

Contenido en sodio de la dieta y enfermedades cardiovasculares

M. LUQUE OTERO

Unidad de Hipertensión. Hospital Universitario San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

El contenido en sodio de la dieta se ha relacionado tradicionalmente con las cifras de presión arterial y con la prevalencia de hipertensión arterial, y la restricción de sodio ha sido considerada como la mejor medida no farmacológica para reducir las presiones arteriales, y sigue siendo recomendada rutinariamente como el primer paso terapéutico a considerar ante un paciente hipertenso. En esta revisión consideraremos las relaciones epidemiológicas entre ingesta de sodio y los niveles de presión arterial, la capacidad de la restricción de sodio para reducir las presiones arteriales y, por último, algunos efectos indeseables que pueden asociarse a la restricción de sodio.

RELACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ENTRE INGESTA DE SODIO, NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El mayor soporte a la teoría de que la ingesta de sodio podía constituir un importante factor en el desarrollo de la hipertensión arterial, lo constituyó la observación de que en las comunidades que conservaban un estilo de vida tribal y sin contactos con la cultura occidental la presión arterial era muy baja, no se elevaba con la edad y la hipertensión arterial era una enfermedad desconocida; sin embargo, la presión aumentaba en cuanto esos sujetos entraban en contacto con la cultura occidental. Aunque es difícil determinar los factores asociados a ello, los investigadores norteamericanos que los han estudiado

(1) han encontrado, en general, que los índices dietéticos de culturización son los que mejor se correspondían con la elevación de las cifras tensionales.

Todas las poblaciones de este tipo ingieren menos de 70 mmol diarios de sodio, y un ejemplo extremo de este bajo consumo de sodio lo constituyen los indios Yanomanos del Amazonas (2), que excretan por orina solamente entre 1 y 2 mmol diarios de sodio mientras que la excreción de potasio alcanza más de 150 mmol diarios, lo que nos lleva a una relación Sodio/Potasio diametralmente opuesta a la habitual en la población occidental, que está entre 3 y 4. En este grupo de individuos se comprobó que la adaptación crónica a una muy baja ingesta de sodio era similar a la observada durante depleciones agudas: elevación de renina y de aldosterona. Pese a ello se mantenían muy bajas cifras de presión arterial, lo que enfatiza la importancia del contenido total de sodio en el desarrollo de la hipertensión en el humano y que la elevación de renina y aldosterona en estas circunstancias puede ser crucial para lograr la conservación renal de todo el sodio filtrado en el glomérulo.

Pese a todo, no puede olvidarse que el cambio de una cultura tribal a una cultura occidental no sólo estriba en un incremento de la ingesta de sodio, sino también a una compleja modificación en la ingesta de los principales nutrientes, incluyendo el incremento de la ingesta de carbohidratos simples, proteínas de origen animal, grasas saturadas y poliinsaturadas, fósforo y

alimentos precocinados, y el descenso del consumo de potasio, proteínas vegetales y carbohidratos complejos, hechos todos ellos que como veremos a lo largo de esta exposición pueden modificar las cifras tensionales.

Relación entre ingesta de sodio y presiones arteriales en estudios interpoplacionales

Junto con este panorama de las sociedades de modo de vida tribal, de "baja presión", está la observación de lo que sucede en las sociedades de modo de vida occidental (3). En las sociedades en las que se añade sal a los alimentos las presiones son mayores que en las que no lo hacen a cualquier edad que se considere y la presión muestra el conocido patrón de elevarse con la edad. Por otra parte, los estudios realizados comparando grupos con diferentes ingestas de sal han puesto de manifiesto como las poblaciones que consumen más sodio tienen presiones arteriales más elevadas (figura 1), de tal forma que la comparación entre poblaciones parece indicar que existe una relación clara entre ingesta de sodio y niveles de presión arterial. Tal hecho ha sido bien revisado por Simpson (4) que estudiando las curvas de regresión en varias comunidades ha podido establecer que por cada 100 mmol que aumente la ingesta de sodio la presión sistólica se incrementa 12 mmHg y 7 mmHg la diastólica en ambos sexos. Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo en que esta relación entre sodio y presiones arteriales en estudios entre poblaciones sea real, McCarron (5) sostiene que si de los estudios que soportan tal afirmación se excluyen aquellos en los que la estimación de la ingesta de sodio no se ha realizado mediante determinación de la excreción urinaria del mismo, al menos durante un periodo de 24 horas, tal relación desaparece.

Relación entre ingesta de sodio y presiones arteriales en estudios intrapoblacionales

En contraste con la relación interpoplacional entre ingesta de sodio y niveles de presión arterial la correlación entre ambas variables dentro de una población suele arrojar resultados negativos. Existen

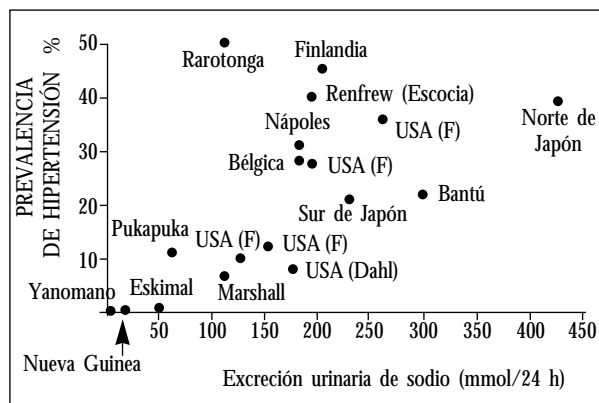


FIG. 1. Relación entre excreción urinaria de sodio y prevalencia de hipertensión arterial en diversas poblaciones.

multitud de estudios que han abordado este tema en muy diferentes lugares del mundo y los resultados globales, recientemente revisados por Simpson (4), demuestran que es posible encontrar una relación positiva y significativa entre la excreción urinaria de sodio y el cociente sodio/potasio en los países del este de Asia, pero en las poblaciones occidentales tal relación no suele ser significativa y en algunas ocasiones incluso ha sido negativa.

En España, no existen muchos datos respecto a cuál es la ingesta habitual de sodio. Nuestro grupo estimó hace años la ingesta de sodio, a través de la excreción urinaria del ion en una muestra de orina de 24 horas, en 71 pacientes hipertensos del área de Madrid enviados a nuestra Unidad de Hipertensión y en dieta libre de sodio (6). No encontramos la menor relación entre presión arterial y consumo de sodio, siendo el coeficiente de correlación obtenido entre estas variables muy bajo y no significativo. Nos sorprendió el alto número de pacientes que consumían elevadas cantidades de sal, siendo el consumo medio de 212 mmol de sodio durante 24 horas.

En este mismo intento de cualificar la ingesta de sodio en la población española y su relación con los niveles de presión arterial, nuestro grupo determinó la ingesta de sodio, mediante medición del mismo en una muestra de orina de 24 horas, en un grupo de 569 sujetos con edades comprendidas entre 6 y 17 años (7). La excreción de sodio fue mayor en los varones que en las mujeres y aumentó con la edad. Encontramos coeficientes de correlación positivos y estadísticamente significativos entre ingesta de sodio y presiones

arteriales en algunos grupos, pero sin embargo al ajustar el peso corporal en cada grupo de edad tal correlación significativa desaparecía, perdiéndose cualquier relación entre ingesta de sodio y niveles de presión arterial.

¿A qué puede deberse esta falta de relación entre ingesta de sodio y presiones arteriales en estudios realizados dentro de una población? Existen varias posibilidades, pero la más probable es que como la ingesta de sodio puede variar mucho de un día a otro, una sola muestra urinaria de 24 horas no sea suficiente para caracterizarla. Nuestro propio grupo (8), en Torrejón de Ardoz, ha estimado la ingesta de sodio durante 7 días consecutivos en dos grupos de individuos: 44 niños y adolescentes con presiones arteriales situadas persistentemente en los niveles altos de la distribución de la presión arterial (por encima del percentil 90 comparados con sujetos de la misma edad y sexo) y en 37 cuyas presiones arteriales se situaban en el percentil medio (percentil 50) de la distribución. Los resultados aparecen en la figura 2. Se aprecia como la excreción urinaria de sodio en los sujetos con mayores presiones arteriales va aumentando a lo largo de la semana alcanzando el máximo durante el fin de semana. Los coeficientes de correlación fueron positivos y significativos entre la media semanal de eliminación urinaria de sodio y niveles de presión arterial en los niños y adolescentes situados en el percentil 90 de la distribución, es decir, en los que tenían presiones más elevadas. Sorprendentemente, aunque similares resultados han sido reportados también en los Estados Unidos, también era significativa y positiva la correlación entre eliminación de potasio y presión sistólica en dicho grupo (9). En los sujetos en los que la presión estaba en los límites medios de la distribución ninguna de las correlaciones estudiadas fue significativa.

Llama la atención que los sujetos con mayores presiones arteriales ingerían/excretaban menos sodio, probablemente porque al ser los padres de los niños informados de que sus hijos eran examinados repetidas veces porque en ellos se habían detectado cifras relativamente elevadas de presión arterial en comparación con los sujetos de su misma edad, y pese a que se les advirtió de que los niños no deberían modificar su dieta habitual, las familias decidieron

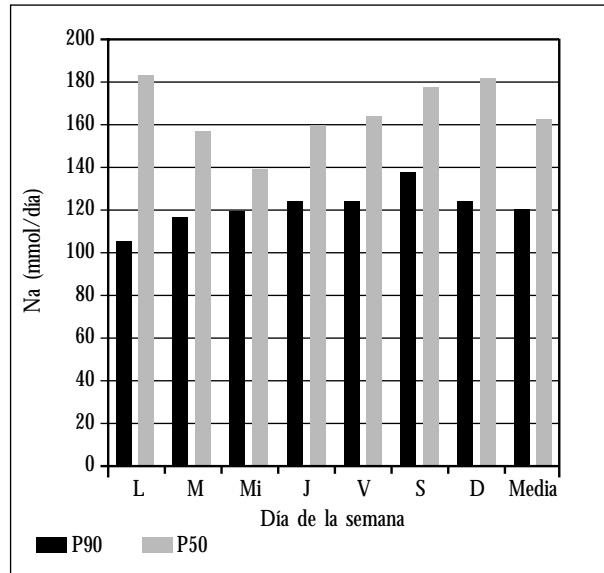


FIG. 2. Excreción urinaria de sodio durante 7 días consecutivos en niños y adolescentes en los percentiles 90 ($n=44$) y 50 ($n=32$).

reducir el consumo de sodio de sus hijos, maniobra que, como antes decíamos, es la más común reacción ante la palabra "hipertensión". Al comparar la ingesta de sodio en una submuestra del estudio Torrejón en la que tras una rápida cualificación del percentil tensional sin informar a la familia del porqué se repetían tantas tomas tensionales, encontramos que la excreción urinaria de sodio durante una única recogida de orina de 24 horas tendía a ser mayor en los sujetos que tenían mayores niveles de presión arterial, tendencia que se hacía significativa en las mujeres.

Como hemos visto, hasta ahora la evidencia de la relación entre sodio y presión arterial es equívoca, permitiendo todo lo expuesto concluir que tal vez tal relación exista aunque es difícil, por problemas metodológicos, ponerla de manifiesto.

El estudio INTERSALT (10,11)

En él fueron invitados a participar 52 centros de 32 países diferentes. En nuestro país participaron dos centros: Manresa y Torrejón de Ardoz.

La población seleccionada fue de 200 participantes en cada centro, con edades comprendidas entre 20 y 59 años, de tal forma que se seleccionaron 25 hombres y mujeres en cada uno de los ocho tramos de edad y

sexo considerados. Los sujetos fueron citados y respondieron a un cuestionario muy detallado. Se tomó la presión arterial en posición sentada dos veces en condiciones standard. Todos los participantes recogieron orina durante un período de 24 horas. En conjunto se recogieron datos de 10.648 sujetos, de los cuales, por diversas causas, se rechazaron 569. Por tanto el análisis final se hizo sobre 10.079 participantes.

Los resultados del estudio demostraron en primer lugar una gran variabilidad en la excreción urinaria de sodio entre los diferentes centros incluidos en el mismo. En los dos centros españoles la ingesta de sodio para varones y hembras en los diferentes grupos de edad considerados aparecen en la tabla 1. Puede apreciarse que la excreción urinaria del ion fue muy similar en ambos centros y en los varones la media fue la misma en lugares tan alejados como Torrejón y Manresa. Entre los varones en Manresa la prevalencia de hipertensión arterial fue del 19% y en Torrejón del 15%, y entre las mujeres la prevalencia de hipertensión arterial fue del 13% en Manresa y del 16% en Torrejón.

El conjunto de los resultados se resume en la tabla 2. Al analizar todos los datos conjuntamente se encontró una correlación entre excreción urinaria de sodio y presión sistólica positiva y con un alto grado de significación, que persistió cuando se ajustó teniendo en cuenta el índice de masa corporal, la ingesta de alcohol y la ingesta de potasio. El coeficiente de variación de la excreción urinaria de sodio, estimado en las muestras repetidas de orina que se obtuvieron en el 12% de los participantes, fue del 0.460, con lo que el coeficiente correcto entre presión sistólica y excreción urinaria de sodio era el no corregido dividido por 0.460, es decir 0.354 (mmHg por 10 mmol Na).

¿Qué es lo que esto significa? Pues que una variación de 100 mmol en la ingesta de sodio modifica la presión arterial sistólica 3,5 mm Hg (2.2 mmHg tras ajustar el índice de masa corporal, ingesta de alcohol y consumo de potasio) mientras que el efecto sobre la presión diastólica es mucho menos manifiesto.

También se encontró una asociación positiva y significativa entre la ingesta de sodio y la pendiente de elevación de la presión sistólica con la edad, de tal forma que una reducción de la ingesta de sodio de 100 mmol/día se asocia con una reducción de 9 mm Hg en la elevación de la presión sistólica en un

TABLA 1. Excreción urinaria de sodio (mmol/24 h) en los pacientes españoles del estudio INTERSALT

		20-29 a	30-39 a	40-49 a	50-59 a	Media
Manresa *	V	185±54	219±70	190±66	204±85	199±70
	M	130±41	149±45	170±54	146±67	149±53
Torrejón	V	209±87	197±63	184±68	209±92	200±78
	M	166±50	165±44	161±49	172±69	166±54

V = Varones. M = Mujeres.
Media±SD de 25 participantes en cada grupo de edad y sexo.
* Dres. Sans, Balaguer y Borrás.

período de 30 años, por ejemplo entre los 25 y los 55 años.

En conjunto, INTERSALT ha demostrado que la ingesta de sodio se relaciona con la presión arterial, sobre todo la sistólica, y con el incremento de la presión arterial que se produce con la edad. Además es posible que la magnitud de tal asociación está infraestimada en este estudio.

Por otra parte, el estudio INTERSALT ha permitido profundizar un poco más en el concepto de sensibilidad al sodio, entendiendo como tal que, al igual que en las

TABLA 2. Relación entre presión sistólica y la excreción urinaria, durante 24 h, de sodio y potasio y cociente Ka/K

	Sodio		Potasio	Na/K
	Edad, sexo	Edad, sexo, BMI, alcohol, K	Edad, sexo, BMI, alcohol, Na	Edad, sexo, BMI, alcohol, K
Número de centros con:				
asociación positiva	39	33	13	37
asociación significativa	15	8	0	8
Número de centros con:				
asociación negativa	13	19	39	15
asociación significativa	2	2	3	0
Coefficiente combinado entre centros (mmHg/10 mmol)	0,163***	0,100**	-0,254***	0,62***
Coefficiente corregido según variabilidad del sodio	0,354	0,217	-0,446	1,61

Estudio INTERSALT.
** p <0,01.
*** p <0,001.

ratas estudiadas por Dahl, solamente una proporción de alrededor del 50% de la población sería sensible a los efectos presores del sodio, por lo que la restricción de la ingesta sólo sería eficaz en este pequeño porcentaje de la población. Si esto fuera cierto podría esperarse que la relación positiva entre sodio y presión arterial sólo se produciría en esta minoría "sensible al sodio", que serían los que tendrían mayores presiones arteriales. En INTERSALT se relacionaron ingesta de sodio y presiones arteriales descartando a los sujetos hipertensos (tensiones > 140 y/o 90 mmHg, o en tratamiento antihipertensivo) persistiendo la relación positiva y significativa entre ingesta de sodio y presión sistólica con coeficientes de correlación casi similares a los descritos para la población en su totalidad. Así, el coeficiente de regresión fue de 2,10 mmHg/100 mmol de sodio cuando se excluyeron a los hipertensos y de 2,17 mmHg/100 mmol de sodio cuando éstos fueron incluidos en el análisis. Esto supone que la relación entre sodio y presión arterial se mantiene a todo lo largo de la curva de distribución de la presión arterial y no solamente en el extremo derecho de la misma, donde se sitúan los hipertensos.

En conclusión, el estudio INTERSALT ha demostrado que existe una relación entre ingesta de sodio y presión arterial sistólica, siendo el coeficiente de regresión encontrado aparentemente modesto, 2,2 mm Hg/100 mmol de sodio, e inferior en todo caso al obtenido para el índice de sobrepeso y para el excesivo consumo de alcohol. Aunque pueda parecer que la asociación entre sodio y presión arterial es marginal la extrapolación a la población general de los resultados obtenidos en los estudios de observación demuestran que una reducción de la ingesta de sodio podría resultar en un ahorro considerable de vidas por la reducción de la mortalidad cardiovascular.

EFFECTOS DE LA REDUCCIÓN DE LA INGESTA DE SAL SOBRE LOS NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL

¿Es posible conseguir una restricción de la ingesta de sodio?

La restricción de la ingesta de sodio es una medida fácil de recomendar pero difícil de seguir, que exige

muchas visitas para conseguirla y mantenerla, y que además ha de ser verificada mediante la práctica sistemática de determinaciones de la natriuresis durante 24 horas, cosa que en la práctica clínica diaria rara vez se realiza. La opinión del paciente, a este respecto, es de poco valor pues tiende a ser optimista a la hora de valorar su cumplimiento de las recomendaciones dietéticas. En general, los estudios sobre efectos de la restricción de sodio sobre las presiones arteriales demuestran que la misma no es ni fácil de conseguir ni fácil de mantener. Hace 20 años en Karelia del Norte (Finlandia) (12) un programa comunitario intentó reducir la ingesta de sodio para reducir las presiones arteriales en la zona. La estrategia para conseguir la reducción de sodio fue realizada a todos los niveles: radio, televisión, recomendaciones, apoyo de dietistas, visitas a domicilio, puesta en el mercado de una línea de productos alimenticios bajos en sodio (que, incidentalmente, fracasaron porque los finlandeses no los compraban), en fin, un programa con un costo tremendo. A los 3 años la ingesta de sodio no se había modificado significativamente, salvo en las mujeres normotensas en las que se había reducido 18 mmol diarios. En otro proyecto realizado en Indiana a mitad de los años ochenta (13), se consiguió una reducción de la ingesta de sal que se mantuvo de forma importante (desde 170 a 85 mmol/día) durante las primeras 6 semanas, para tender a minimizarse, de tal forma que a las 30 semanas el sodio ingerido era de 120 mmol/día. Si se definía como cumplidores a aquellos pacientes que lograron una excreción urinaria de sodio inferior a 80 mmol/día menos de la mitad de los 100 pacientes incluidos lo fueron.

Por otra parte, un análisis de los principales estudios sobre el efecto de la reducción de la ingesta de sodio en hipertensos y normotensos (14) ha demostrado que la correlación entre la duración de la intervención y la modificación en la ingesta de sodio es negativa y significativa, lo que sugiere que cuanto más tiempo se intenta mantener la ingesta de sodio menor es la reducción obtenida, lo que en definitiva expresa la dificultad de mantener, incluso en estudios controlados, la restricción de sodio. Sin embargo, y pese a ello, la reducción de las presiones obtenidas tiende a mantenerse a lo largo de los estudios.

Todo esto significa que reducir la ingesta de sal de forma significativa es difícil de conseguir puntualmente

y, sobre todo, de mantener, incluso cuando se utilizan muchos medios para intentar conseguirla. Por lo tanto, es necesario tener presente que recomendarla en un paciente como forma de reducir las presiones arteriales no garantiza que tal recomendación se cumpla y es necesario un gran esfuerzo (muchas visitas, frecuentes determinaciones de sodio en orina de 24 horas, colaboración de dietista) para conseguirla.

¿Qué efecto antihipertensivo puede esperarse de la restricción de sodio?

Se han realizado muchos estudios sobre el efecto antihipertensivo de la restricción de sodio, pero la mayoría de ellos no alcanzan una mínima validez porque, entre otros defectos metodológicos, la estimación de la ingesta de sodio y de la reducción de la misma se hacía mediante preguntas al paciente, un proceder que no tiene la menor fiabilidad. En general los estudios bien controlados, con diseño cruzado o en grupos paralelos, y algunos en doble ciego, son de escasa duración por lo que las consecuencias que se pueden sacar de ellos tampoco es fácil extrapolarlas a la clínica diaria.

En los 9 estudios de diseño cruzado publicados (14) se incluyeron 241 hipertensos y los períodos de intervención fueron de 1 a 2 meses en dieta baja o alta en sodio. En 7 de ellos se utilizó el método doble ciego. La reducción de la ingesta de sodio conseguida fue de una media de 76 mmol/día. En todos se consiguió una reducción media de las presiones arteriales de $-3,1/-1,7$ mmHg (Figura 3), que fue significativa para la sistólica en 5 de ellos y para la diastólica en 4.

En los 14 estudios en los que el diseño fue de grupos paralelos se incluyeron 802 hipertensos durante un período de intervención comprendido entre 1 y 24 meses (media de 3 meses). De ellos sólo 3 se realizaron por el método doble ciego. La reducción media de la ingesta de sodio obtenida fue de 71 mmol/día y la reducción media de las presiones arteriales que se obtuvo en los grupos de restricción de sodio fue de $-2,7/-1,5$ mmHg. En 7 estudios la reducción de la sistólica y de la diastólica obtenida con la restricción de sodio resultó significativa.

Analizando todos los estudios conjuntamente las reducciones de presiones obtenidas con la restricción de sodio fueron de $-4,83/-2,45$ mmHg para sistólica y diastólica respectivamente (figura 3).

En los normotensos se han realizado 12 estudios bien diseñados, y en conjunto la reducción de las presiones arteriales asociadas a una restricción de sodio similar a la conseguida en los estudios que incluían hipertensos fue aún menor, de $-1,9/-1,1$ mmHg.

Un metaanálisis posterior publicado en 1998 (16) muestran resultados aún más modestos, encontrando en hipertensos descensos medios de presiones de $-3,9/-1,9$ mmHg para reducciones medias de la ingesta de sodio de 118 mmol/día.

En conjunto, los datos demuestran que la reducción de la ingesta de sodio reduce las presiones arteriales pero en una cuantía que, salvo excepciones probablemente ligadas a la sensibilidad al sodio, resulta muy poco significativa desde el punto de vista clínico, aunque puedan tener gran importancia desde una perspectiva epidemiológica si se consiguieran en toda la población. En efecto, una reducción poblacional de 3 mmHg de presión sistólica en la población reduciría un 11% la incidencia de ictus, un 7% la de accidentes isquémicos coronarios y un 5% la de muertes (15).

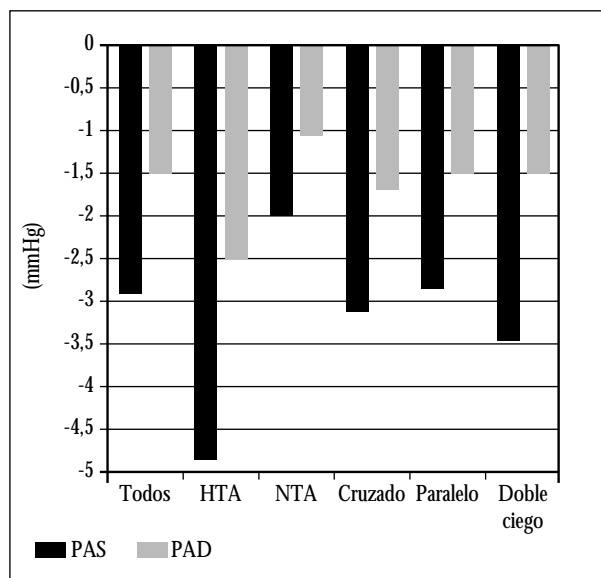


FIG. 3. Modificaciones de las presiones arteriales en estudios de restricción sódica.

¿Tiene efectos indeseables la restricción de sodio?

Aunque se han descrito alteraciones desfavorables del perfil lipídico del plasma en pacientes hipertensos sometidos a dietas hiposódicas estrictas (entre 20 y 50 mmol/diarios), no existe la evidencia de que tal cosa suceda cuando la restricción de sal es moderada (17).

Más inquietantes son las observaciones de dos estudios prospectivos realizados por el grupo de Laragh. En un estudio de 1.700 hipertensos seguidos durante una media de 8 años la tasa de infarto de miocardio fue significativamente superior en los hipertensos con renina alta que en los de renina normal o baja, pese a que aquellos eran más jóvenes (18). Y no hay que olvidar que la restricción de sodio eleva la renina. Pero además un estudio de seguimiento de casi 3.000 hipertensos durante 3 años demostró una relación inversa entre la ingesta de sodio inicial y la tasa de eventos cardiovasculares y de infarto de miocardio, de tal forma que especialmente en los varones el riesgo de infarto de miocardio era 5 veces mayor en los que estaban en el primer cuartil de ingesta/excreción de sal que en los que estaban en el cuarto cuartil (19).

Estos estudios necesitan confirmación, y probablemente relacionar la morbimortalidad cardiovascular no sólo con la ingesta de sodio inicial, sino con la obtenida durante el tratamiento. Estos estudios son difíciles de realizar por la sencilla razón de que nadie está interesado en financiarlos, y deberían ser las autoridades sanitarias las que los impulsaran. En cualquier caso ponen de manifiesto la falacia de algo que se hace rutinariamente: suponer que los beneficios de la reducción de las presiones arteriales obtenidas con los fármacos antihipertensivos son aplicables a la reducción de las presiones conseguidas con las medidas no farmacológicas. Tal cosa puede ser cierta, pero no existe ningún estudio acerca del efecto de tales medidas, incluida la restricción de sodio, sobre la morbimortalidad cardiovascular. Y otra vez debería corresponder a las autoridades sanitarias organizar estudios de este tipo para definir con exactitud los beneficios de la restricción de sodio y del resto de las medidas no farmacológicas en el paciente hipertenso. Hasta tanto, y de acuerdo con la evidencia disponible,

no hay razones para recomendar ni a la población general ni a los pacientes hipertensos nada más que moderación, que no restricción, en la ingesta de sal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Page LB. Hypertension and atherosclerosis in primitive and acculturating societies. En: Hunt SC editor. Hypertension Update. Bloomfield: Health Learning Systems, 1980; 1-12.
2. Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV. Blood pressure, sodium intake and sodium related hormones in the Yanomano Indians, a "no-salt" culture. *Circulation* 1975; 52:146-151.
3. MacGregor GA. Sodium is more important than calcium in essential hypertension. *Hypertension* 1985; 7: 628-637.
4. Simpson FO. Blood pressure and sodium intake. En: Laragh JH, Brenner BM editores. Hypertension. Nueva York: Raven Press, 1990; 205-215.
5. McCarron DA, Henry HJ, Morris CD. Human nutrition and blood pressure regulation: an integrated approach. *Hypertension* 1982; 4 Suppl III: III-2-III-13.
6. Luque Otero M, Fernández Pinilla C, Martell Claros N, Ruiz Tovar M, Fernández-Cruz A. Sal e hipertensión arterial: excreción de sodio en la hipertensión arterial esencial no tratada. *Rev Esp Cardiol* 1984; 37: 312-315.
7. Luque Otero M, Gabriel Sánchez R, Martell Claros N, Fernández Pinilla C, Martínez Zamora M, Sacristán Sevilla A, et al. Relationship of blood pressure levels to height, weight and sodium and potassium excretion in spanish children. *J Hypertens* 1985; 3 suppl 3: s391-s393.
8. Luque Otero M, Fernández Pinilla C. Influencia de los factores dietéticos sobre la presión arterial. Su relevancia en el desarrollo de la hipertensión arterial. En: Luque Otero M, Fernández Pinilla C, Gómez Candela C editores. Hipertensión y dieta. Madrid: Idepsa, 1990; 16-51.
9. Cooper R, Sotero I, Lin K, Berkson D, Levinson S, Stamler J. The association between urinary sodium excretion and blood pressure in children. *Circulation* 1980; 62: 97-104.
10. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988; 297: 319-328.
11. Special Issue: INTERSALT. *J Human Hypertens* 1989; 3: 279-330.
12. Pietinen P, Tanskanen A, Nissinen A, Tuomilehto J, Puska P. Changes in dietary habits and knowledge concerning salt during a community-based prevention program for hypertension. *Ann Clin Res* 1984; 16(suppl 43): 151-155.
13. Weinberger MH, Cohen SJ, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Dietary sodium restriction as adjunctive treatment of hypertension. *JAMA* 1988; 259: 2561-2565.
14. Cutler JA, Follmann D, Scott Allender P. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(suppl): 643s-651s.
15. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease: par I, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
16. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols and triglyceride. A meta-analysis. *JAMA* 1998; 279: 1383-1391.

17. de Wardener HE, Kaplan NM. On the assertion that a moderate restriction of sodium intake may have adverse health effects. *Am J Hypertens* 1993; 6:810-814.
18. Alderman MH, Madhavan S, Oot WI, et al. Association of the renin profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324: 1098-1104.
19. Alderman MH, Madhavan S, Cohen H, Sealey JF, Laragh JH. Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension* 1995; 25: 1144-1152.