamos un 73,3% frente al 63,6% del mismo estudio. En nuestro trabajo hay un 13% de pacientes con 3 o más principios activos, frente al 4,1% que se presentan en este estudio.

Todos los pacientes estaban bajo tratamiento farmacológico y pensamos que ello se debe a la media tan alta de sus cifras tensionales, el gran porcentaje de obesos, así como a los años transcurridos desde su diagnóstico (11.4 años) que es muy superior a la media en edad de los pacientes del estudio PRESCAP 2010 (124).

De hecho, el paciente obeso precisa de más antihipertensivos que el paciente con normopeso(102), si bien en nuestro caso no objetivamos diferencias significativas entre obesos y no-obesos por las limitaciones numéricas antes referidas.

La farmacoterapia influye en la excreción del Na, y en nuestro estudio tenemos una significación estadística en la natriuresis con el uso de diuréticos, como era de esperar. Estos datos pudieran haber sido más remarcados si se hubieran incluido en el estudio a los diuréticos de asa, pero desde un principio en el diseño se contraindicaron.

La influencia de la actuación de los diuréticos sobre la natriuresis es muy evidente en la bibliografía(125) (37), y ello ha sido constatado en nuestro estudio.

Algunos autores(126) argumentan incluso el uso de la espironolactona en pacientes con HTA resistente de forma especial, por sus efectos vasodilatadores y de control de hiperaldosteronismo que le puede caracterizar. Se podría ir incluso desplazando su uso por otros nuevos antagonistas de la aldosterona como es la eplerenona, a la que dada su mayor especificidad, se le atribuyen menos efectos adversos, si bien su experiencia es más limitada. En nuestro caso, los pacientes bajo tratamiento con espironolactona llega a suponer el 7.4% de los pacientes en tratamiento con diuréticos.

El incremento de la natriuresis en el grupo de los pacientes en tratamiento con fármacos BSRA es algo ya conocido en la bibliografía disponible (38). Su mecanismo se basa en el bloqueo de los receptores que se encuentran en el tubo contorneado proximal que se encargan de la reabsorción del 65% del sodio filtrado. Ello se ha constatado tanto en sanos como en afectados de enfermedad renales crónicas (127). Cabe señalar que los IECAS aumentan la bradiquina lo que induce a aumentar la natriuresis frente a ARA-2 que no la aumentan(128).

En nuestro estudio no hemos encontrado asociación significativa entre la natriuresis y los tratamientos que bloquean el SRAA, lo cual pensamos se debe a la escasez global de pacientes incluidos, ser todos los individuos hipertensos y la escasa representación de pacientes que no se encontraban utilizando este tipo de terapia.

Finalmente señalar que el perfil natriurético de los Calcioantagonistas también ha sido muy constatado (39):(129), al igual que los betabloqueantes(40).

Nuestro estudio supone la novedad de realizar la determinación de la natriuresis a lo largo del día de forma sincrónica a la realización de una MAPA. La finalidad ha sido por tanto, estudiar la posible correlación entre las cifras tensionales con la natriuresis a lo largo del día. Por ello, todas las equiparaciones y confrontaciones de resultados son muy diferenciadas en cuanto a forma y características tanto de su realización, metodología o tipología de población estudiada. A su vez, abunda en la bibliografía los estudios realizados en centros hospitalarios y son muy pocos los que se han realizado en centros de atención primaria.

La asociación entre la **natriuresis** (como reflejo de la ingesta de sal) y la elevación de cifras tensionales es una realidad muy contrastada en la bibliografía existente(130). En algunos esa constatación se hace de una forma poblacional y en otros, por estudios de grupos pacientes con diversas categorías que los aglutinan.

Cuando nos dedicamos a la revisión exclusiva de la asociación de la natriuresis con el control de las cifras tensionales debemos hacer una diferenciación en la metodología de su medición: en la determinación clínica habitual en la consulta médica o de enfermería, mediante AMPA o bien mediante MAPA. En nuestro caso nos vamos a referir en su mayor parte a su vinculación con el MAPA, al ser la técnica más valorada por las vigentes guías de práctica clínica y de la que además, se pueden obtener mayor número de datos y parámetros del paciente.

Son múltiples los estudios que se pueden localizar en la bibliografía que relacionen la ingesta de sal con las cifras tensionales, pero entre ellos destacaremos uno de los más recientes y con mayor peso específico por la diversidad de población y el volumen de población estudiada: el estudio PURE (131). En este gran estudio se puede constatar, tras análisis de regresión, que por cada gramo de sal que se ingiere se aumenta de media 2.11 mm Hg la TAS y 0.78 mmHg la TAD. En este estudio debemos de tener en cuenta que el IMC es muy inferior (26.1) al 31.95 que hemos obtenido en nuestro estudio, algo a tener en cuenta en esta comparación.

En nuestro estudio no objetivamos una diferencia significativa entre en la natriuresis diaria de los sujetos no-controlados (4658 mg) frente a los 4121 mg de los controlados durante todo el día, ni entre los fraccionamientos en el día de la natriuresis. Sí se constata una diferencia numérica entre ellos. Aunque son múltiples las evidencias de la relación entre la ingesta de sal y la cifras de la PA, en nuestro estudio debido a que todos son hipertensos, obesos y la amplia mayoría de los pacientes tienen una alta ingesta de sal, hace que ello enmascare la relación que era de esperar. Sin embargo, en el estudio español de Ortega(14) se encuentra una correlación entre la natriuresis de 24 h con la PAS y PAD con una determinación clínica. Es de destacar que este estudio que proviene de la fracción de pacientes incluidos en el estudio INTERSALT, no son pacientes hipertensos conocidos como los nuestros y que las PA no tienen la gran profusión y profundidad de datos que nosotros hemos obtenidos mediante MAPA.

Son múltiples los estudios epidemiológicos y ensayos clínicos en los que se puede constatar la estrecha relación entre la ingesta de sodio y el control de la PA. Podemos destacar entre los existentes a uno de los primeros y que mayor peso específico se ha podido constatar como es el mencionado anteriormente: INTERSALT(132). Se realizó en 1989 con unos 10000 pacientes, y una gran diversidad de poblaciones incluidas. En el mismo se pudo evidenciar que las cifras de la PA estaban directamente relacionadas con

la natriuresis diaria. Más recientemente en 2014, se ha publicado el estudio PURE(133) con más 156000 pacientes, en los que además de la asociación entre natriuresis y PA se pudo constatar la fatalidad de esta asociación en los pacientes hipertensos, en los que se asoció a mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares.

En nuestro estudio objetivamos de forma significativa dos hallazgos que se pueden correlacionar: la mayor natriuresis en la mañana de los pacientes que presentan mal control de la TAD durante las 24 h. y en aquellos que tampoco controlan la PA durante la noche.

La gran asociación que se ha podido constatar entre la natriuresis superiores en los pacientes que no tienen sus cifras de TA controladas no es nada ni nuevo ni baladí. De hecho, en 1904 Ambard y Beaujard(134) son los primeros que llaman la atención de la importancia de la disminución de la ingesta de sal para el control de las cifras tensionales. Pero esta asociación ha sido muy demostrada tanto en humanos como en animales como ratas, perros, conejos o monos(135).

Los pacientes con cifras altas de la **TAD durante todo el día**, presentan de forma significativa (p 0.022), una mayor natriuresis en la mañana, pero sin que llegue a tener relevancia estadística la natriuresis en las 24h. ni en los tramos horarios de tarde y noche.

No se han localizado estudios de otros investigadores que relacionen la natriuresis fraccionada y el grado de control de la PA, por lo que la explicación al mal control de la PAD durante las 24 h. no está clara.

En estudios(136) que analizan la relación entre la natriuresis de 24 h. y el grado de control de la PA, se encuentra una correlación entre ambas y la excreción urinaria de angiotensinógeno. Desconocemos si este elemento u otros elementos del SRA desempeñan algún papel patogénico en la asociación entre al HTA diastólica y la natriuresis matutina.

Se podría argumentar también que, teniendo en cuenta que un porcentaje muy elevado de sujetos con TAD no-controlada 24 h. tenían una **HTA nocturna** (56.4%). Es posible que la mayor natriuresis en el tramo de la mañana refleje la expresión de una eliminación de Na^+ diferida por fenómeno de presión-natriuresis de la noche. Sin embargo, no se puede excluir que la ingesta de Na en el desayuno sea mayor en este grupo de pacientes con TAD no-controlada en todo el día.

La elevación de las cifras tensionales de la mañana es un dato a tener en cuenta en la valoración del RCV, pues se ha constatado que ello induce a un aumento en la presencia de eventos cardiovasculares no fatales y letales(137).

Comparando nuestros resultados con los obtenidos por Gómez Marcos y colaboradores(138) en atención primaria al igual que nosotros, evidenciamos que todos los parámetros de nuestra población son muy superiores en la MAPA. Su media de PA se encuentra en hombres en 126/76 frente a los 141/83 de nuestro estudio, y en mujeres del 122/71 a los 141/82. Las cifras de la PA durante la mañana o la noche son igualmente superiores en nuestro estudio. Prueba de ello, el grado de control de las cifras de PA en las 24 horas de su estudio es del 60% frente al 18% del nuestro. Aun partiendo de la base, que no conocemos la natriuresis de esta población, podemos constatar que su % de obesidad (37.3%) es muy inferior al 66.3% de nuestro estudio, por lo que puede que sea uno de los factores más influyentes en esta diferencia de resultados.

Otro hecho relevante observado en nuestra investigación es el alto porcentaje de pacientes que **no tienen controlada la PA durante la noche** (87.1%), lo cual nos indica

la presencia de una HTA nocturna y se relaciona de forma significativa (p 0.017) con la mayor natriuresis en la mañana. En este hecho no han influido otras variables como la edad al no haber diferencias en la media de edad entre los controlados y no-controlados, o la cronoterapia, pues en todos los pacientes se les revisó su cronoterapia con vistas a que no hubiera diferencias entre ellos.

Un hecho a destacar de los resultados encontrados en el estudio es ver como el porcentaje de pacientes mal controlados por la noche (87.1%) es muy superior al del día (68%), y un 8.9% mal controladas las cifras tensionales durante la noche (**HTA aislada nocturna**). Este porcentaje se aproxima a la media europea de HTA aislada nocturna (7%)(139) y es algo inferior que la detectada en chinos, japoneses, y negros sudafricanos (10%)(139). De las cifras más altas detectadas son las de negros norteamericanos con un 19.1% (140) y las de chinos con enfermedad renal crónica con un 20.44%(141). La importancia de su existencia radica en el incremento de la morbimortalidad cardiovascular de estos pacientes(142).

Si bien los mecanismos patogénicos de la HTA nocturna no han sido bien dilucidados, se han postulado una serie de ellos que entrarían a formar parte de su existencia, como sería una alta natriuresis(143). Estos altos niveles pudieran servir como mecanismo adaptativo para la natriuresis por presión y podrían explicar el aumento de la PA en la noche en comparación con otros subtipos hipertensivos, pues en estas horas son cuando menos activos se encuentran los mecanismos neurales y hormonales retenedores de sodio(144), lo que explicaría finalmente la elevada PA en la noche.

En nuestro estudio, sin embargo, no objetivamos esa correlación de la natriuresis nocturna y la PA nocturna, ni con el grado de control de la PA por la noche. Encontramos por el contrario una asociación significativa entre el mal control nocturno y la natriuresis en la mañana, como se ha apuntado previamente. Las causas de ello ya fueron previamente comentadas.

Esta alta presencia de mal control de cifras en la noche conlleva, por tanto, a un alto porcentaje de pacientes nondipper (74.3%).

En la posible influencia del control de las cifras tensionales se han postulado una serie de autores(145) que analizan el ritmo circadiano de la presión arterial (y sobre todo su descenso nocturno) y su posible asociación con una discapacidad de ciertos individuos para eliminar sodio asociado a un bajo filtrado glomerular, pero ello no se ha evidenciado en nuestro estudio.

En los pacientes **nondippers** se ha constatado una serie de mecanismos que pueden explicar su asociación con el incremento de la natriuresis nocturna (146). Parece que un incremento en la ingesta diurna de sodio induce a un aumento de la natriuresis nocturna como mecanismo de compensación. Esa salsensibilidad va atenuando la reserva funcional renal y disminuye el filtrado glomerular con un aumento de la esclerosis glomerular (147), lo cual puede ser el origen de la génesis de la relación cardio-renal. Otros autores llegan a postular la existencia de un “descontrol del reloj interno”(148) en los que algunos acontecimientos externos inducen a una alteración de mecanismo molecular que impide a las células anticiparse y adaptarse a estos agresores. Puede que en nuestro contexto, estemos hablando de la influencia neta de la “agresión sódica”. Otros mecanismos fisiopatológicos que también se han asociado a los nondippers son: la alta presencia de apnea obstructiva del sueño(149), obesidad(150), disfunción en los baroreceptores(151), la insuficiencia renal(152) o la diabetes mellitus(153).

En nuestro estudio no se ha demostrado asociación estadística entre los mecanismos expresado anteriormente y el patrón circadiano de la PA, no obstante es de señalar que no se hizo una investigación de la posible existencia de Apneas Obstructivas del Sueño ni un estudio del arco barorreflejo.

A su vez llama la atención ver como la bibliografía asocia el incremento de la edad y el aumento de la salsensibilidad(154), y por tanto a ser nondipper. Ello no se ha constatado en nuestra muestra, pues ni la edad, el peso ni FG han sido variables influyentes en ser o no ser nondipper.

En nuestro estudio, hemos visto que los pacientes nocontrolados mantienen un predominio de la natriuresis nocturna, relacionamos este hecho con la existencia dentro de ellos de una dominancia de los nondipper (73.2% de los nocontrolados).

En definitiva, la natriuresis por presión de la noche se le pueden encontrar dos posibles explicaciones: se aumenta la PA para eliminar el sodio por la noche al no eliminarse durante el día o bien se aumenta la PA al no poderse eliminar el Na en la noche por los mecanismos fisiopatológicos explicados en los pacientes nondipper.

De la misma forma y con una interpretación inversa podemos asegurar con significación estadística ($p < 0.002$), que los pacientes **dipper tienen una mayor natriuresis en la tarde**.

Pese a que algunos estudios han comprobado una mayor natriuresis nocturna en sujetos nondipper(155), nosotros no constatamos este hecho, pero sí evidenciamos una diferencia significativa en la excreción de sodio en el tramo vespertino con mayor excreción urinaria en aquellos que presentan un descenso nocturno de la PA. Se suscita así la posibilidad de que una adecuada respuesta natriurética tras la principal comida del día previene el incremento de la PA compensadora nocturna.

Otro hecho a destacar en nuestros hallazgos puestos de manifiesto en este estudio es la **HTA enmascarada**, que en nuestra muestra se encuentra en el 37.62%, lo cual es muy superior al 19.6% que se ha constatado en un único estudio realizado en atención primaria y fuera de nuestro país (Canadá)(156). Sin embargo, en las unidades de HTA hospitalarias, estas cifras son netamente superiores(157), soliendo oscilar en el 50%(48) en hipertensos controlados de nuestro país. Que el porcentaje de nuestros pacientes sea superior a lo publicado, parece que subyace en las propias características de la muestra, pues en ellos existe un alto porcentaje de obesidad y diabetes, lo cual son los factores de riesgo y mecanismos fisiopatogénicos más relacionados con la presencia de este subtipo de HTA(48), (156).

En nuestros pacientes con HTA enmascarada, encontramos un patrón de menor natriuresis nocturna (constatación numérica pero sin significación estadística), lo cual recuerda al de los pacientes nondipper, con los que en cierto grado se podría encontrar ese paralelismo natriurético.

La importancia de la HTA enmascarada radica en su alta asociación con progresión hacia la enfermedad renal crónica(158). Sorprende ver como en nuestro estudio, los pacientes con HTA enmascarada presentan un FG mayor (y es además significativo $p=0.005$) que el de los que no la presentan, sin que se pueda evidenciar un motivo que explique este hallazgo.

Algunos autores hablan de este concepto pero aplicable tan solo a pacientes que no están diagnosticados ni tratados(158), y se debería de hablar de “control clínico aislado” en los

casos que estuvieran diagnosticados y tratados (48) suponiendo un reto que precisa de un estudio específico.

No se han localizado estudios en Pubmed utilizando los MESH “natriuresis” and “masked hypertension” en los que se realice una valoración de la natriuresis en los pacientes con HTA enmascarada, y menos con una determinación fraccionada durante el día, por lo que se podría decir que sería el primer estudio realizado de este tipo.

Nuestro trabajo revela la ausencia de diferencias significativas en la natriuresis en las 24 h y en los diferentes tramos horarios entre los pacientes que presentan HTA enmascarada y los que no. Creemos por tanto, que la ingesta de Na no debe jugar un papel relevante en la patogénesis de la misma.

En cuanto a la **HTA sistólica aislada** es algo ya constatado en la bibliografía su asociación con altas ingesta de sal (159), especialmente en estudios asiáticos (160) en los que este fenómeno va muy parejo con la población de mayor edad, como también ha ocurrido con nuestro estudio. Hemos constatado también que los pacientes que presentan una HTA sistólica aislada tienen una edad superior (62.5 años; $p=0.04$) a los que no la presentan (58.3 años).

En este grupo de pacientes no se ha encontrado diferencias significativas en cuanto a su patrón natriurético ni en las 24h. ni en el fraccionamiento del día. Tan solo se ha evidenciado un predominio cuantitativo de la natriuresis nocturna con respecto a los que no tienen HTA sistólica aislada.

Este patrón de incremento de la natriuresis nocturna también se ha evidenciado (sin significación estadística, pero sí numérica) en el grupo de pacientes con **HTA resistente**, en los que además de una mayor natriuresis en las 24h., tienen un predominio de la natriuresis en la tarde y en la noche. Este hecho ya ha sido constatado por otros investigadores(161) y en los que ve en este grupo de pacientes características distintas del resto. En ellos se detecta un exceso de Aldosterona en más del 20% de ellos, lo cual induce un aumento de su efecto antinatriurético en la porción distal de la nefrona. A su vez se comienzan a postular también otra serie de mecanismos de actuación como sería la función de los canales de sodio sensibles a amilorida y receptores de mineralcorticoides en la vascularización sistémica, que son deteriorados por la actuación de la Aldosterona.

Continuando con la HTA resistente, se ha localizado un artículo(161) en el que se evidencian bases moleculares y fisiopatológicas que respaldan estos hallazgos que hemos constatados en el estudio. De hecho, en este tipo de pacientes, la instauración de una dieta con limitación en la ingesta de sal(47) induce a una franca disminución de las cifras de la PA. Esta mejoría de las cifras se hace más franca cuando se realiza este control de la ingesta en pacientes con Enfermedad Renal Crónica(162). En este tipo de pacientes además, se indica una intensificación incluso de la terapia con el “bloqueo secuencial de la nefrona”(163), iniciándose con espironolactona, luego furosemida y finalmente amilorida.

Los datos **obtenidos del MAPA** nos indican un pobre control de la hipertensión en la población estudiada, si los comparamos con respecto a estudios de control de la hipertensión arterial en AP nacional como es el último PRESCAP(124), al distar bastante del 46.3% de este estudio, teniendo también en cuenta, que este estudio no se ha realizado mediante MAPA sino mediante control de cifras en consulta en la mañana y la tarde.

En el 2002 la población española era de 41.035.271 personas(164), de los que 4.646.896 tenían un Score superior al 5% (11,32 %)(165). En el caso de nuestra comunidad autónoma Andalucía 762985 personas (165) de las 7391401(166) andaluces tenían un score superior al 5%; ese 10,32% de la población, es netamente superado por nuestra muestra estudiada (29.7%).

Si comparamos la población estudiada con respecto a otras similares de nuestro país, podemos evidenciar que ese 29.7% de pacientes con Score >5%, es muy similar al 33% encontrado en otro estudio en población hipertensa en atención primaria de nuestro país(167). Ese porcentaje baja en población general en nuestra atención primaria al 5.5%(168).

Cuando valoramos el riesgo cardiovascular por SCORE obtenemos un porcentaje de pacientes con alto riesgo que contrasta de forma llamativa con el 16.7% de pacientes con alto riesgo según la guía KDIGO 2012(66).

Se podría decir por tanto, que tenemos una población caracterizada por un **alto riesgo cardiovascular**.

Nuestra tasa de pacientes con valores de colesterol total superior a 200 mg/dl (tratados y no tratados) es del 42%, lo cual es muy similar al 41.4% que arroja el estudio PRESCOT(169) en pacientes hipertensos en atención primaria nacional. Por otra parte, la tasa de diabéticos (26%) es un poco inferior al 29.9% que se puso de manifiesto en el este mismo estudio. La tasa de fumadores (16.8%) es más alta que la constatada en los estudios de hipertensos en atención primaria por parte de Gómez-Marcos et al.(170), que tan solo tienen un 8.9%.

Nuestra población presenta una prevalencia de ECV del 11.8%, lo cual es ligeramente inferior al 19% que describen Gomez-Marcos et al(170).

Si nos centramos en la presencia de LOD, se encuentra que 16 (15.8%) de los pacientes estudiados tienen al menos una, lo cual estimamos puede ser una prevalencia similar a la que detectan Gomez-Marcos et al(170) pues un 12% de sus pacientes ya presentaban albuminuria (no consta el dato concreto de la presencia de LOD entre la muestra estudiada), si bien la edad media de sus pacientes era de 69 años, mientras que la nuestra estaba en 60 años, pero con una tasa de obesidad muy superior. Al tener una media de edad superior a la nuestra, pensamos que ello supone un factor predictor potente en la presencia de la ERC. Señalamos también que este estudio se ha realizado con determinaciones de la PA de forma clínica.

También hemos encontrado una prevalencia del 50.3% en el estudio Cardiorisc(171), pero se trata de un estudio de hipertensos mediante MAPA, en el que se incluyen pacientes tanto de atención primaria como de unidades especializadas hospitalarias, donde se tratan a pacientes con mayor RCV. Si bien, con una edad media igual a la nuestra (60 años), el estudio Cardiorisc en el 2007, tenía un porcentaje de obesos tan solo del 36%(172), mientras que en nuestro estudio es del 66.3%.

Dentro de las LOD, la más frecuente han resultado ser la **albuminuria** superior a 30 mg/g (9.9%), seguido de la disminución del filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1.73m² (5.9%). Si los comparamos con estudios nacionales en población hipertensa resultan ser inferiores a los 18.8% de albuminuria y el 14.7% de disminución del FG que se han detectado en el registro español de MAPA(173). Comparados con los datos de Gómez-Marcos(170) que constatan un 12% de albuminuria, debemos hacer mención a que si bien

su edad media es superior (69 años), tienen un porcentaje de obesidad del 32.3% próximo a la mitad del nuestro (66.3%).

Por otra parte, no se ha encontrado una relación estadística entre la natriuresis y la presencia de LOD+ECV, pero se ha evidenciado numéricamente (sin SIGNIFICACION estadístico) que los pacientes que presentan LOD+ECV tienen mayor natriuresis en las 24 h. (4746 mg) frente a los que no presentan esta asociación (4492 mg). También se constata que la natriuresis de la tarde y de la noche es numéricamente superior en los pacientes con LOD+ECV, siendo tan solo superior la natriuresis de la mañana en los pacientes sin presentar LOD+ECV. Estos datos no pueden ser contrastados con otros estudios al no existir publicaciones que hagan mención al fraccionamiento de la excreción del sodio en las 24 h.

A pesar de todo, en nuestro estudio presenta una tasa de albuminuria baja dadas las características de la población, pero su presencia de asocia a un peor control de la PA y otras manifestaciones como las LOD.

Una de las asociaciones que sí se ha constatado como significativa, fue entre la natriuresis y la albuminuria en las 24 h ($p=0.025$) y en el tramo de la tarde ($p=0.026$). Tanto en todos los tramos del día como en las 24 h, las cifras de natriuresis en los pacientes con albuminuria alta fueron numéricamente superiores.

El hallazgo de una asociación significativa entre la ingesta de sodio y albuminuria independientemente de la PA en varios estudios sugirieron que el efecto perjudicial de sodio no es únicamente presión-mediada(174). Algunos estudios en animales y en humanos, han demostrado que la lesión renal inducida por la sal se deben al aumento de las presiones arteriales sistémicas y intraglomerulares(175,176) y por un mecanismo independiente de la presión. Una alta la ingesta de sal se relacionó con lesión de órganos diana, incluyendo hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis renal(177). Recientemente, la inflamación se ha sugerido que también puede estar relacionada con la ingesta de sal y albuminuria. En pacientes con HTA esencial, la natriuresis se ha correlacionado tanto con albuminuria como la proteína C-reactiva, independiente de cualquier efecto de la presión arterial(178).

En este estudio se demuestra que la fórmula de Kawasaki aplicada a la colección de orina en el tramo de tarde, permite una estimación de la excreción urinaria de sodio de 24h más precisa que las otras fórmula de Tanaka e Intersalt.

La causa de esta mejor correlación no está clara. Dado que probablemente el sodio urinario de una muestra representa la ingesta de sodio del periodo previo, consideramos que nuestra metodología puede ser más representativa y una expresión más fiable de las variaciones de la ingesta de sodio a lo largo del día.

En la cuantificación de la natriuresis se han descrito muchos métodos de valoración. Unos directos y otros indirectos. Entre los indirectos se podrían incluir a todos aquellos que intentan una aproximación lo más real posible a la cantidad de sodio ingerido por métodos de anotación de los alimentos y líquidos ingeridos por los pacientes o por aproximación mediante cuestionarios o entrevistas estructuradas(20). En estos métodos es muy influyente la variabilidad interindividual e intraindividual de los pacientes. Estos métodos, además de precisar una alta implicación y participación de los pacientes (puede ser incluso un sesgo de selección incluso), precisa de gran dedicación de personal formado en estas técnicas y supone por tanto un método caro y de difícil realización. Todo ello se aleja por tanto de la viabilidad y operatividad deseada ya a modo de intencionalidad primaria en este estudio.

La recolección de la orina de 24 h se ha denominado en general como el “gold standard”, pues permite una de las aproximaciones más adaptadas a la realidad de esa eliminación del 90% de la cantidad de Na que se excreta por esa vía. Pero este método también requiere de la implicación y gran colaboración del paciente para poder recoger todas las micciones y completamente cada una de ellas para evitar fallos de recolección. Pero ello no es el reflejo exacto de la micción diaria del paciente, pues se estima que entre un 10(179) al 57% de los pacientes(180) recogen una cantidad aceptable de orina, que se estima como óptimo la recolección de más de 85% de la cantidad estimada para cada paciente tanto en el caso del marcaje urinario con ácido paraaminobezóico (181) o de la determinación teórica de la excreción urinaria de creatinina de forma individualizada en base al peso, edad y sexo del paciente(182). En el caso del uso del marcado urinario con ácido paraaminobezóico, se deben de añadir además posibles incumplimiento en la ingesta secuenciada y estricta de los tres comprimidos que debe de tomar el paciente en el día, así como interacciones con los tratamientos(183).

Hay que considerar que la natriuresis de 24 puede no representar la ingesta real de sodio. Además de influencia de errores de la muestra (orinas incompletas, retenciones urinarias...) puede haber fluctuaciones de la natriuresis independientes de la toma de sal. Existe además, fluctuaciones de la natriuresis por lo que sería deseable medidas repetidas para obtener una estimación más precisa de la ingesta de sodio en nuestros pacientes. Obviamente, ello generaría problemas logísticos en la realización de nuestro estudio. De hecho, Rakova et al(184). plantean que la estabilidad del contenido corporal de agua y sodio tras una ingesta alta de sodio, no es tan rápidamente eliminado como se ha pensado, pues en un estudio realizado en 12 voluntarios de un estudio de simulación de vuelo espacial con unas dietas de ingesta de sal controlada en 12, 9 y 6 g diarios, se constató la existencia de un ritmo semanal circadiano de almacenaje de sodio.

Aunque se considera la natriuresis de 24 h como la expresión de la ingesta de sodio, hay que reconocer sus limitaciones y puede que no sea exactamente el equivalente a esa ingesta. De ahí, que realmente no sea un gold estándar(185). Existen factores adicionales que condicionan la excreción urinaria de sodio y además, puede haber colecciones incompletas de orina. En nuestro estudio utilizamos como requisito de validación la cantidad de creatinina eliminada en orina de 24 h. estimada de forma individual para el sexo y edad con una cantidad mínima del 60%, si bien es verdad que hay otros métodos más precisos como el marcaje urinario con PABA. Nuestros pacientes en su 93%, recogen esa cantidad mínima, lo cual es muy superior a lo publicado en algunos artículos donde se obtienen muestras del 43% (186) hasta el 57% (180). Ello nos da una idea del grado de control que se ha tenido sobre la muestra tanto en su proceso selectivo como seguimiento durante el periodo de realización de pruebas.

Destacamos que la **diuresis** media diaria es la esperada (1887 cc) para un paciente adulto(187), pero con niveles algo más elevados a los de otro estudio nacional (13)(1615 cc) y con la diferencia de tener una diuresis muy superior en la mujer 1900 cc en nuestro estudio, frente a los 1571 de Ortega et al.

Otro método para la determinación es el uso de fórmulas de aplicación para muestras puntuales de orina. Ello tiene la gran ventaja de una escasa implicación del paciente en su toma y la adecuación a la sistemática asistencial habitual del estudio urinario habitual en la práctica clínica con la primera micción del paciente al empezar el día. De entre ellas, las más utilizadas en la bibliografía han sido la de Tanaka(16), Kawasaki (17) y la del estudio INTERSALT(19), que además han sido las utilizadas en nuestro estudio. Pero esta metodología también implica el riesgo de no ser una forma muy próxima a la realidad de

la ingesta del paciente, pues por ejemplo con la formulación INTERSALT se estima que puede variar entre el 0.46 y las 2.56 veces la natriuresis frente a la orina de 24 horas(188).

Un elemento de diferenciación entre estas fórmulas es que la de Tanaka no tiene en cuenta la variable del sexo, mientras que las otras dos o la estimación de la creatinina excretada de forma individualizada sí tiene en cuenta esta variable. Puede que se debiera haber valorado también contenido graso del paciente, pues se supone es uno de los elementos que más pudiera influir en el cálculo final. Tal vez esta reflexión sea muy inducida por las características de nuestra población estudiada, que tan eminentemente obesa es.

A su vez, las fórmulas de Tanaka e Intersalt se han desarrollado y validado en poblaciones jóvenes (20-59 años), mientras que la de Kawasaki se ha aplicado en una población de una edad mayor (20-79 años). Por nuestra parte, nuestro estudio se ha realizado en una muestra que va de los 18 a los 70 años. Anotamos que la fórmula de Tanaka se realizó de la población japonesa que se incluyó en el estudio Intersalt.

Estudios previos han analizado la validez de ecuaciones usadas en nuestro trabajo, para estimar la natriuresis de 24. Todos ellos, sin embargo, usan muestras aisladas de orina tomada bien por la mañana o de forma aleatoria. Ninguno hace un estudio comparativo de la utilidad de estas fórmulas en orina fraccionada por tramos tal y como hacemos en el presente trabajo. La correlación encontrada por nosotros entre el sodio de 24 h. y sodio en orina fraccionada por cualquier fórmula utilizando los cuatro tipos de muestras de orina que hemos realizado (aislada matutina, de la mañana, tarde y noche) es superior a la encontrada en otros trabajos como ha sido el PURE en el que la correlación máxima entre la estimación por medio de la fórmula de Kawasaki con la natriuresis de 24 h llega a ser de del 71%.

El estudio comparativo de las 3 formulas evidencia que la aproximación más fiable es la ofrecida por la fórmula de Kawasaki con la muestra del tramo de la tarde. De hecho, la desviación media de esta estimación mediante la fórmula de Kawasaki está entre el 7.73% y el 9.87%, mientras que la desviación respecto a la natriuresis de 24 h. de la fórmula Intersalt oscila entre el 15.7-17.5% y la obtenida mediante la fórmula de Tanaka entre el 14.5 y el 18.3%. Pensamos que esto se debe a que la mayor carga de sal ingerida corresponde al almuerzo, que es captada en la orina colectada en el tramo vespertino. Por otra parte, la fórmula de Intersalt y Tanaka están validadas en pacientes más jóvenes, mientras que la de Kawasaki esta validada en una población de un tramo de edad más próxima a la población por nosotros estudiada.

El rendimiento diagnóstico de la estimación de la natriuresis mediante las fórmulas de Tanaka y Kawasaki ha sido elevado en nuestra población. La determinación del ABC presentan valores elevados: 0.86 para Kawasaki en la tarde y 0.84 para Tanaka en la tarde. Existen pocos estudios comparativos similares que analicen tramos horarios del día. Kelly et al.(18) en población trabajadora, obtienen un rendimiento diagnóstico discretamente inferior, y resulta llamativo que la mayor eficiencia diagnóstica se obtiene con las predicciones realizadas con Intersalt y Kawasaki.

Concretamente en nuestro estudio, la menor desviación respecto a los valores reales de natriuresis de 24 h. y los valores de validez y fiabilidad, nos harían decidirnos por las estimaciones de Kawasaki, ya que Tanaka presenta una mayor correlación global, un mayor valor predictivo, pero mayores desviaciones medias. En otras palabras, la correlación de ambas medidas es muy similar, pero la fórmula de Tanaka subestima en mayor medida la natriuresis.

Ogura et al. encuentran una mayor correlación entre los valores estimados de natriuresis en pacientes con bajo FG (estadios 4-5 de ERC) en comparación con aquellos con FG moderado o alto. Esto podría explicar la mayor desviación que encontramos en nuestro estudio, ya que nuestros pacientes presentan mejor estado renal.

Con respecto al ritmo diario de natriuresis, estudios poblacionales(189) (190) muestran como la natriuresis durante el día es un 20% superior a la excreción durante la noche, y dentro del día es mayor en el tramo de la tarde que durante la mañana. Este hecho explicaría la mayor correlación obtenida en el tramo de la tarde con todas las fórmulas.

En nuestro estudio, la sensibilidad y especificidad de las pruebas de estimación de la natriuresis son cercanas al 80%, y hemos obtenido como punto de corte idóneos valores en torno a 3800-4000 mg de Na⁺, lo que equivaldría a 9.5-10 g de sal al día. La ingesta media de sal de nuestra población está en torno a 11,37 g de sal, por lo que estos puntos de corte, podrían ser válidos para detectar individuos con ingestas elevadas de sal en nuestro medio, pero la fiabilidad de los valores positivos se situarían alrededor del 75%.

En fechas recientes, Mente et al(191) realizaron un estudio comparativo en una población de más de 1000 pacientes (estudio PURE) a los que se les realizó una natriuresis de 24 horas y aproximaciones a la natriuresis diaria con de las fórmulas de Tanaka, Kawasaki e Intersalt. En la misma concluye que el mejor método de estimación sería la aplicación de la fórmula de Kawasaki con la orina matutina, lo cual no es coincidente con nuestras conclusiones. Puede que uno de los primeros elementos a tener en cuenta es el predominio en nuestra muestra de pacientes obesos, ya que su muestra tiene una media poblacional con sobre peso. Otros elementos diferenciadores son que los pacientes tan solo toman antihipertensivos en menos de su cuarta parte y que la media de la PA ronda 130/80 pues es población general de 11 países distintos. Ello induciría a poder sacar resultados de tipo poblacional general, pero nuestro estudio aporta una serie de hallazgos y de indicaciones que se adaptarían más a nuestra población atendida.

Encontramos que el rendimiento esperado de la aplicación de la fórmula de Kawasaki en la tarde como postulamos, obtiene mejores resultados que lo obtenido en el estudio de Kelly(65), puesto que en el mismo además de tener un punto de corte inferior a su media, con la mitad de la población estudiada a la nuestra (50 individuos con natriuresis de 24 h. y de muy diferentes características a las de nuestros pacientes), obtiene un ABC máximo de 0.76 con un método menos exacto que el nuestro como es el cuestionario de frecuencia alimentaria.

A su vez, cuando enfrentamos nuestro estudio con lo publicado por Ogura et al(189) en población japonesa con ERC, podemos constatar que nuestro rendimiento obtenido con la aplicación de la fórmula de Kawasaki es incluso superior ya que obtenemos un ABC de 0.868 frente a los 0.835 que obtiene con un punto de corte de 3910 mg y sin conocer la media de la natriuresis de los 96 pacientes con ERC estudiados. Todo ello pasa a otro grado de sofisticación en su evaluación cuando nos dedicamos a la estimación de la ingesta de sal/sodio en el paciente con una ERC, pues ese deterioro renal induce a tener adaptaciones en el cálculo que modula esa diferenciación con respecto al paciente no afecto de tal enfermedad. Es también de destacar en este tema a la brasileña Nerbass et al.(192) que elabora una fórmula específica para pacientes en estadio 3 de la ERC.

Las comparaciones de la natriuresis de estudios (incluyendo los metaanálisis) que relacionan la PA e ingesta de Na, sugieren gran heterogeneidad en sujetos con y sin HTA. Smith et al. (193) en un estudio de 7354 personas entre 40-59 años en los que se estudiaban los riesgos de enfermedades coronarias en una población escocesa, constató una correlación débilmente positiva entre la PA y la natriuresis de 24 h. en ambos sexos,

resultando sin embargo sin relación en un análisis de regresión múltiple. Por otra parte, en el estudio PURE(191) y a pesar de que tan solo el 50% de los participantes aportaron muestras completas, se constata un gran intervalo en la natriuresis en la orina de 24 h (849-13248 mg/día), lo que da una muestra de lo heterogénea que ha sido su población estudiada.

Revisando toda la conjunción de estos factores, podemos constatar que los resultados del análisis multivariante coinciden plenamente con toda la bibliografía consultada y anteriormente reflejada. La presencia de albuminuria, junto con el hecho de ser hombre, menor de 65 años y bajo tratamiento con diuréticos, son las variables que más se han asociado.

La asociación entre sodio, presión arterial y RCV está bien establecida. Es importante conocer la ingesta de sal de los pacientes, factor que en muchas ocasiones subyace como causa de mal control de la PA. Una fórmula que refleje con fiabilidad la excreción urinaria de sodio 24 h (ingesta de sal), puede ser muy útil para el medico que trata pacientes con HTA.

Somos conocedores de la imperfección de toda actividad humana y hacemos notoria anotación de una serie de elementos que habrían sido de mejora en este estudio.

Debemos de posicionarnos en primer lugar en la cuantía de la población estudiada (101 pacientes). Supone una cuantía relativamente escasa con vistas a obtener grandes resultados y sobre todo, capacidad de extrapolación a poblaciones mayores, pero desde un principio se acotó este volumen de pacientes estudiados por tener que adaptarse a las condiciones reales del día a día de una consulta de atención primaria y de esta manera, garantizar la realización y viabilidad del estudio.

Somos conocedores que este estudio habría obtenido mayores rendimientos en caso que se le hubiera realizado a todos los pacientes una encuesta dietética, pero ello es incompatible con las condiciones reales del nuestro trabajo en atención primaria, y además podría inducir a denegar la entrada en el estudio a no pocos pacientes.

Pensamos se debería de haber tenido en cuenta en la hoja de recogida de datos conocer el estado hormonal de la mujer, conociendo si se encontraba en la menopausia o no.

También se podría haber optado por una metodología más afinada en la valoración del control de la diuresis diaria de los pacientes utilizando como marcador el ácido paraaminobenzóico(194), que se ha postulado como el patrón de referencia de mayor calidad, pero no era un método accesible ni operativo en nuestro día a día.

Por otra parte, al ser una muestra eminentemente obesa, ha restado el contraste de no disponer de un peso específico de validez con una población con normopeso, pero creemos que hemos sacado una muestra de lo más representativa y fidedigna de la realidad social de nuestra zona de trabajo.

Existe la posibilidad que se hubieran detectado más casos de hipertrofia de ventrículo izquierdo si se hubiera optado por la valoración sistemática de todos los pacientes con una ecocardiografía, pero ello no es una técnica de acceso ni indicación en nuestro medio asistencial y conllevaría una serie de problemas y limitaciones que harían más ardua nuestra ya pesada carga asistencial.

Somos conscientes que este estudio no ha tenido en cuenta la variabilidad intraindividual de los individuos estudiados, al no haberse realizado varios muestreos de los mismos tanto en sus determinaciones analíticas como en la realización de más de un MAPA. Ello

no ha sido factible dadas las limitaciones técnicas que hemos tenido durante el periodo de captación de datos.

Destacamos que en este estudio se constatan una serie de elementos positivos. En primer lugar de la gran correlación existente entre la albuminuria y la natriuresis, lo cual supone una posible línea de investigación evolutiva futura al determinar exactamente y con estudios de rigor, cuál de las dos es causa y cual es efecto.

No se han localizado artículos en los que se fragmente la natriuresis en tres tramos como hemos realizado en nuestro estudio, y menos aún con la realización sincrónica de una MAPA.

Ofertamos datos que hacen pensar que estaría más indicada la realización de una aproximación a la ingesta de Na en los pacientes de una forma más cómoda para ellos y más operativa para los profesionales si se les aplicara la formulación de Kawasaki con la micción en la tarde.

CONCLUSIONES

1. En una muestra consecutiva de pacientes con hipertensión arterial esencial captados en atención primaria de una zona de transformación social, se observa una alta prevalencia de obesidad y sobrepeso con una elevada ingesta de sal (11.39 g/día) muy superior a la recomendada por la Organización Mundial de la Salud.
2. Como factores asociados a la natriuresis de forma significativa e independiente destacan: el sexo, la edad y el tratamiento con diuréticos. Se observa menor natriuresis en el sexo femenino y en sujetos de edad igual o superior a 65 años, y una mayor natriuresis en los sujetos que reciben terapia antihipertensiva con diuréticos.
3. Como consecuencia de la elevada ingesta de sal, se evidencia una alta prevalencia de hipertensión arterial no controlada. Dado el impacto que tiene en el pronóstico cardiovascular, es destacable el porcentaje elevado de sujetos con hipertensión arterial nocturna. Así mismo, en esta muestra, hay una elevada prevalencia de HTA enmascarada. Pese a todo ello, destaca la baja prevalencia que hemos observado de Lesiones en Órganos Diana.
4. Una ingesta elevada de sal se asocia a mayor excreción urinaria de albumina, posiblemente como expresión precoz de lesión en órgano diana.
5. Comparado con la metodología y fórmulas de Intersalt, Tanaka y Kawasaki para estimar la ingesta diaria de sodio, se demuestra en este trabajo que la aplicación de la fórmula de Kawasaki en la diuresis del periodo vespertino tiene valores aceptables de sensibilidad y especificidad y presenta una buena correlación con la natriuresis de 24 h.
6. Estos hallazgos suscitan la necesidad de insistir en el valor de la dieta hiposódica e hipocalórica, así como de la actividad física habitual en pacientes con hipertensión arterial esencial. Es necesario también disponer de métodos de diagnóstico y seguimiento ambulatorio de la presión arterial (MAPA) en las consultas de atención primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kurlansky M. Sal : historia de la única piedra comestible. Ediciones . Península E, editor. Barcelona; 2003. 508 p.
2. Campillo Alvarez JE. El mono obeso : la evolución humana y las enfermedades de la opulencia : diabetes, hipertensión, arteriosclerosis. Editorial Crítica, editor. Editorial Crítica; 2007.
3. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. N Engl J Med. 31 de enero de 1985;312(5):283-9.
4. Daniels D, Fluharty SJ. Salt appetite: a neurohormonal viewpoint. Physiol Behav. abril de 2004;81(2):319-37.
5. Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. Arch Intern Med. mayo de 1974;133(5):758-90.
6. Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. Annu Rev Physiol. 1972;34:13-46.
7. Bravo A. I. Análisis de la evidencia experimental que muestra efectos nocivos de la sal y su relación con la hipertensión arterial. Medwave. 1 de febrero de 2012;12(2).
8. Guyton A. Circulatory Physiology III: Arterial Pressure and Hypertension. W.B. Saunders Company, editor. Philadelphia, PA; 1980.
9. Salud D. sas .2MIL DIEZ. 2010;
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 14 de julio de 2013;34(28):2159-219.
11. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Consulta Mixta OMS/FAO de Expertos en Régimen Alimentario, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas: informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO. 2003.
12. World Health Organization. WHO Forum on Reducing Salt Intake in Populations (2006 : Paris, France) Reducing salt intake in populations : report of a WHO forum and technical meeting, 5-7 October 2006, Paris, France. PARIS (FRANCIA); 2006.
13. ORTEGA ANTA RM, LÓPEZ SOBALER AM. Estudio de la ingesta de sodio en la población española. Jornadas de debate sobre el Plan Nacional para la Reducción del Consumo de sal en España. La Granja de San Ildefonso. Segovia. España.; 2009.
14. Ortega RM, López-Sobaler AM, Ballesteros JM, Pérez-Farinós N, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, et al. Estimation of salt intake by 24 h urinary sodium excretion in a representative sample of Spanish adults. Br J Nutr. marzo de 2011;105(5):787-94.
15. Ji C, Sykes L, Paul C, Dary O, Legetic B, Campbell NRC, et al. Systematic review of studies comparing 24-hour and spot urine collections for estimating population salt intake. Rev Panam Salud Publica. octubre de 2012;32(4):307-15.
16. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, et al. A

simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens.* febrero de 2002;16(2):97-103.

17. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp ...* enero de 1993;20(1):7-14.
18. Kelly C, Geaney F, Fitzgerald AP, Browne GM, Perry IJ. Validation of diet and urinary excretion derived estimates of sodium excretion against 24-h urine excretion in a worksite sample. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 10 de mayo de 2015;25(8):771-9.
19. Brown IJ, Dyer AR, Chan Q, Cogswell ME, Ueshima H, Stamler J, et al. Estimating 24-hour urinary sodium excretion from casual urinary sodium concentrations in Western populations: the INTERSALT study. *Am J Epidemiol.* 1 de julio de 2013;177(11):1180-92.
20. McLean R. Measuring Population Sodium Intake: A Review of Methods. *Nutrients.* 28 de octubre de 2014;6(11):4651-62.
21. Webster J, Snowdon W, Moodie M, Viali S, Schultz J, Bell C, et al. Cost-effectiveness of reducing salt intake in the Pacific Islands: protocol for a before and after intervention study. *BMC Public Health.* 4 de febrero de 2014;14(1):107.
22. Kalaitzidis RG, Siamopoulos KC. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms. *Int Urol Nephrol.* Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, 451 10 Ioannina, Greece.; septiembre de 2011;43(3):771-84.
23. Naumnik B, Myśliwiec M. Renal consequences of obesity. *Med Sci Monit.* agosto de 2010;16(8):RA163-70.
24. de Leeuw PW, Birkenhäger WH. Effects of antihypertensive drugs on various aspects of renal function. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1997;10(6):803-8.
25. Portaluppi F, Smolensky MH. Perspectives on the chronotherapy of hypertension based on the results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2010;27(8):1652-67.
26. NICE. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults (NICE clinical guideline 127). NICE. Royal College of Physicians (UK); 2011;
27. Altschul AM, Grommet JK. Food choices for lowering sodium intake. *Hypertension.* 4(5 Pt 2):III116-20.
28. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension.* mayo de 2001;37(5):1199-208.
29. Kesteloot H, Elliott P, Lesaffre E. On the sex ratio of urinary cation excretion obtained from Intersalt and other epidemiological studies. *J Hum Hypertens.* Department of Epidemiology, K.U.-Leuven, Belgium.; diciembre de 1990;4(6):603-7.
30. DAHL LK, HEINE M, TASSINARI L. Effects of chronic excess salt ingestion. Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. *J Exp Med.* 1 de junio de 1962;115:1173-90.
31. Weinberger MH. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Humans. *Hypertension.* 1 de marzo de 1996;27(3):481-90.

32. Golledge J, Hankey GJ, Yeap BB, Almeida OP, Flicker L, Norman PE. Reported high salt intake is associated with increased prevalence of abdominal aortic aneurysm and larger aortic diameter in older men. *PLoS One*. enero de 2014;9(7):e102578.
33. Wesseling S, Koeners MP, Joles JA. Salt sensitivity of blood pressure: developmental and sex-related effects. *Am J Clin Nutr*. Department of Nephrology and Hypertension, University Medical Center of Utrecht, Utrecht, Netherlands.; 1 de diciembre de 2011;94(6_Suppl):1928S - 1932S.
34. Bursztyrn M, Ben-Dov IZ. Sex differences in salt-sensitivity risk approximated from ambulatory blood pressure monitoring and mortality. *J Hypertens*. mayo de 2013;31(5):900-5.
35. Law MR. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens*. mayo de 1997;10(5 Pt 2):42S - 45S.
36. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr*. febrero de 1997;65(2 Suppl):643S - 651S.
37. Reyes AJ, Taylor SH. Diuretics in cardiovascular therapy: the new clinicopharmacological bases that matter. *Cardiovasc Drugs Ther*. septiembre de 1999;13(5):371-98.
38. Burgess E. Renal effects of angiotensin II receptor antagonists. *Blood Press Suppl*. enero de 2001;1:17-20.
39. Epstein M. Calcium antagonists and the kidney. *J Cardiovasc Pharmacol*. enero de 1994;24 Suppl A:S18-24.
40. Hollenberg NK. The kidney and strategies for the treatment of hypertension. *Am J Med*. 5 de octubre de 1984;77(4A):60-3.
41. Grimes C a, Riddell LJ, Campbell KJ, Nowson C a. Dietary salt intake, sugar-sweetened beverage consumption, and obesity risk. *Pediatrics*. enero de 2013;131(1):14-21.
42. Lenfant C, Chobanian AA V, Jones DWD, Roccella EEJ, Bakris GL, Black HR, et al. JNC Express: Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) [Internet]. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). 2003. p. 1206-52. Recuperado a partir de: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/writers.htm> \n <http://jama.jamanetwork.com.ezp-prod1.hul.harvard.edu/article.aspx?articleid=196589&resultClick=3> \n <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/disclose.htm>
43. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. julio de 2013;31(7):1281-357.
44. Ortega-marlasca M, Martin-rioboó E. SAL Y SODIO : DOS GRANDES AUSENTES EN LAS GUIAS DE LA HIPERTENSION. XX CONGRESO NACIONAL DE LA

MEDICINA GENERAL Y DE FAMILIA ZARAGOZA Mayo 2013. ZARAGOZA, mayo 2013.; 2013.

45. Cinza-Sanjurjo S, Alonso-Moreno FJ, Prieto-Díaz MÁ, Divisón-Garrote JA, Rodríguez-Roca GC, Llisterri-Caro JL. Hipertensión arterial resistente en pacientes hipertensos atendidos en Atención Primaria de España. Estudio PRESCAP 2010. [Resistant arterial hypertension in Primary Care patients in Spain. PRESCAP Study 2010.]. Semergen. 24 de abril de 2014;
46. Fontenla A, García-Donaire JA, Hernández F, Segura J, Salgado R, Cerezo C, et al. Manejo de la hipertensión resistente en una unidad multidisciplinaria de denervación renal: protocolo y resultados. Rev Española Cardiol. Elsevier; 1 de mayo de 2013;66(5):364-70.
47. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. Hypertension. septiembre de 2009;54(3):475-81.
48. Sobrino J, Domenech M, Camafort M, Vinyoles E, Coca A. Prevalencia de hipertensión arterial enmascarada en una cohorte de pacientes hipertensos controlados en España. Med Clin (Barc). 21 de mayo de 2011;136(14):607-12.
49. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). Am J Hypertens. enero de 2012;25(1):1-15.
50. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. BMJ. enero de 2013;346:f1326.
51. MINISTERIO DE SANIDAD SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. Plan Cuídate + [Internet]. Web Plan Cuidate +. 2015 [citado 26 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.plancuidatemas.aesan.msssi.gob.es/>
52. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. Rev española Cardiol. marzo de 2003;56(3):253-61.
53. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. junio de 2003;24(11):987-1003.
54. Thornton SN, Kotchen TA, Cowley AW, Frohlich ED. Salt in health and disease--a delicate balance. N Engl J Med. 27 de junio de 2013;368(26):2531.
55. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor G a. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. Physiol Rev. 2005;85:679-715.
56. Tzemos N, Lim PO, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adverse cardiovascular effects of acute salt loading in young normotensive individuals. Hypertension. 1 de junio de 2008;51(6):1525-30.
57. Jablonski KL, Racine ML, Geolfos CJ, Gates PE, Chonchol M, McQueen MB, et al. Dietary sodium restriction reverses vascular endothelial dysfunction in middle-aged/older adults with moderately elevated systolic blood pressure. J Am Coll

Cardiol. Elsevier Inc.; 22 de enero de 2013;61(3):335-43.

58. Safar M. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res.* mayo de 2000;46(2):269-76.
59. Rodriguez CJ, Bibbins-Domingo K, Jin Z, Daviglius ML, Goff DC, Jacobs DR. Association of sodium and potassium intake with left ventricular mass: coronary artery risk development in young adults. *Hypertension.* 1 de septiembre de 2011;58(3):410-6.
60. Jula AM, Karanko HM. Effects on left ventricular hypertrophy of long-term nonpharmacological treatment with sodium restriction in mild-to-moderate essential hypertension. *Circulation.* 1 de marzo de 1994;89(3):1023-31.
61. Stocker SD, Monahan KD, Browning KN. Neurogenic and sympathoexcitatory actions of NaCl in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* diciembre de 2013;15(6):538-46.
62. Intersalt-Cooperative-Research-Group, Cooperative I. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ.* 1988;297(6644):319-28.
63. Dyer AR, Elliott P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens.* Department of Community Health and Preventive Medicine, Northwestern University Medical School, Chicago, IL 60611.; octubre de 1989;3(5):299-308.
64. Cogswell ME, Wang C-Y, Chen T-C, Pfeiffer CM, Elliott P, Gillespie CD, et al. Validity of predictive equations for 24-h urinary sodium excretion in adults aged 18-39 y. *Am J Clin Nutr.* 1 de diciembre de 2013;98(6):1502-13.
65. Kelly C, Geaney F, Fitzgerald AP, Browne GM, Perry IJ. Validation of diet and urinary excretion derived estimates of sodium excretion against 24-h urine excretion in a worksite sample. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* Elsevier; 10 de mayo de 2015;
66. Official Journal International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-163.
67. Bogner HR, de Vries HF, Kaye EM, Morales KH. Pilot trial of a licensed practical nurse intervention for hypertension and depression. *Fam Med.* mayo de 2013;45(5):323-9.
68. Grigoryan L, Pavlik VN, Hyman DJ. Characteristics, drug combinations and dosages of primary care patients with uncontrolled ambulatory blood pressure and high medication adherence. *J Am Soc Hypertens.* enero de ;7(6):471-6.
69. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* julio de 2014;32(7):1359-66.
70. Creatinina en orina: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 29 de marzo de 2013]. Recuperado a partir de: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003610.htm>
71. Asociación Española de Farmacéuticos Analistas, Biopatología AE de.

NOMENCLATOR DE LABORATORIO CLINICO. 1ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España S.L., editor. Madrid.: McGraw-Hill Interamericana de España S.L.; 1995. 450 p.

72. Uzu T, Nakao K, Kume S, Araki H, Isshiki K, Araki S-I, et al. High sodium intake is associated with masked hypertension in Japanese patients with type 2 diabetes and treated hypertension. *Am J Hypertens*. noviembre de 2012;25(11):1170-4.
73. World Health Organization. World Health Organization. WHO forum on reducing salt intake in populations. [Internet]. 2006. Recuperado a partir de: http://www.who.int/dietphysicalactivity/Salt_Report_VC_april07.pdf
74. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 31 de marzo de 1994;330(13):877-84.
75. Greenfield H, Maples J, Wills RB. Salting of food--a function of hole size and location of shakers. *Nature*. 27 de enero de 1983;301(5898):331-2.
76. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. XVIII DIA NACIONAL DE LA PERSONA OBESA. Madrid.; 2013.
77. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. OCDE. Informe de la situación de obesidad en España - «Obesity and the Economics of Prevention: Fit not Fat». Informe. 2012.
78. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, Domínguez V, Rodríguez-Artalejo F. Influencia a lo largo de la vida de las circunstancias socioeconómicas, de la inactividad física y de la obesidad sobre la presencia de síndrome metabólico. *Rev Esp Salud Publica*. scieloes; 2007;81:25-31.
79. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Población Activa (EPA) [Internet]. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA. 2015 [citado 30 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.ine.es/prensa/epa_tabla.htm
80. Dorronsor L. Alarmante crecimiento de la «tasa gris»: tres jubilados por cada trabajador en activo en 2030 - ABC.es [Internet]. Diario El País. 2014 [citado 30 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.abc.es/economia/20141224/abci-tres-jubilados-cada-trabajador-201412232146.html>
81. Instituto Nacional de Estadística. NIVEL DE FORMACION DE LA POBLACION ADULTA [Internet]. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA. 2015 [citado 24 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259925481659&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m3=1259924822888
82. AYUNTAMIENTO DE JEREZ. MEMORIA PROYECTO JEREZ ZONA SUR. 2014.
83. Instituto Nacional de Estadística. TASA DE ALFABETIZACION EN ESPAÑA 2012. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA. 2011.
84. Adler NE, Ostrove JM. Socioeconomic status and health: what we know and what we don't. *Ann N Y Acad Sci*. enero de 1999;896:3-15.

85. McCartney DMA, Byrne DG, Turner MJ. Dietary contributors to hypertension in adults reviewed. *Ir J Med Sci.* marzo de 2015;184(1):81-90.
86. Liu Z. Dietary sodium and the incidence of hypertension in the Chinese population: a review of nationwide surveys. *Am J Hypertens.* Nature Publishing Group; septiembre de 2009;22(9):929-33.
87. Greenwood JLJ, Stanford JB. Preventing or improving obesity by addressing specific eating patterns. *J Am Board Fam Med.* 21(2):135-40.
88. James WPT. The fundamental drivers of the obesity epidemic. *Obes Rev.* marzo de 2008;9 Suppl 1:6-13.
89. Hanevold CD. Sodium intake and blood pressure in children. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(5):417-25.
90. Fu Y, Vallon V. Mineralocorticoid-Induced Sodium Appetite and Renal Salt Retention: Evidence for Common Signaling and Effector Mechanisms. *Nephron Physiol.* enero de 2014;128(1-2):8-16.
91. Oki K, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. Role of mineralocorticoid action in the brain in salt-sensitive hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* enero de 2012;39(1):90-5.
92. Mouritsen OG. Umami flavour as a means of regulating food intake and improving nutrition and health. *Nutr Health.* enero de 2012;21(1):56-75.
93. Boyland EJ, Halford JCG. Television advertising and branding. Effects on eating behaviour and food preferences in children. *Appetite.* marzo de 2013;62:236-41.
94. Garber AK, Lustig RH. Is fast food addictive? *Curr Drug Abuse Rev.* septiembre de 2011;4(3):146-62.
95. Sterling P. Allostasis: a model of predictive regulation. *Physiol Behav.* 12 de abril de 2012;106(1):5-15.
96. Ma Y, He FJ, MacGregor GA. High Salt Intake: Independent Risk Factor for Obesity? *Hypertension.* 3 de agosto de 2015;66(4):843-9.
97. Berchtold P, Sims EA, Horton ES, Berger M. Obesity and hypertension: epidemiology, mechanisms, treatment. *Biomed Pharmacother.* 1983;37(6):251-8.
98. Ge Z, Guo X, Chen X, Tang J, Yan L, Ren J, et al. Association between 24 h urinary sodium and potassium excretion and the metabolic syndrome in Chinese adults: the Shandong and Ministry of Health Action on Salt and Hypertension (SMASH) study. *Br J Nutr.* 6 de marzo de 2015;113(06):996-1002.
99. Rodríguez D, Coll M, Guerrero R, Henao L. Vasodilatación mediada por flujo en niños con sobrepeso. *Rev Chil Pediatría.* 8 de octubre de 2015;
100. Alonso FJ, Carranza MD, Rueda JD, Naranjo J. Composición corporal en escolares de primaria y su relación con el hábito nutricional y la práctica reglada de actividad deportiva. *Rev Andaluza Med del Deport.* diciembre de 2014;7(4):137-42.
101. Chen X, Du H, Zhang J, Chen X, Luo G, Que X, et al. Adiposity and blood pressure among 55[thinsp]000 relatively lean rural adults in southwest of China. *J Hum Hypertens.* Macmillan Publishers Limited; septiembre de 2015;29(9):522-9.

102. Jesky MD, Hayer MK, Thomas M, Dasgupta I. Do Obese Individuals With Hypertension Have More Difficult-to-Control Blood Pressure and End Organ Damage Than Their Nonobese Counterparts? *J Clin Hypertens*. 1 de junio de 2015;17(6):466-72.
103. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med (Baltim)*. 1987;16(2):235-51.
104. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. United States; marzo de 2003;41(3 Pt 2):625-33.
105. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. United States; marzo de 2015;116(6):991-1006.
106. Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, Ayers CR, Rohatgi A, Das SR, et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 9 de septiembre de 2014;64(10):997-1002.
107. Badran M, Yassin BA, Fox N, Laher I, Ayas N. Epidemiology of Sleep Disturbances and Cardiovascular Consequences. *Can J Cardiol*. julio de 2015;31(7):873-9.
108. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med (Berl)*. enero de 2001;79(1):21-9.
109. Hall J, Juncos L, Wang Z, Hall M, do Carmo J, da Silva A. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. febrero de 2014;7:75.
110. Triggle CR, Hollenberg M, Anderson TJ, Ding H, Jiang Y, Ceroni L, et al. The endothelium in health and disease--a target for therapeutic intervention. *J Smooth Muscle Res*. diciembre de 2003;39(6):249-67.
111. Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and hypertension: a 2-way street? *Hypertension*. marzo de 2000;35(3):807-13.
112. Grimes CA, Wright JD, Liu K, Nowson CA, Loria CM. Dietary sodium intake is associated with total fluid and sugar-sweetened beverage consumption in US children and adolescents aged 2-18 y: NHANES 2005-2008. *Am J Clin Nutr*. 15 de mayo de 2013;98(1):189-96.
113. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. England; mayo de 2010;33(5):386-93.
114. Baudrand R, Campino C, Carvajal CA, Olivieri O, Guidi G, Faccini G, et al. High sodium intake is associated with increased glucocorticoid production, insulin resistance and metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 15 de mayo de 2014;80(5):677-84.
115. Larsen SC, Ängquist L, Sørensen TIA, Heitmann BL. 24h Urinary Sodium Excretion and Subsequent Change in Weight, Waist Circumference and Body Composition. Tomé D, editor. *PLoS One*. 25 de julio de 2013;8(7):e69689.
116. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. Italy; octubre de 2000;10(5):287-94.

117. Boschitsch E, Mayerhofer S, Magometschnigg D. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone. *Climacteric*. England; agosto de 2010;13(4):307-13.
118. Hilliard LM, Nematbakhsh M, Kett MM, Teichman E, Sampson AK, Widdop RE, et al. Gender differences in pressure-natriuresis and renal autoregulation: role of the Angiotensin type 2 receptor. *Hypertension*. 2011;57(2):275-82.
119. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena MG, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens*. diciembre de 2005;23(12):2269-76.
120. Meyer BR, Bellucci A. Renal function in the elderly. *Cardiol Clin*. mayo de 1986;4(2):227-34.
121. Luft FC, Weinberger MH, Fineberg NS, Miller JZ, Grim CE. Effects of age on renal sodium homeostasis and its relevance to sodium sensitivity. *Am J Med*. UNITED STATES; enero de 1987;82(1B):9-15.
122. Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. agosto de 1996;7(8):1106-22.
123. Gómez-Pavón J, Gálvez Barrón C, Baztán Cortés JJ, Ruipérez Cantera I. [Comparison of equations to estimate the glomerular filtration in people aged 75 or older without known renal disease]. *Med Clin (Barc)*. 20 de marzo de 2010;134(8):346-9.
124. Barquilla García A, Llisterri Caro JL, Prieto Díaz MA, Alonso Moreno FJ, García Matarín L, Galgo Nafría A, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española asistida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2010. [Blood pressure control in a population of hypertensive diabetic patients treated in primary care: PRESCAP-Diabetes Study 2010.]. *Semergen*. 2 de abril de 2014;
125. Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension. *Ann Med*. junio de 2012;44 Suppl 1:S119-26.
126. Bendersky M. [Resistant hypertension]. *Rev la Fac Ciencias Médicas (Córdoba, Argentina)*. enero de 2012;69(3):156-9.
127. Burnier M, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II receptor blockade and angiotensin-converting enzyme inhibition in healthy subjects. *Exp Nephrol*. enero de 1996;4 Suppl 1:41-6.
128. Regoli D, Plante GE, Gobeil F. Impact of kinins in the treatment of cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther*. julio de 2012;135(1):94-111.
129. Leonetti G. The effects of calcium antagonists on electrolytes and water balance in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. enero de 1994;24 Suppl A:S25-9.
130. O'Donnell M, Mente A, Yusuf S. Sodium intake and cardiovascular health. *Circ Res*. 13 de marzo de 2015;116(6):1046-57.
131. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P, Wielgosz A, et al. Association of Urinary Sodium and Potassium Excretion with Blood Pressure. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 14 de agosto de 2014;371(7):601-11.
132. Elliott P, Dyer A, Stamler R. The INTERSALT study: results for 24 hour sodium and potassium, by age and sex. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum*

- Hypertens. Department of Epidemiology and Population Sciences, London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK.; octubre de 1989;3(5):323-30.
133. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary Sodium and Potassium Excretion, Mortality, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 13 de agosto de 2014;371(7):612-23.
 134. Ambard L, Beaujard E. Causes de l'hypertension artérielle. *Arch Gen Med*. 1904;1:520-33.
 135. de Wardener HE. [Sodium and hypertension]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. FRANCE; septiembre de 1996;89 Spec No:9-15.
 136. Zou J, Li Y, Li F-H, Wei F-F, Wang J-G. Urinary angiotensinogen excretion and ambulatory blood pressure. *J Hypertens*. octubre de 2012;30(10):2000-6.
 137. Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, et al. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension*. abril de 2010;55(4):1040-8.
 138. Gómez Marcos MÁ, García Ortiz L, Sánchez Rodríguez Á, Parra Sánchez J, García García Á, González Elena LJ. Control de la presión arterial, concordancias y discrepancias entre diferentes métodos de medida utilizados. *Hipertensión*. diciembre de 2008;25(6):231-9.
 139. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, Atkins N, Baumgart P, De Cort P, et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens Suppl*. enero de 1994;12(7):S1-12.
 140. Ogedegbe G, Spruill TM, Sarpong DF, Agyemang C, Chaplin W, Pastva A, et al. Correlates of isolated nocturnal hypertension and target organ damage in a population-based cohort of African Americans: the Jackson Heart Study. *Am J Hypertens*. agosto de 2013;26(8):1011-6.
 141. Wang C, Deng W-J, Gong W-Y, Zhang J, Tang H, Peng H, et al. High prevalence of isolated nocturnal hypertension in Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. junio de 2015;4(6):e002025.
 142. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. noviembre de 2002;20(11):2183-9.
 143. Li Y, Staessen JA, Lu L, Li L-H, Wang G-L, Wang J-G. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study. *Hypertension*. agosto de 2007;50(2):333-9.
 144. Fukuda M, Munemura M, Usami T, Nakao N, Takeuchi O, Kamiya Y, et al. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int*. febrero de 2004;65(2):621-5.
 145. Burnier M, Coltamai L, Maillard M, Bochud M. Renal sodium handling and nighttime blood pressure. *Semin Nephrol*. septiembre de 2007;27(5):565-71.
 146. Fukuda M, Goto N, Kimura G. Hypothesis on renal mechanism of non-dipper pattern of circadian blood pressure rhythm. *Med Hypotheses*. enero de 2006;67(4):802-6.

147. Kimura G, Dohi Y, Fukuda M. Salt sensitivity and circadian rhythm of blood pressure: the keys to connect CKD with cardiovascular events. *Hypertens Res.* 2010;33(6):515-20.
148. Firsov D, Tokonami N, Bonny O. Role of the renal circadian timing system in maintaining water and electrolytes homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 5 de febrero de 2012;349(1):51-5.
149. Baguet J-P, Nadra M, Barone-Rochette G, Ormezzano O, Pierre H, Pépin J-L. Early cardiovascular abnormalities in newly diagnosed obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag.* enero de 2009;5:1063-73.
150. Kanbay M, Turgut F, Uyar ME, Akcay A, Covic A. Causes and mechanisms of nondipping hypertension. *Clin Exp Hypertens.* octubre de 2008;30(7):585-97.
151. Vaile JC, Stallard TJ, al-Ani M, Jordan PJ, Townend JN, Littler WA. Sleep and blood pressure: spontaneous baroreflex sensitivity in dippers and non-dippers. *J Hypertens.* diciembre de 1996;14(12):1427-32.
152. Wang C, Zhang J, Liu X, Li C, Ye Z, Peng H, et al. Reversed dipper blood-pressure pattern is closely related to severe renal and cardiovascular damage in patients with chronic kidney disease. *PLoS One.* enero de 2013;8(2):e55419.
153. Kucukdurmaz Z, Karavelioglu Y, Karapinar H, Gul I, Yilmaz A, Yarlioglu M, et al. Hypertensive response to exercise in dipper and non-dipper normotensive diabetics. *Clin Exp Hypertens.* enero de 2014;36(5):275-9.
154. Rodríguez Castellanos FE. Hipertensión arterial sistémica y sensibilidad a la sal. *Arch Cardiol México. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez;* 76:161-3.
155. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis.* enero de 1999;33(1):29-35.
156. Andalib A, Akhtari S, Rigal R, Curnew G, Leclerc J-M, Vaillancourt M, et al. Determinants of masked hypertension in hypertensive patients treated in a primary care setting. *Intern Med J.* marzo de 2012;42(3):260-6.
157. Hernández del Rey R. Hipertensión arterial enmascarada. Más preguntas que respuestas. *Hipertens y Riesgo Vasc.* junio de 2009;26(3):95-7.
158. Yano Y, Bakris GL. Recognition and management of masked hypertension: A review and novel approach. *J Am Soc Hypertens.* mayo de 2013;7(3):244-52.
159. Law M. Salt, blood pressure and cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk.* febrero de 2000;7(1):5-8.
160. Wang J-G, Li Y. Characteristics of hypertension in the Chinese population. *Curr Hypertens Rep.* octubre de 2012;14(5):410-5.
161. Judd EK, Calhoun DA, Warnock DG. Pathophysiology and treatment of resistant hypertension: the role of aldosterone and amiloride-sensitive sodium channels. *Semin Nephrol.* enero de 2014;34(5):532-9.
162. Campese VM. Pathophysiology of resistant hypertension in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* enero de 2014;34(5):571-6.
163. Bobrie G, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G, et al. Sequential

nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens.* agosto de 2012;30(8):1656-64.

164. Estadística IN de. Instituto Nacional de Estadística: población española en 2002 [Internet]. Página web oficial. 2002 [citado 19 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=9663>
165. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Española Cardiol.* Elsevier; 1 de mayo de 2007;60(5):476-85.
166. Instituto Nacional de Estadística. POBLACION ANDALUZA EN 2002 [Internet]. Web oficial INE. 2002 [citado 19 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=9681>
167. Gijón Conde MT, Rodríguez Martín-Millanes C, Jones Dougan S, Pitillas Robledo I. MAPA y estratificación del riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso en atención primaria. *Atención Primaria.* octubre de 2006;38(7):415-6.
168. Maiques Galán A, Antón García F, Franch Taix M, Albert Ros X, Aleixandre Martí E, Collado Gil Á. Riesgo cardiovascular del SCORE comparado con el de Framingham. Consecuencias del cambio propuesto por las Sociedades Europeas. *Med Clin (Barc).* octubre de 2004;123(18):681-5.
169. Escobar C, Barrios V, Calderón A, Llisterri JL, García S, Rodríguez-Roca GC, et al. Diabetes mellitus en la población hipertensa asistida en Atención Primaria en España. Grado de control tensional y lipídico. *Rev Clínica Española.* mayo de 2007;207(5):221-7.
170. Gómez-Marcos M a., Cea Calvo L, Marcos Rodríguez a., Ollauri Nevares a., Rodríguez Ávila Z, García-Ortiz L. Prevalencia de lesión renal en pacientes hipertensos atendidos en las consultas de Atención Primaria. *Hipertens y Riesgo Vasc.* septiembre de 2010;27(5):187-94.
171. Segura J, De La Sierra A, Fernandez S, Ruilope L. HIGH PREVALENCE OF TARGET ORGAN DAMAGE IN HYPERTENSIVE AND PREHYPERTENSIVE PATIENTS WITH ASSOCIATED CARDIOVASCULAR RISK FACTORS: PP.26.62. *J Hypertens.* junio de 2010;28:1.
172. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, de la Sierra Á, Hernández del Rey R, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens.* mayo de 2007;25(5):977-84.
173. de la Sierra A, Gorostidi M, Aranda P, Corbella E, Pintó X. Prevalence of Atherogenic Dyslipidemia in Spanish Hypertensive Patients and Its Relationship With Blood Pressure Control and Silent Organ Damage. *Rev Española Cardiol (English Ed.* julio de 2015;68(7):592-8.
174. du Cailar G, Ribstein J, Mimran A. Dietary sodium and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens.* marzo de 2002;15(3):222-9.
175. Sanders MW, Fazzi GE, Janssen GMJ, Blanco CE, De Mey JGR. High sodium intake increases blood pressure and alters renal function in intrauterine growth-retarded rats. *Hypertension.* julio de 2005;46(1):71-5.

176. Koomans HA, Roos JC, Dorhout Mees EJ, Delawi IM. Sodium balance in renal failure. A comparison of patients with normal subjects under extremes of sodium intake. *Hypertension*. enero de ;7(5):714-21.
177. Yu HC, Burrell LM, Black MJ, Wu LL, Dilley RJ, Cooper ME, et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation*. 8 de diciembre de 1998;98(23):2621-8.
178. Yilmaz R, Akoglu H, Altun B, Yildirim T, Arici M, Erdem Y. Dietary salt intake is related to inflammation and albuminuria in primary hypertensive patients. *Eur J Clin Nutr*. 22 de agosto de 2012;66(11):1214-8.
179. Hawkes C, Webster J. National approaches to monitoring population salt intake: a trade-off between accuracy and practicality? *PLoS One*. enero de 2012;7(10):e46727.
180. Ribič CH, Zakotnik JM, Vertnik L, Vegnuti M, Cappuccio FP. Salt intake of the Slovene population assessed by 24 h urinary sodium excretion. *Public Health Nutr*. 2010;13(11):1803-9.
181. Johansson G, Bingham S, Vahter M. A method to compensate for incomplete 24-hour urine collections in nutritional epidemiology studies. *Public Health Nutr*. diciembre de 1999;2(4):587-91.
182. Wang C-Y, Cogswell ME, Loria CM, Chen T-C, Pfeiffer CM, Swanson CA, et al. Urinary excretion of sodium, potassium, and chloride, but not iodine, varies by timing of collection in a 24-hour calibration study. *J Nutr*. agosto de 2013;143(8):1276-82.
183. Jakobsen J, Pedersen AN, Ovesen L. Para-aminobenzoic acid (PABA) used as a marker for completeness of 24 hour urine: effects of age and dosage scheduling. *Eur J Clin Nutr*. enero de 2003;57(1):138-42.
184. Rakova N, Jüttner K, Dahlmann A, Schröder A, Linz P, Kopp C, et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell Metab*. 8 de enero de 2013;17(1):125-31.
185. Mente A, O'Donnell MJ, Yusuf S. Reply to both letters. *J Hypertens*. diciembre de 2014;32(12):2501-3.
186. Joint Health Surveys Unit. National Centre for Social Research. An Assessment of Dietary Sodium Levels among Adults (aged 19–64) in the General Population, Based on Analysis of Dietary Sodium in 24 hour Urine Samples. London, UK.; 2006.
187. Koeppen BM, Stanton BA. *Berne y Levy Fisiología*. Sexta. Elsevier Iberoamericana, editor. Barcelona: Elsevier Iberoamericana; 2014.
188. McLean R, Williams S, Mann J. Monitoring population sodium intake using spot urine samples: validation in a New Zealand population. *J Hum Hypertens*. Macmillan Publishers Limited; noviembre de 2014;28(11):657-62.
189. Ogura M, Kimura A, Takane K, Nakao M, Hamaguchi A, Terawaki H, et al. Estimation of salt intake from spot urine samples in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. enero de 2012;13:36.
190. Staessen JA, Birkenhäger W, Bulpitt CJ, Fagard R, Fletcher AE, Lijnen P, et al. The relationship between blood pressure and sodium and potassium excretion during the day and at night. *J Hypertens*. abril de 1993;11(4):443-7.

191. Mente A, O'Donnell MJ, Dagenais G, Wielgosz A, Lear SA, McQueen MJ, et al. Validation and comparison of three formulae to estimate sodium and potassium excretion from a single morning fasting urine compared to 24-h measures in 11 countries. *J Hypertens*. mayo de 2014;32(5):1005-14; discussion 1015.
192. Nerbass FB, Pecoits-Filho R, McIntyre NJ, McIntyre CW, Taal MW. Development of a formula for estimation of sodium intake from spot urine in people with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. enero de 2014;128(1-2):61-6.
193. Smith WC, Crombie IK, Tavendale RT, Gulland SK, Tunstall-Pedoe HD. Urinary electrolyte excretion, alcohol consumption, and blood pressure in the Scottish heart health study. *BMJ*. ENGLAND; julio de 1988;297(6644):329-30.
194. Wielgosz A, Robinson C, Mao Y, Jiang Y, Campbell NRC, Muthuri S, et al. The Impact of Using Different Methods to Assess Completeness of 24-Hour Urine Collection on Estimating Dietary Sodium. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 12 de octubre de 2015;n/a - n/a.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: CARACTERÍSTICAS DE LAS FORMULAS DE KAWASAKI, TANAKA E INTERSALT	26
Tabla 2 TABLA DE CONTINGENCIA DE CLASIFICACIÓN DEL IMC POR SEXOS	52
Tabla 3: DIFERENCIACIÓN DE LA NATRIURESIS POR SEXO Y EDAD	53
Tabla 4: DIFERENCIACION DE LA NATRIURESIS 24 H Y POR TRAMOS EN RELACIÓN AL USO HABITUAL DEL SALERO EN LA MESA	54
Tabla 5: DIFERENCIACION DE LA NATRIURESIS 24 H Y POR TRAMOS ENTRE LOS RECONOCEDORES DE ABUSO DE SAL EN LAS COMIDAS.....	55
Tabla 6: COMORBILIDAD Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	55
Tabla 7: NUMERO DE PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIHIPERTENSIVOS POR CADA PACIENTE	56
Tabla 8: DISTRIBUCION POR GRUPOS TERAPEUTICOS DEL TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES	56
Tabla 9: RELACION ENTRE LA OBESIDAD Y EL NUMERERO DE PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIHPERTENSIVOS INDICADOS	57
Tabla 10: PACIENTES CON TA CONTROLADA POR MAPA EN RELACION A SU IMC	58
Tabla 11: PACIENTES CON TA CONTROLALA POR MAPA EN RELACION A SU IMC.	58
Tabla 12: PRINCIPALES PARAMETROS DE LA MAPA.....	59
Tabla 13: PORCENTAJE DE CONTROL DE LA TA SEGUN MAPA (Criterios de la sociedad europea de HTA ⁴³)	59
Tabla 14: RELACION ENTRE LOS CRITERIOS DE CONTROL DE LAS CIFRAS TENSIONALES EN LA CONSULTA Y MEDIANTE MAPA.....	60
Tabla 15: VARIABLES DIFERENCIADAS CON/SIN PRESENCIA DE LA HTA ENMASCARADA	61
Tabla 16: ALBUMINURIA (Albumina/Creatinina mg/g).....	62
Tabla 17: Clasificación de la ERC según las guías KDIGO 2012	62
Tabla 18: RELACION ENTRE GRASA CORPORAL Y NATRIURESIS DIARIA POR TRAMOS HORARIOS	63
Tabla 19: RELACION ENTRE IMC Y NATRIURESIS DIARIA POR TRAMOS.....	63
Tabla 20: NATRIURESIS (g. de Na) DIFERENCIADA POR CADA TIPO DE ANTIHIPERTENSIVO	64
Tabla 21: RELACION ENTRE EL NUMERO DE PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIHIPERTENSIVOS Y LA NATRIURESIS DIARIA Y POR TRAMOS HORARIOS.....	65
Tabla 22: NATRIURESIS EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON IECAS	65
Tabla 23: NATRIURESIS Y BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	65
Tabla 24: NATRIURESIS y USO DE DIURETICOS	66
Tabla 25: NATRIURESIS POR TRAMOS HORARIOS y GRADO DE CONTROL DE LA TAS y TAD CLINICA.....	66

Tabla 26: NATRIURESIS EN CUANTO AL CONTROL DE CIFRAS TENSIONALES EN LA CLINICA	66
Tabla 27: NATRIURESIS E HTA RESISTENTE.....	67
Tabla 28: RELACION DE LA ALBUMINURIA EN LA HTA RESISTENTE	67
Tabla 29: NATRIURESIS DIARIA Y POR TRAMOS HORARIOS y CONTROL DE LA TENSION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA MEDIANTE MAPA	68
Tabla 30: NATRIURESIS DIARIA Y POR TRAMOS HORARIOS y CONTROL DE LA TENSION ARTERIAL MEDIANTE MAPA.....	68
Tabla 31: NATRIURESIS MEDIA ATENDIENDO A LOS GRUPOS DE EDAD	69
Tabla 32: DISTRIBUCIÓN DE LA NATRIURESIS POR GRUPOS DE EDAD Y SEXOS ..	69
Tabla 33: CONTROL DE LA TA DURANTE LAS 24 H.....	70
Tabla 34: CONTROL DE LA TAS DURANTE LAS 24 H.....	70
Tabla 35: CONTROL DE LA TAD DURANTE LAS 24H	70
Tabla 36: CONTROL DE LA TA DURANTE EL DIA.....	70
Tabla 37: CONTROL DE LA TAS DURANTE EL DIA	70
Tabla 38: CONTROL DE LA TAD DURANTE EL DIA	70
Tabla 39 CONTROL DE LA TA DURANTE LA NOCHE	71
Tabla 40: CONTROL DE LA TAS DURANTE LA NOCHE.....	71
Tabla 41: CONTROL DE LA TAD DURANTE LA NOCHE	71
Tabla 42: RELACION ENTRE EL CONTROL DE LA TA MEDIANTE MAPA Y LA NATRIURESIS DE 24 H Y SU FRACCIONAMIENTO EN EL DÍA.....	71
Tabla 43: CONTROL DE LA TA DURANTE EL DIA Y LA NOCHE CON LA NATRIURESIS DE 24 H Y SU FRACCIONAMIENTO EN EL DIA.....	72
Tabla 44: RELACION ENTRE LA TA MEDIANTE MAPA DURANTE LA NOCHE CON LA NATRIURESIS DE 24 H Y SU FRACCIONAMIENTO EN EL DIA.....	72
Tabla 45: CUANTIFICACION DE PATRONES DIPPER Y NON DIPPER RESPECTO A LA TAS.....	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 46: CUANTIFICACION DE PATRONES DIPPER Y NON DIPPER RESPECTO A LA TAD	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 47: CARACTERÍSTICAS DE LA NATRIURESIS DIARIA Y POR TRAMOS HORARIOS FRENTE A PATRONES DIPPER Y NON DIPPER EN LA TAS Y TAD.....	73
Tabla 48: VALORES MEDIOS DE EDAD, PESO, IMC Y MDRD EN LOS SUBGRUPOS DIPPER Y NONDIPPER TAS.....	74
Tabla 49: COMPORTAMIENTO DE LA TAS SEGÚN LA EDAD	74
Tabla 50: DESCENSO LA TAS NOCTURNA Y GRADO DE CONTROL DE LA TA 24 HORAS.....	74
Tabla 51: RELACION ENTRE EL CONTROL DE LA PA DURANTE TODO EL DIA CON EL CONTROL DE LA PA DURANTE LA NOCHE	75
Tabla 52: CONTROL DE LA PA 24 HORAS Y CONTROL DE LA PA DURANTE EL DIA	75

Tabla 53: CORRELACION ENTRE LA NATRIURESIS DE 24 H CON SUS FRACCIONAMIENTOS DURANTE EL DIA.....	76
Tabla 54: VARIABLES PREDICTORAS DE LA NATRIURESIS DE 24 HORAS.	76
Tabla 55: PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	77
Tabla 56: NATRIURESIS DIARIA Y POR TRAMOS Y FRCV	78
Tabla 57: RELACION DE LA NATRIURESIS DIARIA Y POR TRAMOS CON LA CUANTIA TOTAL DE FRCV PRESENTE EN LOS PACIENTES.....	78
Tabla 58: PRESENCIA DE LAS LOD EN LOS PACIENTES.....	79
Tabla 59: CUANTIA TOTAL DE LOD PRESENTE EN CADA PACIENTE; Error! Marcador no definido.	
Tabla 60: PRESENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA EN LOS PACIENTES	79
Tabla 61: PRESENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA	79
Tabla 62: NATRIURESIS DIARIA Y POR TRAMOS HORARIOS EN LAS LOD	80
Tabla 63: LOD+ECV Y NATRIURESIS.....	81
Tabla 64: LOD+ECV E INGESTA DE SODIO	81
Tabla 65: INGESTA DE SAL Y ALBUMINURIA MATUTINA	81
Tabla 66: NATRIURESIS POR TRAMO HORARIO Y EN 24 H.....	82
Tabla 67: INGESTA DIARIA DE SAL Y NATRIURESIS POR TRAMOS HORARIOS.....	82
Tabla 68: VELOCIDAD DE EXCRECCION DE SODIO (Gramos de Na+ / hora.)	82
Tabla 69: DIFERENCIAS DE LA NATRIURESIS ESTIMADA POR CADA UNA DE LAS FORMULAS CON APLICACIÓN EN LA ORINA AISLADA, DE LA MAÑANA, TARDE Y NOCHE CON RESPECTO A LA CUANTIFICADA EN 24 H JUNTO CON LA CORRELACION DE CADA ESTIMACIÓN CON LA NATRIURESIS MEDIA OBTENIDA..	83
Tabla 70: DETERMINACION DE LA NATRIURESIS DIARIA CONSTATADA Y LA ESTIMADA CON CADA FORMULACION USANDO LA MUESTRA DE ORINA AISLADA MATUTINA Y NOCTURNA (mg de Na).....	84
Tabla 71: DIFERENCIA DETECTADA ENTRE LA NATRIURESIS DIARIA REAL RESPECTO A LA ESTIMADA CON CADA UNA DE LAS FORMULACIONES UTILIZANDO LA MUESTRA DE ORINA MATUTINA AISLADA Y LA NOCTURNA (mg de Na).....	84
Tabla 72: DIFERENCIA DETECTADA ENTRE LA NATRIURESIS REAL Y LA ESTIMADA CON ORINA PUNTUAL MATUTINA Y LA DEL TRAMO NOCTURNO POR SEXOS	84
Tabla 73: VALOR DE LA NATRIURESIS 24H. JUNTO CON LOS OBTENIDOS CON LAS 3 FORMULAS UTILIZANDO PARA CADA UNA LAS MUESTRAS DE LA ORINA NOCTURNA, NOCHE Y LA DE LA PRIMERA MICCION DE LA MAÑANA (AISLADA)....	86
Tabla 74: PARAMETROS DE LAS GRAFICAS DE BLAND-ALTMAN	86
Tabla 75: GRAFICOS DE BLAND-ALTMAN PARA LAS FORMULAS DE INTERSALT, TANAKA Y KAWASAKI CON MUESTRAS DEL TRAMO DE NOCHE Y LA AISLADA DE LA PRIMERA MICCION DE LA MAÑANA.....	87

Tabla 76: DATOS OBTENIDOS TRAS LA REALIZACION DE LAS CURVAS ROC	90
Tabla 77: VALORES DE SENSIBILIDAD, 1-ESPECIFICIDAD E INDICE DE YODEN PARA CADA UNA DE LAS FORMULAS QUE ESTIMA LA NATRIURESIS EN SUS FRACCIONAMIENTOS DIARIOS.....	93

ANEXOS

ANEXO 1: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CDR)

- Nombre
- Edad
- Teléfonos de contacto
- DNI
- Nivel educativo máximo alcanzado.
- Estado civil
- Numero de convivientes en el domicilio:
- Raza
- Peso
- Perímetro de cintura.
- Talla
- IMC
- % GRASA corporal.
- Fecha diagnóstico de la HTA:
- Disponibilidad de aparato propio de control TA: si , no
- Tratamientos vigentes a su inclusión (estatinas, antihipertensivos, antidiabéticos orales, insulinas...)
- Antecedentes personales, con especial mención de eventos cardiovasculares.
- Antecedentes familiares, con especial mención de eventos cardiovasculares.
- Tensión arterial en consulta a su inclusión.
- Resultados de una MAPA.
- Análítica sanguínea: hemograma completo, glucemia, urea, sodio, cloro, potasio, creatinina, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, hemoglobina glicosilada (solo diabéticos), TGO, TGP, GGT, bilirrubina total, CPK, TSH,
- Análítica de orina en cada fraccionamiento horario: anormales y sedimento, cloro, sodio, potasio, proteinuria, microalbuminuria, cálculo del MDRD, creatinina, urea, relación albumina/creatinina.
- Informe de resultados de la MAPA.
- Cuestionario básico de inclinaciones dietéticas:
Horario de comidas: desayuno, almuerzo y cena
¿Cómo le gustan sus platos?: sin sal, salada, normal.
¿Le han aconsejado alguna vez evitar la sal?: si, no
¿Quién?:.....
¿Suele tener en su mesa un salero?: si , no

¿Le han llamado la atención alguna vez sus familiares por abusar de la sal en sus comidas o gustarle la comida excesivamente salada?: si , no

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza / Propósito:

Se agradece su participación en este proyecto de investigación.

El propósito de este proyecto es investigar la relación entre la eliminación de sodio en orina y la hipertensión, además de determinar el valor predictivo de estas para el desarrollo posterior de alteraciones clínicas. Su consentimiento, junto con el de otros participantes va a formar una parte crucial de la investigación práctica de este proyecto.

Participación voluntaria/procedimientos:

Este proyecto consiste en el seguimiento y revisión de los valores analíticos obtenidos por una muestra de pacientes en el periodo de estudio para comprobar la influencia de la ingesta de sodio, así como el seguimiento de su evolución clínica mediante el análisis de la información clínica.

En ocasiones, puede ser precisa la confirmación de resultados de estos exámenes, de ahí que se le pida su colaboración y consentimiento para el acceso a los resultados de sus determinaciones analíticas. Los parámetros analíticos que se determinaran serán exclusivamente los relacionados con el objetivo de esta investigación. Profesionales médicos de atención primaria le comunicaran los resultados y le propondrán medidas correctoras, si fuese el caso.

Su participación es completamente voluntaria y usted tiene el derecho de rechazarla, incluso después de dar este consentimiento. Su rechazo a participar en el estudio o su deseo de terminar esta participación anticipadamente, no tendrán ningún tipo de implicación o consecuencias (asistenciales o de otro tipo) y además, si así lo desea, se destruirán los materiales y muestras relacionados.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente:

No hay ningún riesgo específico asociado con su participación en este proyecto de investigación. Los resultados analíticos obtenidos le serán comunicados, y en función de estos se le pueden proponer medidas correctoras que contribuyan a la prevención de la enfermedad o mejorar su manejo clínico.

Confidencialidad

Sus datos serán tratados con la más absoluta confidencialidad según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador responsable del estudio, Dr. Ortega Marlasca (en el Centro de Salud San Telmo).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Si se publican los resultados del estudio, sus datos personales no serán publicados y su identidad permanecerá anónima.

Información sobre muestras biológicas

En ocasiones, puede ser precisa la confirmación de resultados analíticos previos, de ahí que se le pida su colaboración y consentimiento para acceder a su información clínica. Los parámetros analíticos que se determinaran y consultaran serán exclusivamente los relacionados con el objetivo de esta investigación.

Las muestras de orina y sangre se procesaran en el laboratorio de bioquímica de su hospital de referencial siguiendo la codificación empleada en el estudio y después serán eliminadas.

Si usted no desea continuar participando en el estudio, se eliminarán todas las muestras biológicas identificables que hayan sido obtenidas exclusivamente para este estudio lo que imposibilitara la realización de nuevos análisis.

Usted tiene derecho a estar informado de cualquier nueva determinación analítica que se realice con sus muestras de orina o sangre que inicialmente no estuviesen previstas en este estudio. En este caso, el investigador podría tener que pedirle un nuevo consentimiento que usted podría rechazar.

Implicaciones para el donante/paciente:

- Su participación en este estudio es totalmente voluntaria.
- El paciente/donante puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99 y usted podrá tener acceso, rectificar y cancelar estos datos en cualquier momento.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Derecho de tener una copia del formulario de consentimiento

Usted puede guardar una copia de este formulario de consentimiento para sus documentos personales.

Contactos

Será un placer para el investigador responder a cualquier pregunta sobre el proyecto. Puede contactar con el Dr. Ortega Marlasca (investigador principal) por correo electrónico a manuelm.ortega.sspa@juntadeandalucia.es , por teléfono 856814121 o personalmente en el Centro de Salud San Telmo (Jerez de la Frontera).

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

ESTUDIO:

VALOR DE LA NATRIURESIS DIARIA Y SU FRACCIONAMIENTO COMO MARCADOR DE DAÑO ORGÁNICO Y EN EL CONTROL DE LA POBLACIÓN HIPERTENSA EN ATENCIÓN PRIMARIA

Yo **(Nombre** **y**
Apellidos):.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio arriba identificado.
- He recibido suficiente información sobre el estudio arriba diferenciado.
- He hablado con el profesional sanitario informador: Dr. Manuel María Ortega Marlasca.
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de mis datos clínicos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado DETERMINACION DE LA INGESTA DE SAL EN POBLACION HIPERTENSA EN UN CUPO ASISTENCIAL DE UN MEDICO DE FAMILIA.*

Firma del paciente

(o representante legal en su caso)

Nombre y apellidos:.....

Fecha:




Firma del profesional

sanitario informador

Dr. Manuel María Ortega Marlasca

Fecha:

ANEXO 3: DOCUMENTO RECOGIDA ORINA 24 HORAS.

	FECHA Y HORA:	PACIENTE:
		
ESTUDIO SALHTA		CITAR PARA EL DÍA: / /
PERFIL ANALITICO FRACCIONADO DE ORINA DE UN DÍA		

**POR FAVOR,
SEGUIR INSTRUCCIONES AL DORSO**

MAÑANA: Desde las 8 h hasta las 15 h (3 de la tarde) Desechar la primera orina de principio de la recolección. Total orina recogida en la MAÑANA: _____ CC	CODIGO PEGATINA MAÑANA
TARDE: Desde las 15 h hasta las 22 h (10 de la noche) Total orina recogida en la TARDE: _____ CC	CODIGO PEGATINA TARDE
NOCHE: Desde las 22 h hasta las 8 h del día que le extraen la sangre Total orina recogida en la NOCHE: _____ CC	CODIGO PEGATINA NOCHE

Servicio Andaluz de Salud. Centro de Salud San Telmo. 11408-JEREZ FRA. (CADIZ)
Dr. Manuel M^o Ortega Marfaca. Especialista en medicina familiar y comunitaria.
Col. 111107678 CNP: 00001166929

1

INSTRUCCIONES PARA LA RECOGIDA DE UNA MUESTRA DE ORINA DE 24 HORAS

Es sumamente importante que la recogida de orina de 24 horas se haga **EXACTAMENTE** como a continuación se explica:

1. Comience a recoger la orina 24 horas el día anterior a la fecha de entrega de las muestras de orina
2. Vacíe su vejiga cuando se levante por la mañana y deseche esa orina.

3. Durante el período de recolección **NO beba más líquidos** de los habituales. **No beba bebidas alcohólicas.**
4. A partir de ese momento **recoja en el recipiente entregado toda la orina** que elimine a lo largo del día y de la noche según los tramos horarios referenciados.
5. Haga una última recogida cuando vacíe su vejiga al levantarse a la mañana siguiente a la misma hora que el día anterior.
6. Mantenga la orina que va recogiendo **REFRIGERADA** y mézclela de vez en cuando.
7. **Llévela al centro de salud** el día que se le facilita la cita anotando las cantidades de orina recogidas por cada tramo horario y una muestra de cada uno de ellos.

EL RECIPIENTE QUE SE LE HA ENTREGADO PUEDE LLEVAR UN CONSERVANTE.
NO LO TIRE.

ANEXO 4: VALORES MEDIOS DE LA TA EN HOMBRES Y MUJERES ATENDIENDO A SU IMC.

En cuanto a las cifras de tensión arterial, en la siguiente tabla presentamos los valores medios de TAS, TAD, TA Media de 24 horas, durante el día y durante la noche, atendiendo a los valores antropométricos de varones y mujeres.


VARONES

	TAS	TAD	PP	TAM	TAS-D	TAD-D	PP-D	TAM-D	TAS-N	TAD-N	PP-N	TAM-N
NORMOPESO	135,90	77,40	58,50	66,60	138,43	79,57	58,86	99,23	129,00	71,87	57,13	90,83
SOBREPESO	135,60	79,70	55,90	64,60	140,39	82,24	58,15	101,64	127,65	72,86	54,79	91,12
OBESIDAD	143,70	84,70	59,08	69,20	146,74	86,53	60,21	106,56	138,96	79,82	59,14	96,93

MUJERES

	TAS	TAD	PP	TAM	TAS-D	TAD-D	PP-D	TAM-D	TAS-N	TAD-N	PP-N	TAM-N
NORMOPESO	168,83	107,93	60,90	72,33	151,13	89,13	62,00	109,80	148,63	83,73	64,90	105,37
SOBREPESO	139,36	80,91	58,46	60,13	132,72	83,56	49,16	102,98	133,33	73,50	59,83	93,36
OBESIDAD	140,44	80,93	59,51	60,82	142,21	83,13	59,08	102,81	136,34	74,99	61,35	95,46

ANEXO 5: ACEPTACION DEL ESTUDIO POR EL COMITÉ DE ÉTICA ASISTENCIAL

 Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL	ACUERDO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN (CEI)
	Fecha: 4 de julio de 2012
CEI de Jerez, Costa-Noroeste y Sierra de Cádiz	

D. Eduardo Diéguez Valencia, en calidad de Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Jerez, Costa-Noroeste y Sierra de Cádiz,

CERTIFICA

Que, según consta en el Acta 6/2012, en su reunión del día 21 de junio de 2012, este Comité de Ética de la Investigación, a petición del investigador **D. Manuel M^a. Ortega Marlasca**, perteneciente al Centro de Salud de San Telmo de Jerez de la Frontera, ha evaluado el proyecto de investigación titulado **"Valor de las natriuresis diaria y su fraccionamiento como marcador de daño orgánico y en el control de la población hipertensa en Atención Primaria (SAL 240512)"**, en su versión de 24 de mayo de 2012 y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados, y es adecuado el plan de reclutamiento de pacientes previstos.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos en su versión de 24 de mayo de 2012 y el plan previsto para el reclutamiento de los sujetos se considera adecuado.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
- La capacidad del investigador, sus colaboradores y las instalaciones son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- Por tanto, **este Comité de Ética de la Investigación acuerda emitir informe favorable** para el mencionado estudio, conforme a la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, los principios de las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos de las autoridades reglamentarias para la verificación de los documentos originales y la auditoría/inspección del estudio.

Lo que firmo, a petición del investigador, en Jerez de la Frontera, a 4 de julio de 2012

El Secretario del CEI

Fdo.: Eduardo Diéguez Valencia



ACLARACIÓN.- El acuerdo del CEI, no implica que la Dirección del Centro esté obligada a asumir los costes derivados de este estudio, para lo cual el investigador/a deberá solicitar la conformidad de la Dirección del Centro, detallando los costes y adjuntando declaración responsable de que no percibe ningún tipo de financiación.

SIGLAS

ABC: Área Bajo la Curva.
AMPA: AutoMedición de la Presión Arterial.
AP: Atención Primaria de Salud.
ARA-2: Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina 2.
BSRA: Bloqueantes del Sistema Renina-Angiotensina
CA: Calcioantagonistas.
CRD: Cuaderno de Recogida de Datos.
CV: CardioVascular
DIASTOL_MAX_G: TAD máxima del día.
DIASTOL_MIN_G: TAD mínima del día.
ECV: Enfermedad CardioVascular.
ERC: Enfermedad Renal Crónica.
FC: Frecuencia cardiaca
FG: Filtrado Glomerular
FRCV: Factores de Riesgo CardioVascular.
HTA: Hipertensión arterial.
HVI: Hipertrofia de Ventrículo Izquierdo.
IAM: Infarto Agudo de Miocardio.
IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina.
IMC: Índice de Masa Corporal.
INTERSALT_AISL: Aplicación de la fórmula INTERSALT con la primera orina del día.
INTERSALT_M: Aplicación de la fórmula INTERSALT en orina de la mañana.
INTERSALT_N: Aplicación de la fórmula INTERSALT en orina de la tarde.
INTERSALT_T: Aplicación de la fórmula INTERSALT en orina de la noche.
KAWASAKI_AISL: Aplicación de la fórmula KAWASAKI con la primera orina de la mañana.
KAWASAKI_M: Aplicación de la fórmula KAWASAKI en orina de la mañana.
KAWASAKI_T: Aplicación de la fórmula KAWASAKI en orina de la tarde.
KAWASAKI_N: Aplicación de la fórmula KAWASAKI en orina de la noche.
LEC: Líquido ExtraCelular.
LOD: Lesiones en los Órganos Diana.
LPM: latidos por minuto.
MAPA: Medición Ambulatoria de la Presión Arterial.
MAX_PULS_G: Máxima frecuencia registrada en el día.

MDRD-IDMS: Formulación de cálculo del filtrado glomerular basado en el estudio Modification of Diet in Renal Disease usando metodología isotope dilution mass spectrometry (IDMS).

MGdeNa24H: Natriuresis las 24 horas.

MGdeNaM: Natriuresis de la mañana en mg.

MGdeNaN: Natriuresis de la tarde en mg.

MGdeNaT: Natriuresis de la noche en mg.

Na/h_M: Gramos de Na eliminados por hora en turno de mañana.

Na/h_T: Gramos de Na eliminados por hora en turno de tarde.

Na/h_N: Gramos de Na eliminados por hora en turno de noche.

Na/h_24h: Gramos de Na eliminados por hora en 24 horas.

NATRIURESIS 24 H: Mg de Na eliminados en 24 h.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PA: Principios Activos.

PAD: Presión Arterial Diastólica.

PAS: Presión Arterial Sistólica.

PROM_DIA_D: Media de la TAD del periodo de actividad.

PROM_DIAS_G: Media de la TAD de 24 horas.

PROM_DIA_N: Media de la TAD del periodo de descanso.

PROM_PULS_G: Media de la frecuencia cardiaca de 24 horas.

PROM_SIS_D: Media de la TAS del periodo de actividad.

PROM_SIS_G: Media de la TAS de las 24 h.

PROM_SIS_N: Media de la TAS del periodo de descanso.

PROTEINA TOTAL ORINA 24 H: eliminación proteica en 24 h.

PULS_MIN_G: Frecuencia cardiaca mínima del día.

SAS: Servicio Andaluz de Salud.

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation

SISTOL_MAX_G: TAS máxima del día

SISTOL_MIN_G: TAS mínima en el día.

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

stdDesv_DIAS_G: Desviación estándar de la TAD del día.

stdDesv_PULS_G: Desviación estándar de la frecuencia cardiaca del día.

stdDesv_SIS_G: Desviación estándar de la TAS del día

SUP_LIM_DIAS_G: % de superación del límite de la TAD del día.

SUPLIM_PULS_G: Elevación sobre el límite de la frecuencia cardiaca del día.

SUP_LIM_SIS_G: % de superación del límite de la TAS del día

TAD: Tensión Arterial Diastólica.

TAM: Tensión Arterial Media.

TANAKA_AISL: Aplicación de la fórmula TANAKA con la primera orina de la mañana.

TANAKA_M: Aplicación de la fórmula TANAKA en orina de la mañana.

TANAKA_T: Aplicación de la fórmula TANAKA en orina de la tarde.

TANAKA_N: : Aplicación de la fórmula TANAKA en orina de la noche.

TAS: Tensión Arterial Sistólica.

PUBLICACIONES REALIZADAS

- Ortega-Marlasca M-M, Novalbos-Ruiz JP, Gómez-Fernández P. **Importancia de la ingesta de sal en el paciente hipertenso. Estudio SALHTA.** Riesgo Vasc. 2014;11(11):43.
- Ortega-Marlasca M-M, Novalbos-Ruiz JP, Gómez-Fernández P. **¿Realmente controlados y descontrolados?. Importancia de la Medición Automatizada de la Presión Arterial (MAPA) en la toma de decisiones finales en el paciente hipertenso.** Riesgo Vasc. 2014;11(11):47.

AVALES CIENTIFICOS OBTENIDOS

- Sociedad Andaluza de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. 17/2/2015.
- Fundación para el Fomento de la Salud. 17/4/2015.

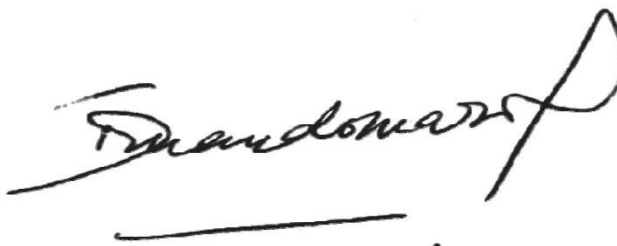
Andalucía, a 17 de Febrero de 2015

La Sociedad Andaluza de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular ha estudiado la documentación aportada por el Dr. Manuel M^a Ortega Marlasca para el aval de la tesis doctoral titulada "**Valor de la natriuresis diaria y su fraccionamiento como marcador de daño orgánico y en el control de la población hipertensa en Atención Primaria**"

Por esto nuestra Sociedad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular concede el **Aval Científico** a esta actividad.

Agradeciendo de antemano su atención.

Reciba un cordial saludo.



Fernando Marín.
Presidente de SAHTA

Madrid, 17 de abril de 2015

CERTIFICADO

La Fundación para el Fomento de la Salud, una vez estudiada la documentación aportada por el Dr. D. MANUEL MARÍA ORTEGA MARLASCA, ha concedido el aval científico a la tesis doctoral **“Valor de la natriuresis diaria y su fraccionamiento como marcador de daño orgánico y en el control de la población hipertensa en Atención Primaria”**.

Asimismo certifica haber apoyado metodológicamente la misma tesis con la cesión temporal de un monitor de Medición Automatizada de la Presión Arterial (Modelo BOSO TM-2430 PC2) desde febrero de 2011 a febrero de 2015.



Fdo. Josefa Mª Panisello Royo
Directora General
Fundación para el Fomento de la Salud